Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4 A

Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 12.11.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... **1**
Tabellenverzeichnis ... **4**
Abbildungsverzeichnis ... **24**
Abkürzungsverzeichnis ... **46**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... **50**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 51
4.2 Methodik ... 63
4.2.1 Fragestellung ... 63
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 67
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 70
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 70
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 71
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 72
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 73
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 74
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 75
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 77
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 77
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 77
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika ... 78
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte ... 78
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden ... 90
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 93
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 95
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 95
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 101
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 104
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 104
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 104
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 104
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 108
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 110
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 112
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 114
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 115
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 115
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 139
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 140

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 140
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT ... 144
4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – RCT ... 144
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT ... 153
4.3.1.3.1.2.1 Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) – RCT ... 153
4.3.1.3.1.2.2 Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – RCT ... 174
4.3.1.3.1.2.3 Ergänzende Morbiditätsendpunkte – RCT ... 493
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 506
4.3.1.3.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 506
4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen – RCT ... 611
4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – RCT ... 611
4.3.1.3.1.4.2 Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – RCT ... 636
4.3.1.3.1.4.3 Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – RCT 704
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 719
4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen ... 730
4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) ... 772
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT ... 815
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 817
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 817
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 817
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 818
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 818
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 818
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 821
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 821
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 821
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 821
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 822
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 823
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 823
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 824
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 824
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 825
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 825
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 825
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 826
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 826
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 827
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 827
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 827
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 827

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 829
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 837
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 837
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 837
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 837
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 838
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 838
4.6 Referenzliste ... 839
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 847
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 851
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 853
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 855
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 883
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 906
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse ... 935

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 53

Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 590 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 56

Tabelle 4-3 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 69

Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten 79

Tabelle 4-5: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) 93

Tabelle 4-6: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.0 99

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation mit Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulation mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulation mit Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 128

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulation mit Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 128

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulation mit Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 130

Tabelle 4-22 Übersicht zu den Datenschnitten für die Studie KEYNOTE 590 ... 132

Tabelle 4-23 Übersicht zu den Datenschnitten für die Studie KEYNOTE 062 ... 137

Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 139

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 140

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben ... 144

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 145

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) ... 146

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) ... 147

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) ... 149

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) ... 150

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) ... 153

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 155

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) ... 156

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) ... 157

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) ... 159

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) ... 160

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 162

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)... 163

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)..... 165

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)..... 166

Tabelle 4-42: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 168

Tabelle 4-43: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 168

Tabelle 4-44: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 169

Tabelle 4-45: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 169

Tabelle 4-46: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)..... 170

Tabelle 4-47: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 171

Tabelle 4-48: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 172

Tabelle 4-49: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 172

Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand 174

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18 und EORTC QLQ-STO22) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 178

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 180

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)..... 201

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 223

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 245

Tabelle 4-56: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 267

Tabelle 4-57: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 270

Tabelle 4-58: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 273

Tabelle 4-59: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 276

Tabelle 4-60: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 279

Tabelle 4-61: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 282

Tabelle 4-62: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 285

Tabelle 4-63: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 288

Tabelle 4-64: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Essen des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 291

Tabelle 4-65: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 294

Tabelle 4-66: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 297

Tabelle 4-67: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 300

Tabelle 4-68: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 303

Tabelle 4-69: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 306

Tabelle 4-70: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Geschmackssinn des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 309

Tabelle 4-71: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 312

Tabelle 4-72: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Sprechen des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 315

Tabelle 4-73: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 318

Tabelle 4-74: Auswertung über den Studienverlauf des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 321

Tabelle 4-75: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 324

Tabelle 4-76: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 327

Tabelle 4-77: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 330

Tabelle 4-78: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 333

Tabelle 4-79: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 336

Tabelle 4-80: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 339

Tabelle 4-81: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 342

Tabelle 4-82: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 345

Tabelle 4-83: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Essen des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 348

Tabelle 4-84: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 351

Tabelle 4-85: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 354

Tabelle 4-86: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 357

Tabelle 4-87: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 360

Tabelle 4-88: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 363

Tabelle 4-89: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Geschmackssinn des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 366

Tabelle 4-90: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 369

Tabelle 4-91: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Sprechen des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 372

Tabelle 4-92: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 375

Tabelle 4-93: Auswertung über den Studienverlauf des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 378

Tabelle 4-94: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 381

Tabelle 4-95: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 384

Tabelle 4-96: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 387

Tabelle 4-97: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 390

Tabelle 4-98: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 393

Tabelle 4-99: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 396

Tabelle 4-100: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 399

Tabelle 4-101: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 402

Tabelle 4-102: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Essen des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 405

Tabelle 4-103: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 408

Tabelle 4-104: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 411

Tabelle 4-105: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 414

Tabelle 4-106: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 417

Tabelle 4-107: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 420

Tabelle 4-108: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Geschmackssinn des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 423

Tabelle 4-109: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 426

Tabelle 4-110: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Sprechen des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 429

Tabelle 4-111: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 432

Tabelle 4-112: Auswertung über den Studienverlauf des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 435

Tabelle 4-113: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 438

Tabelle 4-114: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 441

Tabelle 4-115: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 444

Tabelle 4-116: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 447

Tabelle 4-117: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 450

Tabelle 4-118: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 453

Tabelle 4-119: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 456

Tabelle 4-120: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 459

Tabelle 4-121: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 462

Tabelle 4-122: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 465

Tabelle 4-123: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 468

Tabelle 4-124: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Einschränkungen beim Essen des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 471

Tabelle 4-125: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Angst des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) ... 474

Tabelle 4-126: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) ... 477

Tabelle 4-127: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) ... 480

Tabelle 4-128: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) ... 483

Tabelle 4-129: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) ... 486

Tabelle 4-130: Auswertung über den Studienverlauf des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) ... 489

Tabelle 4-131: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte ... 493

Tabelle 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Morbiditätsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 495

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) ... 496

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) ... 497

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) ... 499

Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) ... 500

Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) ... 502

Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) ... 502

Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) ... 503

Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) ... 503

Tabelle 4-141: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 506

Tabelle 4-142: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 508

Tabelle 4-143: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 510

Tabelle 4-144: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)... 517

Tabelle 4-145: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom (KEYNOTE 590) 524

Tabelle 4-146: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 531

Tabelle 4-147: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 538

Tabelle 4-148: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)..... 541

Tabelle 4-149: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 544

Tabelle 4-150: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)..... 547

Tabelle 4-151: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)..... 550

Tabelle 4-152: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 553

Tabelle 4-153: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 556

Tabelle 4-154: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 559

Tabelle 4-155: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 562

Tabelle 4-156: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 565

Tabelle 4-157: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 568

Tabelle 4-158: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 571

Tabelle 4-159: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom (KEYNOTE 590) 574

Tabelle 4-160: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom (KEYNOTE 590) 577

Tabelle 4-161: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom (KEYNOTE 590) 580

Tabelle 4-162: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom (KEYNOTE 590) 583

Tabelle 4-163: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom (KEYNOTE 590) 586

Tabelle 4-164: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom (KEYNOTE 590) 589

Tabelle 4-165: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 592

Tabelle 4-166: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 595

Tabelle 4-167: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 598

Tabelle 4-168: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 601

Tabelle 4-169: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 604

Tabelle 4-170: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 607

Tabelle 4-171: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten 611

Tabelle 4-172: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 614

Tabelle 4-173: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)..... 615

Tabelle 4-174: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 620

Tabelle 4-175: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)..... 625

Tabelle 4-176: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 630

Tabelle 4-177: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)..... 636

Tabelle 4-178: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 638

Tabelle 4-179: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 639

Tabelle 4-180: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 652

Tabelle 4-181: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 662

Tabelle 4-182: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 670

Tabelle 4-183: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 675

Tabelle 4-184: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 676

Tabelle 4-185: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 678

Tabelle 4-186: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 680

Tabelle 4-187: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) ... 682

Tabelle 4-188: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) ... 684

Tabelle 4-189: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) ... 688

Tabelle 4-190: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) ... 692

Tabelle 4-191: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) ... 697

Tabelle 4-192: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) ... 699

Tabelle 4-193: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) ... 701

Tabelle 4-194: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) ... 702

Tabelle 4-195: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) ... 704

Tabelle 4-196: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 706

Tabelle 4-197: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) ... 707

Tabelle 4-198: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) ... 710

Tabelle 4-199: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) ... 713

Tabelle 4-200: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) ... 716

Tabelle 4-201: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen KEYNOTE 590 ... 721

Tabelle 4-202: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) ... 724

Tabelle 4-203: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 725

Tabelle 4-204: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 726

Tabelle 4-205: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie KEYNOTE 062 727

Tabelle 4-206: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen 729

Tabelle 4-207: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Gesamtüberleben 732

Tabelle 4-208: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod 733

Tabelle 4-209: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-OES18) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) 734

Tabelle 4-210: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) 736

Tabelle 4-211: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten 737

Tabelle 4-212: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) 738

Tabelle 4-213: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) –für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) 739

Tabelle 4-214: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) 740

Tabelle 4-215: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Gesamtüberleben 742

Tabelle 4-216: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod 743

Tabelle 4-217: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-OES18) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) 744

Tabelle 4-218: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) 746

Tabelle 4-219: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten 747

Tabelle 4-220: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) 748

Tabelle 4-221: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) 749

Tabelle 4-222: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) 750

Tabelle 4-223: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Gesamtüberleben 752

Tabelle 4-224: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod 753

Tabelle 4-225: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-OES18) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) 754

Tabelle 4-226: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) 756

Tabelle 4-227: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten 757

Tabelle 4-228: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) 758

Tabelle 4-229: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) 759

Tabelle 4-230: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 1) 762

Tabelle 4-231: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 2) 762

Tabelle 4-232: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Teil 1) 763

Tabelle 4-233: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Teil 2) 763

Tabelle 4-234: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-STO22) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Teil 1) 764

Tabelle 4-235: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-STO22) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Teil 2) 765

Tabelle 4-236: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) (Teil 1) 766

Tabelle 4-237: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) (Teil 2) 766

Tabelle 4-238: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Teil 1) 767

Tabelle 4-239: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Teil 2) 767

Tabelle 4-240: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Teil 1) 768

Tabelle 4-241: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Teil 2) 768

Tabelle 4-242: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (Teil 1) 770

Tabelle 4-243: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (Teil 2) 771

Tabelle 4-244: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 773

Tabelle 4-245: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die

Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 774

Tabelle 4-246: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 775

Tabelle 4-247: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 776

Tabelle 4-248: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 778

Tabelle 4-249: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 780

Tabelle 4-250: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 781

Tabelle 4-251: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 783

Tabelle 4-252: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 784

Tabelle 4-253: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 785

Tabelle 4-254: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die PT „Harnwegsinfektion“ (SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 786

Tabelle 4-255: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 787

Tabelle 4-256: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für die

PT „Gewicht erniedrigt“ (SOC „Untersuchungen“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 788

Tabelle 4-257: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)..... 790

Tabelle 4-258: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)..... 791

Tabelle 4-259: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)..... 792

Tabelle 4-260: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)..... 793

Tabelle 4-261: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 794

Tabelle 4-262: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Geschmackssinn des EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 795

Tabelle 4-263: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)..... 796

Tabelle 4-264: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)..... 797

Tabelle 4-265: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die PT „Oedem peripher“ sowie „Hyperkaliämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)..... 798

Tabelle 4-266: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 800

Tabelle 4-267: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 801

Tabelle 4-268: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 802

Tabelle 4-269: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 803

Tabelle 4-270: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 804

Tabelle 4-271: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 805

Tabelle 4-272: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 807

Tabelle 4-273: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 808

Tabelle 4-274: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 809

Tabelle 4-275: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 7 Punkte für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 810

Tabelle 4-276: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 811

Tabelle 4-277: 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 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 812

Tabelle 4-278: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 813

Tabelle 4-279: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 818
Tabelle 4-280: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 819
Tabelle 4-281: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 819
Tabelle 4-282: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 820
Tabelle 4-283: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 820
Tabelle 4-284: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 822
Tabelle 4-285: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 823
Tabelle 4-286: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 823
Tabelle 4-287: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 824
Tabelle 4-288: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 826
Tabelle 4-289: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 826
Tabelle 4-290: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 837
Tabelle 4-291 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 590 883
Tabelle 4-292 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 062 896
Tabelle 4-293 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 590 907

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen [Eigene Darstellung] 98

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110

Abbildung 4-3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 147

Abbildung 4-4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 148

Abbildung 4-5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 150

Abbildung 4-6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 151

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 157

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 158

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 160

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 161

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 163

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studienpopulation Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 164

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 166

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 167

Abbildung 4-15: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 182

Abbildung 4-16: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 183

Abbildung 4-17: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 184

Abbildung 4-18: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 185

Abbildung 4-19: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 186

Abbildung 4-20: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 187

Abbildung 4-21: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 188

Abbildung 4-22: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 189

Abbildung 4-23: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Essen des EORTC QLQ-OES18 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 190

Abbildung 4-24: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-OES18 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 191

Abbildung 4-25: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-OES18 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 192

Abbildung 4-26: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 193

Abbildung 4-27: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 194

Abbildung 4-28: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 195

Abbildung 4-29: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Geschmackssinn des EORTC QLQ-OES18 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 196

Abbildung 4-30: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 197

Abbildung 4-31: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Sprechen des EORTC QLQ-OES18 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 198

Abbildung 4-32: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 199

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (7 Punkte) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 200

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (10 Punkte) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 201

Abbildung 4-35: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 204

Abbildung 4-36: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 205

Abbildung 4-37: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 206

Abbildung 4-38: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 207

Abbildung 4-39: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 208

Abbildung 4-40: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 209

Abbildung 4-41: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 210

Abbildung 4-42: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 211

Abbildung 4-43: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Essen des EORTC QLQ-OES18 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 212

Abbildung 4-44: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-OES18 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 213

Abbildung 4-45: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-OES18 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 214

Abbildung 4-46: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 215

Abbildung 4-47: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 216

Abbildung 4-48: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 217

Abbildung 4-49: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Geschmackssinn des EORTC QLQ-OES18 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 218

Abbildung 4-50: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 219

Abbildung 4-51: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Sprechen des EORTC QLQ-OES18 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 220

Abbildung 4-52: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 221

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (7 Punkte) – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 222

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (10 Punkte) – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 223

Abbildung 4-55: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 226

Abbildung 4-56: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 227

Abbildung 4-57: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 228

Abbildung 4-58: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 229

Abbildung 4-59: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 230

Abbildung 4-60: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 231

Abbildung 4-61: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 232

Abbildung 4-62: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 233

Abbildung 4-63: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Essen des EORTC QLQ-OES18 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 234

Abbildung 4-64: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-OES18 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 235

Abbildung 4-65: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-OES18 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 236

Abbildung 4-66: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 237

Abbildung 4-67: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 238

Abbildung 4-68: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 239

Abbildung 4-69: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Geschmackssinn des EORTC QLQ-OES18 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 240

Abbildung 4-70: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 241

Abbildung 4-71: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Sprechen des EORTC QLQ-OES18 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 242

Abbildung 4-72: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 243

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (7 Punkte) – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 244

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (10 Punkte) – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 245

Abbildung 4-75: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 248

Abbildung 4-76: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 249

Abbildung 4-77: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 250

Abbildung 4-78: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 251

Abbildung 4-79: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 252

Abbildung 4-80: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 253

Abbildung 4-81: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 254

Abbildung 4-82: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 255

Abbildung 4-83: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-STO22 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 256

Abbildung 4-84: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-OES18 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 257

Abbildung 4-85: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 258

Abbildung 4-86: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Einschränkungen beim Essen des EORTC QLQ-STO22 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 259

Abbildung 4-87: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Angst des EORTC QLQ-STO22 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 260

Abbildung 4-88: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-STO22 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 261

Abbildung 4-89: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-STO22 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 262

Abbildung 4-90: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-STO22 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 263

Abbildung 4-91: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-STO22 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 264

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (7 Punkte) – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 265

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (10 Punkte) – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 266

Abbildung 4-94: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 269

Abbildung 4-95: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 272

Abbildung 4-96: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 275

Abbildung 4-97: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 278

Abbildung 4-98: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 281

Abbildung 4-99: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 284

Abbildung 4-100: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des

EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 287

Abbildung 4-101: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 290

Abbildung 4-102: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Essen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 293

Abbildung 4-103: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Reflux zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 296

Abbildung 4-104: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 299

Abbildung 4-105: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Speichelschlucken zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 302

Abbildung 4-106: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verschlucken zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 305

Abbildung 4-107: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Mundtrockenheit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 308

Abbildung 4-108: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Geschmackssinn zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 311

Abbildung 4-109: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 314

Abbildung 4-110: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Sprechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 317

Abbildung 4-111: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des

EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 320

Abbildung 4-112: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 323

Abbildung 4-113: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 326

Abbildung 4-114: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 329

Abbildung 4-115: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 332

Abbildung 4-116: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 335

Abbildung 4-117: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 338

Abbildung 4-118: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 341

Abbildung 4-119: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 344

Abbildung 4-120: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 347

Abbildung 4-121: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Essen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 350

Abbildung 4-122: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Reflux zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des

EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 353

Abbildung 4-123: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 356

Abbildung 4-124: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Speichelschlucken zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 359

Abbildung 4-125: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verschlucken zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 362

Abbildung 4-126: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Mundtrockenheit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 365

Abbildung 4-127: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Geschmackssinn zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 368

Abbildung 4-128: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 371

Abbildung 4-129: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Sprechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 374

Abbildung 4-130: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 377

Abbildung 4-131: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 380

Abbildung 4-132: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 383

Abbildung 4-133: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des

EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 386

Abbildung 4-134: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 389

Abbildung 4-135: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 392

Abbildung 4-136: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 395

Abbildung 4-137: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 398

Abbildung 4-138: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 401

Abbildung 4-139: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 404

Abbildung 4-140: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Essen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 407

Abbildung 4-141: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Reflux zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 410

Abbildung 4-142: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 413

Abbildung 4-143: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Speichelschlucken zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 416

Abbildung 4-144: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verschlucken zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des

EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 419

Abbildung 4-145: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Mundtrockenheit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 422

Abbildung 4-146: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Geschmackssinn zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 425

Abbildung 4-147: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 428

Abbildung 4-148: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Sprechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 431

Abbildung 4-149: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 434

Abbildung 4-150: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 437

Abbildung 4-151: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 440

Abbildung 4-152: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 443

Abbildung 4-153: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 446

Abbildung 4-154: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 449

Abbildung 4-155: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des

EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 452

Abbildung 4-156: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 455

Abbildung 4-157: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 458

Abbildung 4-158: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 461

Abbildung 4-159: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 464

Abbildung 4-160: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 467

Abbildung 4-161: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Reflux zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 470

Abbildung 4-162: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Einschränkungen beim Essen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 473

Abbildung 4-163: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Angst zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 476

Abbildung 4-164: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Mundtrockenheit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 479

Abbildung 4-165: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Geschmacksstörungen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 482

Abbildung 4-166: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Körperbild zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des

EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 485

Abbildung 4-167: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Haarausfall zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 488

Abbildung 4-168: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 491

Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 497

Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 498

Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben – Adenokarzinom (KEYNOTE 590) 500

Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 501

Abbildung 4-173: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 511

Abbildung 4-174: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 512

Abbildung 4-175: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 513

Abbildung 4-176: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 514

Abbildung 4-177: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 515

Abbildung 4-178: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 516

Abbildung 4-179: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 518

Abbildung 4-180: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 519

Abbildung 4-181: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 520

Abbildung 4-182: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 521

Abbildung 4-183: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 522

Abbildung 4-184: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 523

Abbildung 4-185: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom (KEYNOTE 590) 525

Abbildung 4-186: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom (KEYNOTE 590) 526

Abbildung 4-187: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom (KEYNOTE 590) 527

Abbildung 4-188: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom (KEYNOTE 590) 528

Abbildung 4-189: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom (KEYNOTE 590) 529

Abbildung 4-190: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom (KEYNOTE 590) 530

Abbildung 4-191: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 532

Abbildung 4-192: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 533

Abbildung 4-193: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 534

Abbildung 4-194: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 535

Abbildung 4-195: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 536

Abbildung 4-196: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 537

Abbildung 4-197: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 540

Abbildung 4-198: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 543

Abbildung 4-199: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 546

Abbildung 4-200: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 549

Abbildung 4-201: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 552

Abbildung 4-202: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 555

Abbildung 4-203: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 558

Abbildung 4-204: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 561

Abbildung 4-205: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 564

Abbildung 4-206: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des

EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 567

Abbildung 4-207: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 570

Abbildung 4-208: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 573

Abbildung 4-209: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Adenokarzinom (KEYNOTE 590) 576

Abbildung 4-210: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom (KEYNOTE 590) 579

Abbildung 4-211: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom (KEYNOTE 590) 582

Abbildung 4-212: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom (KEYNOTE 590) 585

Abbildung 4-213: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom (KEYNOTE 590) 588

Abbildung 4-214: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom (KEYNOTE 590) 591

Abbildung 4-215: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 594

Abbildung 4-216: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 597

Abbildung 4-217: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des

EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 600

Abbildung 4-218: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 603

Abbildung 4-219: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 606

Abbildung 4-220: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 609

Abbildung 4-221: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 616

Abbildung 4-222: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 617

Abbildung 4-223: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 618

Abbildung 4-224: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 619

Abbildung 4-225: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 621

Abbildung 4-226: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 622

Abbildung 4-227: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 623

Abbildung 4-228: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 624

Abbildung 4-229: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 626

Abbildung 4-230: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 627

Abbildung 4-231: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 628

Abbildung 4-232: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 629

Abbildung 4-233: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 631

Abbildung 4-234: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 632

Abbildung 4-235: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 633

Abbildung 4-236: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 634

Abbildung 4-237: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 644

Abbildung 4-238: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Hyperthyreose“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 645

Abbildung 4-239: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 646

Abbildung 4-240: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Ödem peripher“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 647

Abbildung 4-241: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Harnwegsinfektion für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 648

Abbildung 4-242: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Alkalische Phosphatase im Blut erhöht“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 649

Abbildung 4-243: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ für den

Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 650

Abbildung 4-244: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Rückenschmerzen“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 651

Abbildung 4-245: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Pneumonitis“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 652

Abbildung 4-246: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 656

Abbildung 4-247: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Oedem peripher“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 657

Abbildung 4-248: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Hyperkaliämie“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 658

Abbildung 4-249: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 659

Abbildung 4-250:Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Rückenschmerzen“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 660

Abbildung 4-251: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Schmerzen im Oropharynx“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 661

Abbildung 4-252: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 662

Abbildung 4-253: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 666

Abbildung 4-254:Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Hyperthyroidism“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 667

Abbildung 4-255: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Asthenie“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 668

Abbildung 4-256: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Harnwegsinfektionen“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 669

Abbildung 4-257: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 669

Abbildung 4-258: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 674

Abbildung 4-259: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 676

Abbildung 4-260: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 678

Abbildung 4-261: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Gewicht erniedrigt“ für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 684

Abbildung 4-262: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Thrombozytenzahl vermindert“ für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 687

Abbildung 4-263: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Gewicht erniedrigt“ für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) . 688

Abbildung 4-264: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Herzerkrankungen“ für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 690

Abbildung 4-265: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Asthenie“ für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 691

Abbildung 4-266: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Hypophosphatämie“ für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 692

Abbildung 4-267: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 696

Abbildung 4-268: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 708

Abbildung 4-269: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 709

Abbildung 4-270: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 711

Abbildung 4-271: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 712

Abbildung 4-272: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 714

Abbildung 4-273: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 715

Abbildung 4-274: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 717

Abbildung 4-275: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 718

Abbildung 4-276: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 590 CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials 895

Abbildung 4-277: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 062 CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials 905

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count (Absolute Neutrophilenzahl)
APaT	All-Patients-as-Treated
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BICR	Blinded Independent Central Review (Verblindetes, unabhängiges, zentrales Review Komitee)
b. i. d.	Bis in die (zweimal täglich)
CI/KI	Confidence Interval/Konfidenzintervall
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CPI	Checkpoint Inhibitor
CPS	Combined Positive Score
CSR	Clinical Study Report
CR	Complete Response (Vollständiges Ansprechen)
CT	Computertomografie
dFDR	Double False Discovery Rate
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe e. V.
DMC	Data Monitoring Committee
DOR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
EAC	Adenokarzinom des Ösophagus
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database

Abkürzung	**Bedeutung**
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
(e)EORTC QLQ-C30	(Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
EPO	Erythropoetin
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
eEQ-5D	Electronic EuroQoL-5 Dimensions
ESCC	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus
EU	European Union (Europäische Union)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FAS	Full-Analysis-Set
FDR	False Discovery Rate
G-BA	Gemeinsamer Bundesauschuss
GEJ	(Tumors of the) Gastroesophageal Junction
HER2	Human Epidermal Growth Receptor 2 (Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches)
HPV16	Humanes Papillomvirus 16
HR	Hazard Ratio
HRR	Homologous Recombination-Related
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
i.v.	Intravenös
IVRS	Interaktives Voice-Response-System
IWRS	Interaktives Web-Response-System
KI/CI	Konfidenzintervall/Confidence Interval
KOF	Körperoberfläche
Max	Maximum

Abkürzung	**Bedeutung**
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
m^2	Quadratmeter
mg	Milligramm
Min	Minimum
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure
MSS	Microsatellite-Stable
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl der Patienten
n	Patienten mit Ereignis
n. a.	Not applicable (nicht anwendbar)
n. c.	Not calculated (nicht berechnet)
NCT	National Clinical Trial
n. d.	nicht durchgeführt
n. p.	Not performed (nicht durchgeführt)
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
Peto-OR	Peto-Odds-Ratio
PFS	Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PR	Partial Response (Partielles Ansprechen)
PRO	Patient-Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte)
PS	Performance Status
PT	Preferred Term
PTT	Partial Prothrombin Time (Partielle Thromboplastinzeit)
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
QLQ	Quality of Life Questionnaire
QoL	Quality of Life

Abkürzung	**Bedeutung**
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
(ir)RECIST	(Immune-related) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
ROW	Rest of (the) World
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
TB	Tuberkulose
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-To-Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
USA/US	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visual Analogue Scale (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 in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) definierte die folgenden drei Teilpopulationen mit entsprechenden zVT im Anwendungsgebiet:

a) Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus; Erstlinientherapie:

   Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU)

b1) Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinoms des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs; Erstlinientherapie:

   Therapie nach Maßgabe des Arztes

b2) Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus:

   HER2 -zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes

Im Laufe des Zulassungsverfahrens erfolgte eine Spezifizierung des Anwendungsgebietes auf Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10). Dieses Anwendungsgebiet ist vollumfänglich vom ursprünglich geplanten Anwendungsgebiet umfasst und es gibt keinen anderen Therapiestandard in Abhängigkeit der PD-L1-Expression.

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der vom G-BA festgelegten zVT für Teilpopulation a, Cisplatin in Kombination mit 5-FU, für die vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten mit PD-L1-exprimierendem Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10. Diese werden in der Studie KEYNOTE 590 nachfolgend als Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) bezeichnet.

Abweichend von der Unterteilung der Adenokarzinome des Ösophagus in die Teilpopulationen b1 und b2 erfolgt die Darstellung der Ergebnisse analog zur zulassungsbegründenden Evidenz zusammengefasst. Die Patienten mit PD-L1-exprimierendem

Adenokarzinom CPS ≥ 10 des Ösophagus wurden in der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 590 nicht auf ihren HER2-Status getestet, da eine Testung abhängig vom Zulassungstatus HER2-zielgerichteter Therapien ist und somit nicht länderübergreifend vorgesehen war. Eine getrennte Darstellung gemäß der vom G-BA festgelegten Teilpopulationen b1 und b2 ist daher nicht möglich. Alle Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus werden analog zur zulassungsbegründenden Evidenz unabhängig vom HER2-Status zusammengefasst dargestellt und gemeinsam mit den Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, operationalisiert durch Cisplatin und 5-FU (siehe Abschnitt 4.2.1), analysiert. Nachfolgend werden diese Patienten als Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) bezeichnet. Aus Sicht von MSD steht dieses Vorgehen methodisch im Einklang mit der vom G-BA definierten Teilpopulation b1, da der Anteil der Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Ösophagus in der Studie KEYNOTE 590 als unter 20 % anzunehmen ist. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.1. Daten für die Teilpopulation b2 gegenüber der vom G-BA vergebenen zVT liegen nicht vor.

HER2-positive Patienten mit Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs sind vom aktuellen Anwendungsgebiet nicht umfasst und somit nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens. Die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie gegenüber der zVT erfolgt anhand der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 590 für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV). Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10), nachfolgend als Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) bezeichnet (siehe Abschnitt 4.2.1), welche die Patienten aus Teilpopulation a und Teilpopulation b1 umfasst. Eine mögliche Effektmodifikation für das Merkmal Histologie liegt für die patientenrelevanten Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht vor. Dies stützt das Vorgehen, von der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 der Studie KEYNOTE 590 den Zusatznutzen abzuleiten.

Die Ergebnisse einer weiteren Studie, der Studie KEYNOTE 062, für Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, nicht kurativ behandelbaren Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction [GEJ]) (CPS ≥ 10), nachfolgend als Adenokarzinom (GEJ) CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) bezeichnet, werden aus Gründen der formalen Vollständigkeit in Abschnitt 4.3.1 dargestellt. Die Studie KEYNOTE 062 wird nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (siehe auch Abschnitt 4.2.1).

Datenquellen

Neben der Suche in internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche in externen Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken 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 (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht. Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Zulassungsstudie KEYNOTE 590 sowie die Studie KEYNOTE 062, welche relevant für eine Fragestellung im vorliegenden Anwendungsgebiet ist, identifiziert werden. Die zulassungsbegründende Studie KEYNOTE 590 wird für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen. Die Studie KEYNOTE 062 wird aus Gründen der Vollständigkeit in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Ösophaguskarzinom oder HER2-negativem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 200 mg i. v. alle drei Wochen oder 400 mg i. v. alle sechs Wochen als 30-minütige Infusion in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	a) Plattenepithelkarzinom des Ösophagus: Cisplatin in Kombination mit 5-FU b1) HER2-negatives Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs: Therapie nach Maßgabe des Arztes b2) HER2-positives Adenokarzinom des Ösophagus: HER2-zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes	Nicht E3

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7[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. 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; HER2: Human epidermal growth receptor 2; i. v.: intravenös; mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

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 Studienberichten und/oder Studienprotokollen. 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 Studien wird mithilfe des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Item 2b bis Item 14) beschrieben und im Anhang 4-D dargestellt.

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

Zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren werden Ergebnisse der Subgruppenanalysen dargestellt. Für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Subgruppen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Region für beide Studien dargestellt. Zusätzlich zu den vom G-BA geforderten Subgruppen werden für die Studie KEYNOTE 590 die präspezifizierte Subgruppenanalyse zum Krankheitsstatus sowie die post-hoc definierte Subgruppenanalyse nach Histologie

durchgeführt und auf mögliche Effektmodifikationen untersucht. Für die Studie KEYNOTE 062 werden die präspezifizierten Subgruppenanalysen nach Krankheitsstatus, Chemotherapie-Backbone, Anzahl der Metastasen, Tumorlast und vorangegangener Gastrektomie zusätzlich zu den G-BA geforderten Subgruppenanalysen dargestellt und auf mögliche Effektmodifikationen untersucht.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 590 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 590 ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte und multizentrische Phase-III-Studie. Sie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber der Therapie mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Adenokarzinom oder Plattenepithelkarzinom des Ösophagus oder fortgeschrittenem oder metastasierendem HER2-negativem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs in der Erstlinienbehandlung. Die Studie KEYNOTE 590 umfasst somit die gemäß Zulassung für die Nutzenbewertung relevante Population: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Ösophaguskarzinom oder HER2-negativem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt), Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) in zwei Studienarme.

Die Studie KEYNOTE 590 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Auswertungen der finalen Analyse vom 02. Juli 2020, die mit dem Zulassungsantrag bei der EMA eingereicht wurden.

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

Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 590 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10

Studie: KEYNOTE 590[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	Hazard Ratio[e,f,g] [95 %-KI]	p-Wert[e,f,g]
Mortalität								
Gesamtüberleben	186[h]	124 (66,7)	13,5 [11,1; 15,6]	197[h]	165 (83,8)	9,4 [8,0; 10,7]	0,62 [0,49; 0,78]	< 0,001
Morbidität								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	186[h]	153 (82,3)	8,3 [7,2; 9,4]	197[h]	187 (94,9)	6,4 [5,7; 6,8]	0,53 [0,43; 0,67]	< 0,001
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	179[i]	125 (69,8)	1,7 [1,2; 2,6]	185[i]	134 (72,4)	1,4 [1,4; 2,1]	0,84 [0,66; 1,08]	0,180
Übelkeit und Erbrechen	179[i]	109 (60,9)	2,8 [2,1; 4,1]	185[i]	114 (61,6)	2,2 [1,9; 3,1]	0,83 [0,64; 1,09]	0,180
Schmerzen	179[i]	96 (53,6)	5,0 [3,6; 7,7]	185[i]	109 (58,9)	3,3 [2,8; 4,1]	0,68 [0,52; 0,91]	0,009
Atemnot (Dyspnoe)	179[i]	68 (38,0)	11,0 [7,2; -]	185[i]	96 (51,9)	4,2 [3,2; 5,6]	0,58 [0,42; 0,80]	< 0,001
Schlaflosigkeit	179[i]	82 (45,8)	8,1 [4,0; 25,3]	185[i]	85 (45,9)	4,9 [3,7; 7,4]	0,90 [0,66; 1,23]	0,513
Appetitverlust	179[i]	105 (58,7)	3,5 [2,6; 4,7]	185[i]	111 (60,0)	3,0 [2,1; 3,7]	0,83 [0,63; 1,09]	0,172
Verstopfung	179[i]	82 (45,8)	4,9 [3,7; -]	185[i]	92 (49,7)	4,1 [3,0; 5,8]	0,86 [0,64; 1,16]	0,313
Diarrhö	179[i]	81 (45,3)	6,9 [3,0; -]	185[i]	66 (35,7)	Nicht erreicht [4,1; -]	1,24 [0,90; 1,72]	0,192
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-OES18 Symptomskalen								
Essen	178[i]	88 (49,4)	6,7 [4,2; 11,2]	180[i]	92 (51,1)	3,6 [3,3; 5,3]	0,76 [0,57; 1,03]	0,077
Reflux	178[i]	80 (44,9)	8,1 [4,2; 13,2]	180[i]	91 (50,6)	4,4 [3,3; 6,1]	0,75 [0,55; 1,02]	0,062
Schmerzen	178[i]	88 (49,4)	5,0 [3,5; 9,6]	180[i]	93 (51,7)	4,6 [3,9; 5,5]	0,82 [0,61; 1,10]	0,182
Speichelschlucken	178[i]	72 (40,4)	9,6 [4,9; 26,1]	180[i]	80 (44,4)	5,5 [4,0; 12,2]	0,76 [0,55; 1,06]	0,103
Verschlucken	178[i]	66 (37,1)	11,1 [7,8; -]	180[i]	72 (40,0)	6,8 [4,3; 12,2]	0,71 [0,50; 1,01]	0,058
Mundtrockenheit	178[i]	102 (57,3)	3,3 [1,8; 5,1]	180[i]	92 (51,1)	3,0 [2,4; 5,0]	1,18 [0,88; 1,57]	0,271
Geschmackssinn	178[i]	98 (55,1)	2,8 [2,1; 4,4]	180[i]	98 (54,4)	3,3 [2,5; 4,2]	0,99 [0,75; 1,32]	0,952
Husten	178[i]	64 (36,0)	Nicht erreicht [5,8; -]	180[i]	68 (37,8)	7,8 [5,3; -]	0,87 [0,61; 1,23]	0,426
Sprechen	178[i]	60 (33,7)	24,3 [11,1; -]	180[i]	59 (32,8)	Nicht erreicht [5,6; -]	0,93 [0,65; 1,35]	0,720
Dysphagie	178[i]	101 (56,7)	3,0 [2,0; 4,2]	180[i]	105 (58,3)	3,1 [2,5; 3,7]	0,92 [0,70; 1,22]	0,572
Zeit bis zur ersten ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 7 bzw. 10 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS (7 Punkte)	180[i]	120 (66,7)	3,2 [2,4; 4,1]	183[i]	115 (62,8)	3,0 [2,6; 4,1]	1,02 [0,79; 1,32]	0,886
EQ-5D VAS (10 Punkte)	180[i]	115 (63,9)	3,5 [2,7; 4,2]	183[i]	112 (61,2)	3,3 [2,7; 4,6]	0,98 [0,75; 1,27]	0,860

Studie: KEYNOTE 590[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	Hazard Ratio[e,f,g] [95 %-KI]	p-Wert[e,f,g]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus	179[i]	106 (59,2)	3,5 [2,1; 4,5]	185[i]	105 (56,8)	3,7 [2,9; 4,8]	1,00 [0,76; 1,31]	0,998
Körperliche Funktion	179[i]	108 (60,3)	3,6 [3,0; 4,4]	185[i]	111 (60,0)	3,0 [2,8; 3,7]	0,93 [0,71; 1,22]	0,593
Rollenfunktion	179[i]	117 (65,4)	2,6 [1,6; 3,6]	185[i]	114 (61,6)	2,4 [2,1; 3,1]	1,03 [0,79; 1,34]	0,824
Emotionale Funktion	179[i]	77 (43,0)	10,1 [5,4; -]	185[i]	85 (45,9)	6,3 [4,2; 8,4]	0,83 [0,60; 1,14]	0,241
Kognitive Funktion	179[i]	106 (59,2)	3,1 [2,7; 4,1]	185[i]	109 (58,9)	3,7 [2,8; 4,3]	0,94 [0,71; 1,23]	0,641
Soziale Funktion	179[i]	101 (56,4)	4,2 [2,9; 5,3]	185[i]	100 (54,1)	3,3 [2,3; 4,2]	0,89 [0,67; 1,18]	0,413
Nebenwirkungen								
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	185[j]	106 (57,3)	27,1 [16,3; 45,9]	193[j]	109 (56,5)	28,0 [19,1; 46,4]	0,97 [0,74; 1,26]	0,801
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	185[j]	163 (88,1)	4,4 [3,1; 6,3]	193[j]	163 (84,5)	6,1 [3,9; 8,7]	1,05 [0,84; 1,31]	0,658
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	185[j]	46 (24,9)	Nicht erreicht [-; -]	193[j]	40 (20,7)	Nicht erreicht [71,3; -]	1,15 [0,75; 1,75]	0,531

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020

b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

d: Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen.

e: Für die Endpunktkategorie Gesamtüberleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom)

f: Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: 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: Anzahl der Patienten: ITT Population mit PD-L1 CPS ≥ 10

i: Anzahl der Patienten: FAS Population mit PD-L1 CPS ≥ 10, Patienten mit Werten zu Baseline

j: Anzahl der Patienten: APaT Population mit PD-L1 CPS ≥ 10

APaT: All-Patients-as-Treated; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Patienten mit Ereignis

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit

PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,49; 0,78]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 38 %. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU behandelt wurden, im Median bei 13,5 Monaten und bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhalten haben, bei 9,4 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 31,4 % im Interventionsarm und 15,4 % im Kontrollarm.

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

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen** Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber der zVT.

Morbidität

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,43; 0,67]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU behandelt wurden, bei 8,3 Monaten und bei Patienten, die Cisplatin in Kombination mit 5-FU erhalten haben, bei 6,4 Monaten.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen Schmerzen (HR [95 %-KI]: 0,68[0,52; 0,91]; p = 0,009) sowie Dyspnoe (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,42; 0,80]; p < 0,001) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in

Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lässt sich in keiner der Symptomskalen des EORTC QLQ-OES18 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen feststellen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich bei der Visuellen Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS) des EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) sowohl bei der Auswertung der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 7 Punkte als auch um mindestens 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Morbidität kann somit durch die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU von einer deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT ausgegangen werden. Nicht nur verzögert sich die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod deutlich, auch stellt sich unter Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU eine spürbare Linderung der Schmerzsymptomatik und Dyspnoe ein, welche von Patienten häufig als besonders belastend empfunden werden.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Morbidität (anhand der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod sowie für den Endpunkte Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-OES18 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 beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber der zVT.

Ergänzende Morbiditätsendpunkte

Die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens werden als ergänzende Morbiditätsendpunkte dargestellt und zeigen ebenfalls Ergebnisse zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Diese Analysen bestätigen die klinische Relevanz des Nutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und dem globalen Gesundheitsstatus) ist als niedrig zu bewerten. Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.

Die Tatsache, dass sich für die Lebensqualität der Patienten, die eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhalten, keine Verschlechterung ergibt, ist besonders im vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund des aggressiven und progredienten Charakters der Erkrankung als Therapieerfolg anzusehen. Auch wenn formal ein Zusatznutzen als nicht belegt anzusehen ist, zeigen die Ergebnisse keine Unterschiede durch die Hinzunahme einer dritten aktiven Wirksubstanz zu Cisplatin und 5-FU, was als positiv zu erachten ist.

Nebenwirkungen

Bei den Unerwünschten Ereignissen gesamt, von denen kein Zusatznutzen abgeleitet wird, zeigt sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,28 [1,04; 1,57]; p = 0,018) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU, jedoch liegt das Konfidenzintervall sehr nahe an der 1. Das Ergebnis ist aufgrund des geringfügigen Effekts sowie der Tatsache, dass es sich um nicht-schwerwiegende bzw. nicht-schwere Nebenwirkungen handelt, als nicht patientenrelevant zu werten. Zudem lag in beiden Behandlungsarmen nur eine kurze mediane Zeit bis zum Ereignis von 0,4 Wochen vor, was den signifikanten Unterschied und die tatsächliche klinische Relevanz für den Patienten relativiert.

Bei der Betrachtung der Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, Schweren unerwünschten Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] - Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Interventions- und Kontrollarm. Dies ist besonders bemerkenswert, da es trotz einer Hinzunahme einer dritten aktiven Wirksubstanz zu keiner Häufung an Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) bei Patienten kommt, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhalten.

Bei Betrachtung der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) zeigt sich für die Schwerwiegenden AEOSI und für die Schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied (Schwerwiegende AEOSI: HR [95 %-KI]: 4,92 [1,42; 17,00]; p = 0,012; Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5): HR [95 %-KI]: 3,43 [1,14; 10,37]; p = 0,029) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Allerdings treten im vorliegenden Anwendungsgebiet Schwerwiegende und Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) unter Pembrolizumab verglichen zu anderen Indikationen nicht gehäuft auf. Das Verträglichkeits-profil von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ist konsistent mit den bisherigen Erkenntnissen aus früheren Pembrolizumab-Studien.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich somit **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.

Patientenpopulation b2

Es wurde keine Studie identifiziert, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie im Vergleich zu einer HER2-zielgerichteten Therapie nach Maßgabe des Arztes bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus (CPS ≥ 10) untersucht. Somit können für diese Patienten keine Aussagen zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens getroffen werden.

Gesamtfazit

Die im vorliegenden Dossier berichteten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10).

Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard führt die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU zu einer klinisch relevanten und bisher nicht erreichten Reduktion des Sterberisikos sowie Vorteilen in der Morbidität bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil, ohne Zunahme schwerer Nebenwirkungen und bei vergleichbarer Lebensqualität. Besonders bemerkenswert ist hierbei der signifikante Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Die erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer spielt vor allem aufgrund des aggressiven und progredienten Charakters der Erkrankung im vorliegenden Anwendungsgebiet eine besondere Rolle. Signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU können zudem hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Es zeigt sich analog zum Gesamtüberleben eine deutliche Verbesserung für Patienten bei der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod. Zudem zeigt sich in den Symptomskalen Schmerzen und Dyspnoe eine deutliche Verbesserung unter Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Darüber hinaus ergeben sich keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede in den weiteren Symptomskalen sowie hinsichtlich des Gesundheitszustandes und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies lässt darauf schließen, dass – trotz der beobachteten unerwünschten Ereignisse – die Krankheitssymptomatik, der Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten durch die Hinzunahme von Pembrolizumab zu Cisplatin in Kombination mit 5-FU nicht negativ beeinflusst werden.

In der Gesamtschau zeigt sich, dass Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU im Vergleich zur zVT eine wirksame und effektive Therapieoption zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) darstellt. Es handelt sich daher um eine nachhaltige und gegenüber Cisplatin in Kombination mit 5-FU bisher nicht erreichte, große

Verbesserung des therapierelevanten Nutzens nach dem 5. Kapitel § 5 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 in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) im Vergleich zur zVT.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet A handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) (1).

Intervention

Im vorliegenden Anwendungsgebiet beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht wird.

Die Behandlung mit Pembrolizumab sollte gemäß Fachinformation bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität erfolgen (1).

Im Rahmen der Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie soll die Dosierung dieser Therapien gemäß Fachinformationen und/oder Fachliteratur erfolgen.

Vergleichstherapie

Im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-176 wurde initial die zVT auf Basis des Anwendungsgebietes der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen bestimmt.

Im Laufe des Zulassungsverfahrens erfolgte eine Spezifizierung des Anwendungsgebietes auf Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10). Dieses Anwendungsgebiet ist vollumfänglich vom ursprünglich geplanten Anwendungsgebiet umfasst und es gibt keinen anderen Therapiestandard in Abhängigkeit der PD-L1-Expression.

Mit Schreiben vom 02. Juli 2021 wurde die Benennung der zVT vom G-BA an den neuen Zulassungstext angepasst (2). Aus Sicht von MSD stellt diese Anpassung keine für die Zusatznutzenableitung relevante Änderung der zVT dar.

Der G-BA legte die zVT für die Teilpopulationen a, b1 und b2 wie folgt fest:

a) Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) ≥ 10; Erstlinientherapie:

   Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil

b1) Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinoms des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) ≥ 10; Erstlinientherapie:

   Therapie nach ärztlicher Maßgabe

b2) Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) ≥ 10; Erstlinientherapie:

HER2-zielgerichtete Therapie nach ärztlicher Maßgabe

MSD folgt der Empfehlung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT für die Teilpopulation a (Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10) mit Cisplatin in Kombination mit 5-FU als zVT.

Abweichend von der Unterteilung der Adenokarzinome des Ösophagus in die Teilpopulationen b1 und b2 erfolgt die Darstellung der Ergebnisse analog zur zulassungsbegründenden Evidenz zusammengefasst. Die Patienten mit PD-L1-exprimierendem Adenokarzinom CPS ≥ 10 des Ösophagus wurden in der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 590 nicht auf ihren HER2-Status getestet, da eine Testung abhängig vom Zulassungsstatus HER2-zielgerichteter Therapien ist und somit nicht länderübergreifend vorgesehen war. Eine getrennte Darstellung gemäß der vom G-BA festgelegten Teilpopulationen b1 und b2 ist daher nicht möglich. Alle Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus werden analog zur zulassungsbegründenden Evidenz unabhängig vom HER2-Status zusammengefasst dargestellt und gemeinsam mit Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes analysiert. Aus Sicht von MSD steht dies methodisch im Einklang mit der vom G-BA definierten Teilpopulation b1, da der Anteil der Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Ösophagus in der Studie KEYNOTE 590 als unter 20 % (3-7) anzunehmen ist.

In der Teilpopulation b1 wurde vom G-BA eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zVT benannt. Die Geschäftsstelle erläutert, dass hierfür mehrere Platin- und Fluoropyrimidin-haltige Doublet- oder Triplet-Chemotherapien geeignet sind, wovon sowohl Cisplatin in Kombination mit 5-FU als auch Cisplatin in Kombination mit Capecitabin umfasst sind (siehe auch Modul 3A der vorliegenden Nutzenbewertung). Die Ableitung des Zusatznutzens kann gegenüber einer dieser Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen (2, 8). MSD folgt der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zVT für b1 und wählt Cisplatin in Kombination mit 5-FU als auch Cisplatin in Kombination mit Capecitabin.

Bezüglich der Patientenpopulation b2 erläutert der G-BA in seiner Beratung, dass hierfür lediglich Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin oder 5-FU als ein geeigneter Komparator erachtet wird (2, 8). Daten für die Teilpopulation b2 gegenüber der vom G-BA vergebenen zVT liegen nicht vor.

HER2-positive Patienten mit Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs sind vom aktuellen Anwendungsgebiet nicht umfasst und somit nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens.

Sowohl für die Patientenpopulation a (Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10) als auch für die Patientenpopulation b1 (Adenokarzinom CPS ≥ 10) erfolgt der Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens auf Basis eines direkten Vergleichs anhand der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 590. Die Studie KEYNOTE 590 ist eine randomisierte

kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) und eine Single-Komparator-Studie. Die Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation mit PD-L1-exprimierenden Tumoren CPS ≥ 10 der Studie KEYNOTE 590, welche die Teilpopulationen a und b1 umfasst. Darüber hinaus werden, wie in der Beratung durch den G-BA angemerkt, Teilpopulationen getrennt nach Histologie dargestellt. Eine Unterteilung nach HER2-Status für Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus erfolgt hierbei, wie bereits erwähnt, nicht. Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs waren per Protokoll ausgeschlossen. MSD erachtet dieses Vorgehen aus folgenden Gründen als methodisch sachgerecht:

- Im Einklang mit der konfirmatorischen Zielsetzung der Zulassungsstudie KEYNOTE 590 wurden die Ergebnisse begründend auf der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 abgeleitet. Die Aussagekraft dieser Population wird als am stärksten angesehen.

- Eine Bestimmung des HER2-Status war in der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 590 für die Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus (CPS ≥ 10) nicht vorgesehen. Ein Grund hierfür ist der Zulassungsstatus HER2-zielgerichteter Therapien in den Ländern der entsprechenden Studienzentren. Liegt keine Zulassung für eine HER2-zielgerichtete Therapie vor, so ist es nicht zweckmäßig, eine HER2-Testung durchzuführen. Demzufolge wurde für Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus (CPS ≥ 10) keine Unterteilung nach HER2-Status vorgenommen, und kann auch im Rahmen der Nutzenbewertung nicht post-hoc erfolgen.

- Aus epidemiologischer Sicht geht man für Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus (CPS ≥ 10) von einem Anteil von 13,0 %-17,0 % HER2-positiver Patienten aus (siehe Modul 3 A). Diese Patienten stellen daher einen eher geringen Anteil unter den Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus dar und es ist anzunehmen, dass mehrheitlich Patienten mit HER2-negativen Adenokarzinomen des Ösophagus (CPS ≥ 10) in die Studie KEYNOTE 590 eingeschlossen wurden. Daher werden alle Patienten mit Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) analog zur zulassungsbegründenden Evidenz unabhängig des HER2-Status zusammengefasst dargestellt.

- Bei der Planung internationaler klinischer Studien orientiert sich die Wahl der Vergleichstherapie sowohl am allgemein anerkannten Therapiestandard als auch an den in den Ländern zugelassenen Arzneimitteln. Die HER2-zielgerichtete Therapie mit Trastuzumab bei Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus ist nicht weltweit und länderübergreifend zugelassen. Innerhalb der Europäischen Union ist Trastuzumab ausschließlich für Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs zugelassen (9). Infolgedessen ist eine Verwendung international zugelassener Kombinationschemotherapien der von Trastuzumab zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms im Rahmen einer internationalen klinischen Prüfung vorzuziehen.

- Zudem werden für die Gesamtpopulation CPS ≥ 10 die Subgruppenanalysen nach Histologie dargestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass das Merkmal Histologie kein relevanter Effektmodifikator für die patientenrelevanten Endpunkte ist; somit sind die Gesamtstudienergebnisse auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen übertragbar.

Aus Gründen der formalen Vollständigkeit werden die Ergebnisse einer zweiten Studie, der Studie KEYNOTE 062, in Abschnitt 4.3 dargestellt. Die Studie KEYNOTE 062 umfasst Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs, die PD-L1-positiv und HER2-negativ sind. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind hiervon nur Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs CPS ≥ 10 relevant. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs gesondert zu betrachtet. Die Analysen aller Endpunkte erfolgen nicht stratifiziert. Es ergibt sich somit eine mögliche Verzerrung auf Studienebene für die relevante Teilpopulation. Aus diesen Gründen stellt die Studie KEYNOTE 062 keine geeignete Evidenz dar und wird nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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“ (10). 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“ (11).

Studientypen

Die Bewertung wird auf Grundlage der zulassungsbegründenden 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 umfasst die bewertungsrelevante *Patientenpopulation* der erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Ösophaguskarzinom oder HER2-negativem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie.

Die *Prüfintervention* ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie. Pembrolizumab soll 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 (1).

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-176 die *Vergleichsintervention* zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen für die Teilpopulationen a, b1 und b2 fest (8). Im Laufe des Zulassungsverfahrens erfolgte eine Spezifizierung des Anwendungsgebietes auf Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10). Dieses Anwendungsgebiet ist vollumfänglich vom ursprünglich geplanten Anwendungsgebiet umfasst und es gibt keinen anderen Therapiestandard in Abhängigkeit der PD-L1-Expression.

Mit Schreiben vom 02. Juli 2021 wurde die Benennung der zVT vom G-BA an den neuen Zulassungstext angepasst (2). Aus Sicht von MSD stellt diese Anpassung keine für die Zusatznutzenableitung relevante Änderung der zVT dar.

Der G-BA legte die zVT für die Teilpopulationen a, b1 und b2 wie folgt fest:

a) Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) ≥ 10; Erstlinientherapie:

   Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil

b1) Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinoms des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) ≥ 10; Erstlinientherapie:

   Therapie nach ärztlicher Maßgabe

b2) Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) ≥ 10; Erstlinientherapie:

HER2-zielgerichtete Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

Die *Studiendauer* bzw. der Behandlungszeitraum wird nicht eingeschränkt, da eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt werden sollte (1).

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

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

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

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Ösophaguskarzinom oder HER2-negativem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 200 mg i. v. alle drei Wochen oder 400 mg i. v. alle sechs Wochen als 30-minütige Infusion in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie (1)	Nicht E2

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E3 Vergleichsintervention	a) Plattenepithelkarzinom des Ösophagus: Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil b1) HER2-negatives Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs: Therapie nach Maßgabe des Arztes b2) HER2-positives Adenokarzinom des Ösophagus: HER2-zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7[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.
CPS: Combined Positive Score; HER2: Human epidermal growth receptor 2; i. v.: intravenös; mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; RCT: Randomized Controlled Trial

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

- EMBASE
- MEDLINE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcke 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 (12). Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

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

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

Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-A1 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-A 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 sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Die Suchstrategie und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-A1 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 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 –ergebnissen[1]. 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 European-Union-Drug-Regulating-Authorities-Clinical-Trials (EudraCT)-Nummer, NCT-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publikationen genannten Studienbezeichnungen verwendet.

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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

das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

Die aus den Recherchen in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifizierten Studien werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien (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. Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C 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):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– 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-Statements[4] 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-D dargestellt. Für die Erstellung des CONSORT-Statements wird der entsprechende Studienbericht herangezogen. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten

[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.
[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.

(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 Studien werden in Tabelle 4-14 bis Tabelle 4-16 (KEYNOTE 590) und Tabelle 4-20 (KEYNOTE 062) dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

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

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (10). 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“ (11).

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

Tabelle 4-4: 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-OES18[b] – Symptomskalen des EORTC QLQ-STO22[c] – EQ-5D VAS • Ergänzende Morbiditätsendpunkte[d] – Progressionsfreies Überleben[e] – 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
Nebenwirkungen	• Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – Unerwünschte Ereignisse gesamt[d] – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)[d] – Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) • Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)[d] – 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 (13). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.

b: Erhoben in der Studie KEYNOTE 590.

c: Erhoben in der Studie KEYNOTE 062.

d: Diese Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

e: In der Fachinformation auch als Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bezeichnet.

AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; PT: Preferred Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; QLQ-OES18: Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer Module 18; QLQ-STO22: Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; SOC: Systemorganklasse; VAS: Visuelle Analogskala

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (14). Entsprechend wird dieser Endpunkt auch im Sozialgesetzbuch (SGB) V als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt (10, 11).

Morbidität

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Eine Folgetherapie wird nur dann eingeleitet, wenn sich der Gesundheitszustand des Patienten verschlechtert. Daher ist die Zeit bis zur ersten Folgetherapie ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit einer Therapie. Je später eine Folgetherapie notwendig wird, desto eher zeigen sich Vorteile hinsichtlich des Auftretens von körperlichen und psychosozialen Belastungen. Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) ist damit in hohem Maße patientenrelevant. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Ösophaguskarzinom oder HER2-negativem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) spielt die Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik eine große Rolle. Als erste Folgetherapie werden systemische Therapien und/oder Radiotherapien berücksichtigt. Neben der primären Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod 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 (15). 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 (16), EORTC QLQ-OES18 (17), EORTC QLQ-STO22 (18) und den EQ-5D VAS (19).

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 (16, 20-22). Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, von denen jeweils bis zu 5 verschiedene Fragen zu 5 Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion), und bis zu 3 verschiedene Fragen zu 9 Symptomskalen/Einzelsymptomen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen,

Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) und zur Skala Globaler Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen. Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.

Für die Symptomskalen und Einzelsymptome 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 (23).

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

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

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung (Fatigue)

Die Erschöpfung ist ein überwältigendes, anhaltendes Gefühl der Ermüdung, welches zu einer verminderten Fähigkeit, körperliche und geistige Arbeit auf dem gewohnten Niveau zu leisten, führt (24). Die Erschöpfung ist durch verminderte Körperkraft oder Belastbarkeit sowie vom Gefühl der Zermürbtheit, gesteigerter Irritation oder totalem Kräfteverschleiß gekennzeichnet (24). Bei Tumorpatienten kann es zu einer besonders ausgeprägten Form der Erschöpfung kommen, die sich auch durch ausreichend Schlaf oder Schonung nicht bessert. 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 (25). Die Erschöpfung ist damit ein sehr belastendes Symptom bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen, das die Lebensqualität und auch die Therapieadhärenz schwer beeinträchtigen kann (26-29).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den Nebenwirkungen einer medikamentösen Tumortherapie, 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 (30). Auch die Krebserkrankung selbst kann zu Unwohlsein führen (31). 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 (32). Während die Kontrolle der Übelkeit eine große Herausforderung darstellt, sind sogenannte Antiemetika auch im Rahmen einer Prophylaxe gegen Erbrechen mittlerweile fester Bestandteil einer Krebstherapie (31, 33).

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 (34). 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 (34). 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 (35, 36).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)

Die Atemnot ist eine gestörte Art von Atmung, die nicht zu einer ausreichenden Belüftung der Lungen führt. Sie ist durch mühsames Bewegen von Luft in die Lunge und aus der Lunge gekennzeichnet und führt zu Beschwerden, gesteigerter Anstrengung und Kurzatmigkeit. In der Folge kann es unter anderem zu einem Sauerstoffmangel im Kreislauf, Nasenflügelatmung, Beklemmung, Fremitus und Unwohlsein kommen (37). Die Atemnot gehört zu den Symptomen, die von Krebspatienten als schlimm wahrgenommen werden und zu einer starken Beeinträchtigung des Alltags und der Lebensqualität führen (38).

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 (39). Das Wachsein und die Schlaflosigkeit sind häufig mit psychologischen und physischen Faktoren wie emotionalem Stress, Schmerzen, Unwohlsein und Spannungen verbunden (40). Schätzungen zufolge leiden 30 bis 60 % der Krebspatienten unter einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus in der Zeit der Diagnose, der Behandlung und dem Verlauf der Erkrankung (39, 41).

EORTC QLQ-C30: Symptomskalen Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö

Viele Krebspatienten leiden während einer Therapie unter gastrointestinalen Komplikationen wie z. B. Diarrhö (42). Obwohl die Beschwerden auch von selbst abklingen können, können sie mitunter über einen längeren Zeitraum existieren. Begleitsymptome gastrointestinaler Beschwerden sind unter anderem Unwohlsein, Appetitverlust, Völlegefühl, Bauchschmerzen, Blähungen und allgemeine Unruhe (38, 43). In der Folge wird der Patient in seinen Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld des Patienten beeinträchtigt werden kann. Bei einer fortgeschrittenen Krebserkrankung werden die Belastungen durch gastrointestinale Beschwerden durch die allgemeine Schwäche der Patienten noch verstärkt und die Lebensqualität der Patienten eingeschränkt (43).

EORTC-QLQ-OES18

Speziell beim Ösophaguskarzinom wird die Symptomatik, insbesondere das Leitsymptom Dysphagie, vom Patienten als besonders belastend wahrgenommen (44). Der EORTC QLQ-OES18 stellt einen krankheitsspezifischen Fragenbogen dar, welcher als Zusatzmodul zum EORTC-QLQ C30 bei Patienten mit Ösophaguskarzinomen angewandt wird und dessen Validität bestätigt wurde (17). Der Fragebogen umfasst 18 Fragen, welche in vier Symptomskalen (Dysphagie, Essen, Reflux, Schmerzen) und sechs Einzelsymptome (Speichelschlucken, Verschlucken, Mundtrockenheit, Geschmackssinn, Husten, Sprechen) zusammengefasst sind (17, 45, 46).

Für die Symptomskalen zeigen niedrige (absteigende) Werte eine weniger ausgeprägte Symptomatik an. 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 (23).

Im Folgenden werden die einzelnen Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-OES18 und deren Patientenrelevanz thematisch gruppiert und näher erläutert.

Essen

Die Skala „Essen“ beinhaltet die Aspekte „Allgemeine Schwierigkeiten beim Essen“, „Essen im Beisein anderer Personen“, „Genießen einer Mahlzeit“, sowie „schnelles Eintreten des Völlegefühls“. Wie unten im Abschnitt zur Dysphagie ausgeführt, führen die auftretenden Begleitsymptome sehr häufig zu Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme. Das Zuführen von Mahlzeiten gestaltet sich als zeitaufwendig und benötigt erhebliche Anstrengungen, so dass sich Patienten nach der Nahrungsaufnahme erholen müssen (44). Auch berichten Patienten mit Ösophaguskarzinom, dass sich ihre Beziehung zu Essen nach ihrer Erkrankung verändert hat. Essen wird mit negativen Gefühlen assoziieren, wodurch Patienten die Lust am Essen verlieren und sie die Nahrungsaufnahme als eine Notwendigkeit wahrnehmen (47).

Reflux

Unter Reflux versteht man den Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre mit den Hauptsymptomen Sodbrennen und saures Aufstoßen. Weitere mögliche Symptome sind unter anderem Dysphagie, Odynophagie, Halsschmerzen, Laryngitis und Husten (48). Die Symptome sind für den Patienten störend und können seine gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigen sowie zu einer Reihe von Folgekomplikationen führen (49, 50).

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 (34). Schmerz gehört zu den häufigsten, belastendsten und gefürchtetsten Symptomen bei Krebspatienten (51). Obwohl Schmerzen behandelt werden können, fürchtet sich jeder Krebspatient davor. Besonders starke und chronische Schmerzen können die Lebensqualität stark beeinträchtigen und sogar das Auftreten einer psychischen Störung begünstigen (35, 36).

Speichelschlucken

Dysphagie (Schluckbeschwerden oder Odynophagie) gilt als Leitsymptom des Ösophaguskarzinoms (52, 53). Anfangs treten Beschwerden nur bei Aufnahme fester Nahrung auf, später stellen sich diese auch bei weicher und flüssiger Nahrung ein (44). Ist die Dysphagie so weit fortgeschritten, dass auch keine Flüssigkeiten mehr geschluckt werden können, hat das zur Folge, dass auch der eigene Speichel nicht mehr geschluckt werden kann.

Verschlucken

Dysphagie (Schluckbeschwerden oder Odynophagie) gilt als Leitsymptom des Ösophaguskarzinoms (52, 53). Ein Begleitsymptom der Dysphagie ist das Verschlucken (44). Nahrung oder Speichel, die nicht geschluckt werden können, geraten leicht in die Luftröhre und lösen somit Verschlucken aus.

Mundtrockenheit

Viele Krebspatienten leiden während einer onkologischen Therapie unter einem trockenen Mund (54). Die Mundtrockenheit kann für Patienten sehr belastend sein, da sie die Nahrungsaufnahme und Verdauung erschweren können (55). Patienten mit Ösophaguskarzinom leiden ohnehin schon an Verdauungsproblemen und kämpfen mit einer Gewichtsabnahme. Diese Probleme werden durch einen trockenen Mund verstärkt und belasten die Patienten daher zusätzlich (56).

Geschmackssinn

Chemo- oder Strahlentherapie verursachen oft Störungen des Geschmackssinns (57, 58). Betroffene berichten häufig von Geschmacks- und Geruchsveränderungen, die sich überwiegend als Geschmacksverlust äußern (59). 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 (58). Die Störungen des Geschmackssinns führen zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität und verursachen physischen sowie psychologischen Stress (59, 60).

Husten

Auch Husten ist ein Begleitsymptom der bei Ösophaguskarzinom häufig auftretenden Dysphagie (44) und stellt daher ein wichtiges die Lebensqualität beeinflussendes Symptom dar.

Sprechen

Auch Heiserkeit ist ein Begleitsymptom der bei Ösophaguskarzinom häufig auftretenden Dysphagie (51). Dies beeinträchtigt die Fähigkeit des Patienten zu sprechen und beeinflusst somit die Lebensqualität negativ.

Dysphagie

Dysphagie (Schluckbeschwerden oder Odynophagie) gilt als Leitsymptom des Ösophaguskarzinom (52, 53). Sie ist das häufigste und typischste Krankheitszeichen des Ösophaguskarzinoms. Grundsätzlich versteht man unter dem klinischen Bild der Dysphagie eine vorübergehende oder permanente Störung der oralen Nahrungsaufnahme (44, 52). Die

Skala „Dysphagie“ beinhaltet die Aspekte Schwierigkeiten feste Nahrung, weiche oder verflüssigte Nahrung bzw. Flüssigkeiten zu schlucken.

Anfangs treten Beschwerden nur bei Aufnahme fester Nahrung auf, später stellen sich diese auch bei weicher und flüssiger Nahrung ein. Patienten werden dabei stark in ihrer Nahrungsaufnahme und Auswahl an Nahrungsmitteln beeinträchtigt. Schmerzen, Husten, Verschlucken und Angst sind Begleitsymptome (44). Zur Linderung der Dysphagie können Behandlungen wie z. B. Ballon-Dilatation der Speiseröhre, lokale Bestrahlung oder Stents notwendig werden (61, 62).

Oft sind psychosoziale Ängste die Folge der Dysphagie. Diese führen häufig zu sozialer Isolation durch die eingeschränkte Teilnahme oder Nichtteilnahme an gesellschaftlichen Mahlzeiten (44).

EORTC-QLQ-STO22

Der EORTC QLQ-STO22 stellt einen krankheitsspezifischen Fragenbogen dar, welcher als Zusatzmodul zum EORTC QLQ-C30 bei Patienten mit Magenkarzinomen angewandt wird und dessen Validität bestätigt wurde (18). Der G-BA erachtet den EORTC QLQ-STO22 für Nutzenbewertungen in der Indikation Magenkarzinom als relevant (63).

Der Fragebogen umfasst 22 Fragen, welche in fünf Symptomskalen (Dysphagie, Schmerzen, Reflux, Einschränkungen beim Essen und Angst) und vier Einzelsymptomen (Mundtrockenheit, Körperbild, Haarausfall, Geschmacksstörungen) zusammengefasst sind (18, 64).

Für die Symptomskalen zeigen niedrige (absteigende) Werte eine weniger ausgeprägte Symptomatik an, 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 (23).

Im Folgenden werden die einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-STO22 und deren Patientenrelevanz thematisch gruppiert und näher erläutert.

Dysphagie

Dysphagie ist ein sehr häufiges Symptom des Ösophagus- und des Magenkarzinoms (61, 65). Grundsätzlich versteht man unter dem klinischen Bild der Dysphagie Schwierigkeiten beim Schlucken der Nahrung. Das Schlucken ist erschwert und kann in einigen Fällen gänzlich unmöglich werden. Die Schluckbeschwerden können zu Würgereiz, Husten oder Verschlucken führen oder das Gefühl verursachen, dass Nahrung im Hals steckenbleibt (51).

Zur Linderung der Dysphagie können Behandlungen wie z. B. Ballon-Dilatation der Speiseröhre, lokale Bestrahlung oder Stents notwendig werden (61, 62).

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 (34). Schmerz gehört zu den häufigsten, belastendsten und gefürchtetsten Symptomen bei Krebspatienten (51). 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 (35, 36).

Reflux

Unter Reflux versteht man den Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre mit den Hauptsymptomen Sodbrennen und saures Aufstoßen. Weitere mögliche Symptome sind unter anderem Dysphagie, Odynophagie, Halsschmerzen, Laryngitis und Husten (48). Die Symptome sind für den Patienten störend und können seine gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigen sowie zu einer Reihe von Folgekomplikationen führen (49).

Einschränkungen beim Essen

Neben der Dysphagie können auch Störungen des Geschmackssinns, die häufig durch Chemo- oder Strahlentherapie verursacht werden, die Nahrungsaufnahme beeinträchtigen. Geschmacksstörungen können zu Aversionen gegen bestimmte Nahrungsmittel, verminderte Nahrungsaufnahme und in der Folge zu Mangelernährung und Gewichtsverlust führen (58). Insbesondere beim Magenkrebs führt die sehr oft durch Ernährungseinschränkungen verursachte Mangelernährung in der Folge zu erhöhter Morbidität, verringertem Ansprechen auf die Therapie, schlechterer Verträglichkeit der Behandlung, beeinträchtigter Leistungsfähigkeit, erhöhter Mortalität und verringerter Lebensqualität (66).

Häufig ergibt sich aus den Ernährungsproblemen die Notwendigkeit einer Ernährungsberatung. Diese korreliert mit der Lebensqualität: Je schlechter die Lebensqualität der Patienten ist, desto häufiger ist eine Ernährungsberatung erforderlich (67).

Angst

Krebspatienten können unter vielen verschiedenen Ängsten leiden, wie der Angst vor dem Tod, Angst vor Schmerzen oder der Angst allein zu sein (68). Des Weiteren leiden viele Patienten unter Angst vor dem Fortschreiten der Erkrankung sowie an Phobien, existenziellen und sozialen Ängsten (36).

Im Folgenden werden die vier Einzelfragen des EORTC QLQ-STO22 zu Mundtrockenheit, Körperbild, Haarverlust sowie Geschmacksstörungen näher erläutert:

Mundtrockenheit

Viele Krebspatienten leiden während einer onkologischen Therapie unter einem trockenen Mund (54). Die Mundtrockenheit kann für Patienten sehr belastend sein, da sie die

Nahrungsaufnahme und Verdauung erschweren können (55). Patienten mit Magenkarzinom leiden ohnehin schon an Verdauungsproblemen und kämpfen mit einer Gewichtsabnahme. Diese Probleme werden durch einen trockenen Mund verstärkt und belasten die Patienten daher zusätzlich (56).

Geschmacksstörungen

Chemo- oder Strahlentherapie verursachen oft Geschmacksstörungen (57, 58). Betroffene berichten häufig von Geschmacks- und Geruchsveränderungen, die sich überwiegend als Geschmacksverlust äußern (59). 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 (58). Die Geschmacksstörungen führen zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität und verursachen physischen sowie psychologischen Stress (59, 60).

Körperbild

Das Körperbild ist ein entscheidendes psychosoziales Problem bei Krebspatienten (69). Sowohl die Krebserkrankung als auch ihre Behandlung können das Körperbild tiefgreifend beeinträchtigen und verursachen dadurch große Herausforderungen bei der Behandlung. Das Körperbild beinhaltet Wahrnehmungen, Gedanken, Gefühle und Verhaltensweisen, die sich auf den Körper und seine Funktionen beziehen. Probleme mit dem Körperbild beeinflussen die Lebensqualität negativ und können psychotherapeutische Behandlungen wie kognitive Verhaltenstherapie erforderlich machen (69).

Haarausfall

Haarausfall ist eine häufige Folge der Chemotherapie. 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 (54).

Für viele Krebspatienten ist der Haarverlust eine traumatische Erfahrung (70). Den Patienten fällt es schwer, ihr verändertes Erscheinungsbild zu akzeptieren und sie befürchten, in der Öffentlichkeit als Krebspatienten erkannt zu werden. Dies kann auch zu sozialer Isolation führen. Insbesondere Frauen empfinden den Haarverlust als besonders belastend und haben Schwierigkeiten, diese Belastung zu bewältigen (70).

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 (71). 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 (schlechtestmöglicher 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 (72). 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 (73). 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 Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) neben dem Endpunkt Gesamtüberleben als wichtige Endpunkte in onkologischen Studien anerkannt. Die Progression des Tumors hat in der Regel eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Damit ermöglicht der Endpunkt Progressionsfreies Überleben über die Ermittlung einer Progression eine frühzeitige Anpassung der Therapie (14, 15, 74). 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."

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 (15). Bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken können. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten der Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt über den validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 (16).

Im Folgenden wird 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 (36). 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 (75).

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 (36). 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 (36, 76).

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. Darüber hinaus können die Patienten an Problemen der Selbstwahrnehmung, Körperbildstörungen, Scham, Wut oder Aggression leiden (36, 77). Eine allgemeine hohe psychische Belastung tritt bei sehr vielen Patienten auf. In einer multizentrischen Studie von Mehnert (78), 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 (36).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Viele Krebspatienten oder Remissionspatienten leiden unter kognitiven Veränderungen und Beeinträchtigungen (79). Dabei sind die am häufigsten identifizierten kognitiven Bereiche, die von Krebs betroffen sind, das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit (Konzentration und Erinnerung) und die exekutive Funktion (36, 80). Diese Dysfunktionen stehen im Zusammenhang mit einer verminderten Produktivität, sowie eingeschränkten sozialen Aktivitäten (81). Patienten

berichten außerdem von Schwierigkeiten beim Autofahren oder beim Lesen, was ihre Lebensqualität schwer beeinträchtigt (82).

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

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Diese umfassen Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, 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 (Systemorganklasse [System Organ Class, SOC] und Preferred Terms [PT]), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden einzelne SOC – kodiert nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 23 (KEYNOTE 590) bzw. Version 21.2 (KEYNOTE 062) – betrachtet. Die Darstellung von ausgewählten SOC und PT erfolgt ergänzend nach den in Tabelle 4-5 genannten Kriterien.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

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

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden

Auswertungspopulationen

Intention-To-Treat (ITT)

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

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

All-Patients-as-Treated (APaT)

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

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

Full-Analysis-Set (FAS)

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

Die FAS-Population wurde für die Analysen sämtlicher patientenberichteter Endpunkte herangezogen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18, EORTC QLQ-STO22, EQ-5D VAS).

Datenschnitte

Eine detaillierte Übersicht der geplanten bzw. durchgeführten Datenschnitte aus den Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 bietet Abschnitt 4.3.1.2.1 (Tabelle 4-22; Tabelle 4-23). Die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bildet der finale Datenschnitt der Studien KEYNOTE 590 (02. Juli 2020) bzw. KEYNOTE 062 (26. März 2019).

Auswertungsmethoden

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

Dichotome Endpunkte

Der Endpunkt Objektive Ansprechrate wird mithilfe der Mantel-Haenszel-Methode ausgewertet. Die Analyse erfolgt für die Studie KEYNOTE 590 stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und Histologie[5] (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom) bzw. nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)[6]. Die Analysen der Studie KEYNOTE 062 erfolgen nicht stratifiziert. Zum Vergleich der Objektiven

[5] Nur für die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 590
[6] Nur für Patienten mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 und Adenokarzinom CPS ≥ 10 in der Studie KEYNOTE 590

Ansprechraten zwischen den Behandlungsarmen wird das Relative Risiko mit zugehörigen 95 %-KI- und p-Wert dargestellt. Bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle wird das Peto-Odds-Ratio (Peto-OR) anstatt des Relativen Risikos (RR) angegeben. Der Behandlungsunterschied in den Ansprechraten wird mit dem Wald-Test aus dem stratifizierten Mantel-Haenszel- oder Peto-Odds-Ratio-Modell berechnet.

Zusätzlich dazu wird die Differenz mit zugehörigem 95 %-KI gezeigt, die mithilfe der Miettinen und Nurminen Methode ausgewertet wird (83). Die Analyse erfolgt für die Studie KEYNOTE 590 stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und Histologie[5] (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom) bzw. nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)[6]. Die Analysen der Studie KEYNOTE 062 erfolgen nicht stratifiziert. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt in der Studie KEYNOTE 590 durch den Prüfarzt gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Bewertung des Ansprechens erfolgte in der Studie KEYNOTE 062 durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review Komitee (Blinded Independent Central Review, BICR) gemäß 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) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, welches für die Studie KEYNOTE 590 stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und Histologie[5] (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom) bzw. nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)[6] erfolgt. Die Studie KEYNOTE 062 ist auf Gesamtstudienebene nach Region (Vereinigte Staaten von Amerika [United States of America, USA]/Europäische Union [EU]/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt), Krankheitsstatus (metastasierend vs. lokal fortgeschritten) und Chemotherapie Backbone (5-FU vs. Capecitabin) stratifziert, jedoch nicht für die separate Betrachtung der Patienten mit PD-L1-exprimierendem, HER2-negativem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs CPS ≥ 10. Für diese Patienten basiert die Bestimmung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik) auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells (nicht stratifiziert).

Die Behandlung wird als Kovariable in das Modell mit aufgenommen. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird ein unstratifiziertes Modell in beiden Studien verwendet.

Für die Schätzung der medianen Ereigniszeit wird die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Zusätzlich werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Auswertungsmethode der Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Für die Gesamtraten der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) und Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT), welche die unter Tabelle 4-5 genannten Inzidenzkriterien erfüllen, werden adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI- und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem

Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Der Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse wird auf Ebene von SOC bzw. PT deskriptiv berichtet.

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

Endpunkte	**Darstellung der SOC, bzw. PT im Dossier (Kriterium)**
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) *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 Term; SOC: Systemorganklasse	

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wird unterstützend zu dem nominalen p-Wert ein adjustierter p-Wert dargestellt. Dieser p-Wert wird auf SOC-Ebene anhand der False Discovery Rate (FDR) Methodik (84) bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (Double False Discovery Rate, dFDR) -Methodik (85) 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-OES18, EORTC QLQ-STO22 und EQ-5D VAS) dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inklusive Standardabweichung), der Median (inkl. erstes und drittes Quartil, Q1 und Q3), 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 Heterogenitätsschätzung[7] 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 verwendet[8] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[9, 7] 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

[7] 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.
[8] 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.
[9] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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 zwar mehrere relevante Studien vorliegen, diese aber aufgrund heterogener Patientenkollektive nicht im Rahmen einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1.

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.

Für den primären Endpunkt Gesamtüberleben der Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 werden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die dargestellten Analysen (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1) erfolgen auf Basis der ITT-Population. Da in den vorliegenden Studien laut Studienprotokoll ein Wechsel („Cross-over“) zwischen den Behandlungsarmen nicht erlaubt war, fand lediglich ein bedarfsgesteuerter Wechsel auf eine onkologische Folgetherapie statt, die eine andere systemische Therapie und/oder eine Radiotherapie sein kann.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.3).

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

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

1. Im ersten Schritt wird ermittelt, welche Endpunkte und zugehörigen Subgruppenmerkmale in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Betrachtung von Subgruppenanalysen herangezogen werden.

2. Der zweite Schritt befasst sich mit der Durchführung von Subgruppenanalysen und dem methodischen Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen.

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

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

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

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

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

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 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 (11). Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mithilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 4-1).

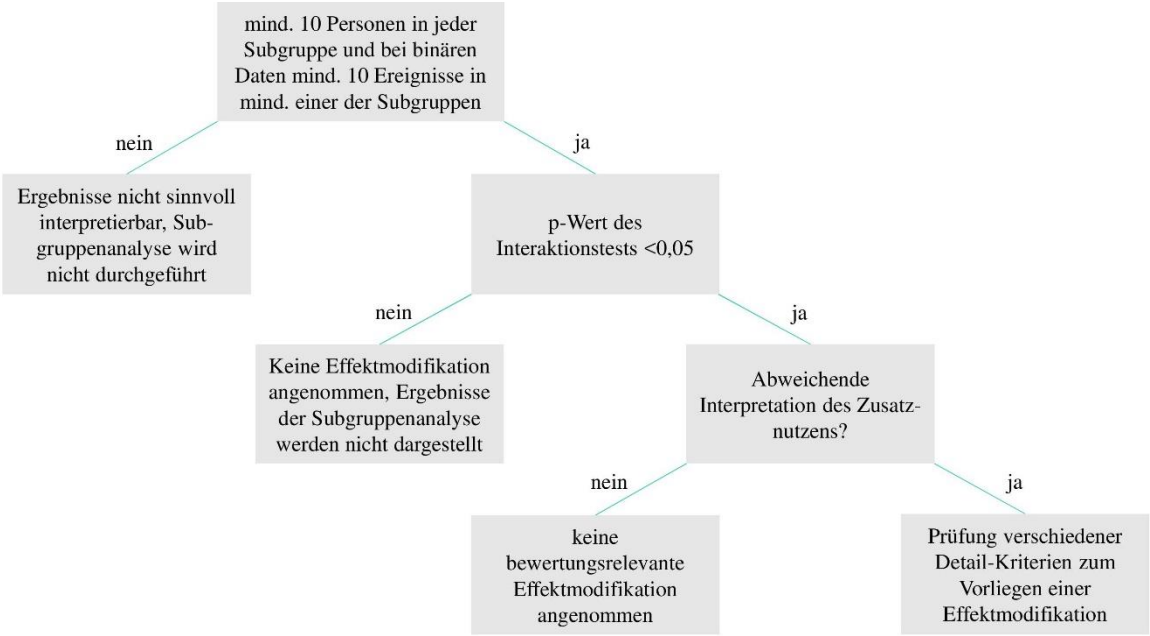


Abbildung 4-1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen [Eigene Darstellung]

Vor Durchführung des Interaktionstests wird geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patienten in den Subgruppen eingeschlossen war und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten sind, um das Ergebnis der Subgruppenanalysen sinnvoll interpretieren zu können. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.0 wird ein Interaktionstest folglich nur dann durchgeführt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind (11); sollten diese nicht erfüllt sein, erfolgt lediglich eine deskriptive Darstellung der Subgruppe:

Tabelle 4-6: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.0

	Intervention		**Kontrolle**	
	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis[a]	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis[a]
Kategorie 1	N_1	n_1	N_2	n_2
Kategorie 2	N_3	n_3	N_4	n_4
a: Zusätzliches Kriterium bei binären und TTE Endpunkten N: Anzahl der Patienten; n: Patienten mit Ereignis; TTE: Time-To-Event				

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

Zur Überprüfung potenzieller Effektmodifikationen wird ein Interaktionstest durchgeführt. Für das vorliegende Dossier wird hierfür das jeweilige Modell um den Interaktionsterm 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 bzw. im Falle von Subgruppenanalysen für Teilpopulationen das Ergebnis der Teilpopulation 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 beigefügt.

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 bzw. Teilpopulation

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 (86, 87):

- 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 der Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 werden entsprechend der VerfO des G-BA Ergebnisse zu Subgruppen nach

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1)[10]
- Region (Asien vs. Rest der Welt) für die Studie KEYNOTE 590 und Region (USA/EU/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) für die Studie KEYNOTE 062
- Region (EU vs. Ex-EU)

dargestellt, welche mit Ausnahme der Region (EU vs. Ex-EU) für die Studie KEYNOTE 062 gemäß Protokoll präspezifiziert sind.

[10] Bezeichnung der Subgruppe zu Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. ≥ 1) für die Studie KEYNOTE 590, da ein Patient (0,5 %) mit einem ECOG-Leistungsstatus von 2 in den Kontrollarm eingeschlossen wurde.

KEYNOTE 590

Zusätzlich zu den G-BA geforderten Subgruppen wird für die Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen die präspezifizierte Subgruppenanalyse Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht-resektabel – lokal fortgeschritten) durchgeführt.

Des Weiteren wird für die Gesamtpopulation die Subgruppenanalyse nach Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom) durchgeführt.

KEYNOTE 062

Zusätzlich zu den G-BA geforderten Subgruppen werden für die Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht-resektabel – lokal fortgeschritten)
- Chemotherapie-Backbone (5-FU vs. Capecitabin)
- Anzahl der Metastasen (≤ 2 vs. ≥ 3)
- Tumorlast (Oberhalb Median vs. Unterhalb Median)
- Vorangegangene Gastrektomie (Ja vs. Nein)

Weitere präspezifizierte Subgruppenanalysen beziehen sich auf die in die Studie KEYNOTE 062 eingeschlossene Studienpopulation (Adenokarzinom des Magenkarzinoms) und sind bei der alleinigen Betrachtung der Teilpopulation (Patienten mit Adenokarzinom des GEJ) nicht sinnvoll, weswegen hierauf verzichtet wird.

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 Analysemethode darstellen[11]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[12] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“

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

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

bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[13] und Rücker (2012)[14] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[15].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[16, 17, 18]

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.*

---

[13] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[14] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[15] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[16] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[17] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[18] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *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 für das zu bewertende Arzneimittel im Vergleich zur zVT identifiziert wurde, wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier abgesehen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer[a] ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
KEYNOTE 590 (NCT03189719; NCT03881111)[b]	ja	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: 36 Monate Datenschnitt/e: Finaler Datenschnitt: 02. Juli 2020 Datenschnitt (post-hoc): 09. Juli 2021	Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Cisplatin + 5-FU Kontrollarm: Placebo in Kombination mit Cisplatin + 5-FU

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer[a] ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
KEYNOTE 062 (NCT02494583)	nein	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: 41 Monate Datenschnitte: 1. Datenschnitt: 26. März 2018 (Interimsanalyse 1) 2. Datenschnitt: 26. September 2018 (Interimsanalyse 2) Finaler Datenschnitt: 26. März 2019	Interventionsarm I: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen als Monotherapie Interventionsarm II: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin Kontrollarm: Placebo in Kombination mit Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer[a] ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
KEYNOTE 975 (NCT04210115)	nein	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: 72 Monate	Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen für 8 Zyklen, gefolgt von 400 mg alle sechs Wochen für 5 Zyklen in Kombination mit definitiver Radiochemo-therapie (Radiotherapie + FOLFOX[c] oder Radiotherapie + Cisplatin + 5-FU) Kontrollarm: Placebo in Kombination mit definitiver Radiochemo-therapie (Radiotherapie + FOLFOX[c] oder Radiotherapie + Cisplatin + 5-FU)
KEYNOTE 859 (NCT03675737; NCT04859582)	nein	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: Bis zu 2 Jahre, ggf. Verlängerung um bis zu 1 Jahr	Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Cisplatin + 5-FU oder mit Oxaliplatin + Capecitabin Kontrollarm: Placebo in Kombination mit Cisplatin + 5-FU oder mit Oxaliplatin + Capecitabin

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer[a] ggf. Datenschnitt	Therapiearme
a: Die Dauer bezieht sich auf die Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen des primären Studienziels/der primären Studienziele. b: Die Extensionsstudie in China (NCT03881111) wurde mit der Gesamtstudie zusammengelegt, da der Abstand der Zeitpunkte, zu denen der jeweils letzte Patient eingeschlossenen wurde, gering war. c: FOLFOX (Oxaliplatin + Leucovorin/Levoleucovorin + 5-FU) 5-FU: 5-Fluorouracil; i. v.: intravenös; mg: Milligramm					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 4-7 ist der 29.09.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
KEYNOTE 975	Falsche Vergleichsintervention (Nicht E3)
KEYNOTE 859	Keine Ergebnisse verfügbar (Nicht E7)

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-B.

[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 22. September 2021 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab ergab insgesamt 363 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 97) wurden die verbleibenden 266 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und − soweit vorhanden − Abstracts wurden 259 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 7 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Davon erfüllten 4 Publikationen die Einschlusskriterien (Abbildung 4-2). Es handelt sich hierbei um zwei Publikationen zur Studie KEYNOTE 590 (88, 89) sowie zwei Publikationen zur Studie KEYNOTE 062 (90, 91).

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

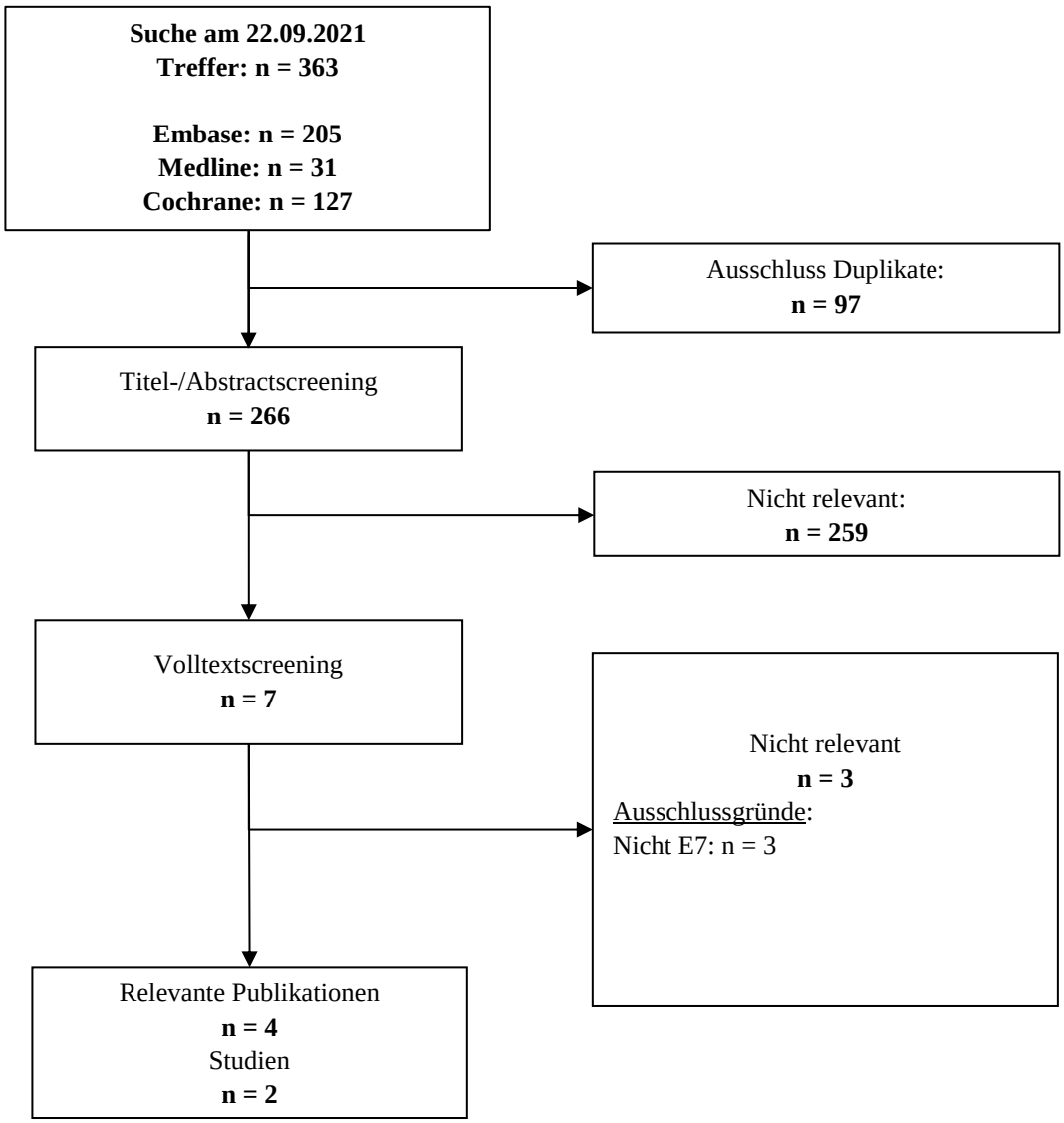


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) 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-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.]

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

Die Suche erfolgte am 22. September 2021 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Es wurden zwei relevante Studien identifiziert (siehe Tabelle 4-9). Über das Suchportal der EMA oder der AMIce-Datenbank konnten bei der Suche am 22. September 2021 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikationen sowie die Studienberichte identifiziert werden.

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
KEYNOTE 590	ClinicalTrials.gov: NCT03189719 (92) EU-CTR: EudraCT 2017-000958-19 (93) ICTRP: EUCTR 2017-000958-19-DE (94) PER-001-18 (95)	ja	ja	laufend
KEYNOTE 062	ClinicalTrials.gov: NCT02494583 (96) EU-CTR: EudraCT 2015-000972-88 (97) ICTRP: EUCTR2015-000972-88-LT (98) EUCTR2015-000972-88-LV (99) NCT02494583 (100)	ja	ja	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.				

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 22. September 2021.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch

die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Für die in der Studienregistersuche bzw. der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Studie KEYNOTE 590 erfolgte am 01. Oktober 2021 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- KEYNOTE 590
- MK-3475-590
- 3475-590
- NCT03189719 (NCT-Nummer)
- 2017-000958-19 (EudraCT-Nummer)
- 173739 (Registry Identifier: JAPIC-CTI)

Die identifizierten Bewertungsverfahren mit den Verfahrensnummern

- 2018-10-15-D-396
- 2019-12-01-D-501
- 2019-12-01-D-508

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

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie KEYNOTE 590 (siehe Tabelle 4-10).

Für die in der Studienregistersuche bzw. der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Studie KEYNOTE 062 erfolgte am 01. Oktober 2021 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- KEYNOTE 062

- MK-3475-062
- 3475-062
- NCT02494583 (NCT-Nummer)
- 2015-000972-88 (EudraCT-Nummer)
- 163187 (Registry Identifier: JAPIC-CTI)

Das identifizierte Bewertungsverfahren mit den Verfahrensnummern

- 2016-05-01-D-224

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

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie KEYNOTE 062 (siehe Tabelle 4-10).

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-10 ist der 01. Oktober 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 0) 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 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-berichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
KEYNOTE 590	ja	ja	nein	ja (88)	ja (92-95)	ja (89, 101)
KEYNOTE 062	nein	ja	nein	ja (90)	ja (96-100)	ja (91, 102)

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.

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-D zu hinterlegen.

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

Studie	**Studiendesign**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
KEYNOTE 590	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom oder Plattenepithelkarzinom des Ösophagus oder fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs in der Erstlinie.	Gesamtpopulation: Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin + 5-FU (N^a = 373) Placebo in Kombination mit Cisplatin + 5-FU (N^a = 376) Relevante Teilpopulationen: Plattenepithel-karzinom des Ösophagus: Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin + 5-FU (N^a = 274) Placebo in Kombination mit Cisplatin + 5-FU (N^a = 274) Adenokarzinom des Ösophagus &	Studiendauer: Screening: Bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung: Pembrolizumab oder Placebo in Kombination mit Cisplatin + 5-FU bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität[b] Nachbeobachtung: 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	168 Studienzentren in 26 Ländern: Argentinien (4) Australien (5), Brasilien (8), Chile (4), China (19), Kolumbien (1), Costa Rica (3), Dänemark (2), Deutschland (4), Frankreich (7), Guatemala (5), Hongkong (4), Japan (29), Kanada (6), Malaysien (2), Peru (1), Rumänien (6), Russland (6), Südafrika (6), Südkorea (6), Spanien (6), Taiwan 88), Thailand (5), Türkei (6), Vereinigte Staaten (12),	Primäre Endpunkte: Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben Sekundäre Endpunkte: Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens, Nebenwirkungen, Krankheits-symptomatik und Gesundheits-zustand (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18) Gesundheits-bezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			gastroösophagealen Übergangs: Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin + 5-FU (N[a] = 99) Placebo in Kombination mit Cisplatin + 5-FU (N[a] = 102)	Datenschnitte: Finaler Datenschnitt: 02. Juli 2020 Datenschnitt (post-hoc): 09. Juli 2021[c]	Vereinigtes Königreich (3) Studienperiode: 07/2017 – 07/2020	Explorative Endpunkte: EQ-5D VAS
KEYNOTE 062	Randomisiert, aktiv-kontrolliert, teilverblindet[d], Biomarker-selektiert, Phase III	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder fortgeschrittenem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs in der Erstlinie, die PD-L1-positiv und HER2-negativ sind	Gesamtpopulation: Pembrolizumab Monotherapie (N[a] = 256) Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin[e] (N[a] = 257) Placebo in Kombination mit Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin[e] (N[a] = 250)	Studiendauer: Screening: Bis zu 21 Tage vor Therapiebeginn Behandlung: Pembrolizumab als Monotherapie Pembrolizumab oder Placebo in Kombination mit Cisplatin + 5-FU/Capecitabin[d] bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität[b]	201 Studienzentren in 29 Ländern: Argentinien (4) Australien (6), Belgien (3) Brasilien (10+3), Chile (4), Deutschland (6), Guatemala (5), Hongkong (2), Italien (6) Japan (22), Kolumbien (4) Lettland (3) Litauen (3) Mexiko (6) Neuseeland (1) Niederlande (4)	Primäre Endpunkte: Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben Sekundäre Endpunkte: Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens, Nebenwirkungen, Krankheits-symptomatik und Gesundheits-zustand (EORTC QLQ-C30, EORTC

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs: Pembrolizumab Monotherapie (N[a] = 79) Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin[e] (N[a] = 85) Placebo in Kombination mit Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin[e] (N[a] = 67)	Nachbeobachtung:[f] 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 Datenschnitte: 1. Datenschnitt: 26. März 2018 (Interimsanalyse 1) 2. Datenschnitt: 26. September 2018 (Interimsanalyse 2) Finaler Datenschnitt[g]: 26. März 2019	Österreich (3) Polen (6) Puerto Rico (2) Russland (15), Schweiz (5) Spanien (9+1), Südafrika (6+1), Südkorea (4), Taiwan (4), Tschechische Republik (7) Ungarn (6) Vereinigte Staaten (34), Vereinigtes Königreich (6) Studienperiode: 10/2015 – 03/2019	QLQ-STO22) Gesundheits-bezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30) Explorative Endpunkte: EQ-5D VAS

a: Anzahl der Patienten: ITT-Population

b: Weitere Gründe für das Ende einer Behandlung: Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes, Rückzug der Einwilligung des Studienteilnehmers, Noncompliance der Studienteilnehmer, Schwangerschaft, Administrative Gründe oder Abschluss einer 24-monatigen Therapie mit Pembrolizumab

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

c: Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Datenschnitt (post-hoc) der KEYNOTE 590 (09. Juli 2021) ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. Der Datenschnitt wurde lediglich für eine Präsentation im Rahmen eines wissenschaftliches Kongresses durchgeführt Für diesen Datenschnitt liegt kein Studienbericht vor. Es werden die Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen dargestellt (Siehe auch Tabelle 4-22)

d: Der Studienteil mit Pembrolizumab als Monotherapie war nicht verblindet; der Studienteil mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie war doppelblind

e: Obwohl die Verwendung von 5-FU bevorzugt wird, kann Capecitabin gemäß lokalen Leitlinien verabreicht werden. Die Entscheidung des Prüfarztes über die Art des verwendeten Komparators (5-FU oder Capecitabin) soll vor der Randomisierung in der Studie festgelegt werden.

f: Die Patienten, die ein komplettes Ansprechen gemäß RECIST 1.1 nach mindestens 8 Behandlungszyklen erreicht haben und mindestens 2 weitere Behandlungszyklen der Kombination (einschließlich 2 Dosen Pembrolizumab und mindestens 80 % der geplanten Dosis von Cisplatin und 5-FU/Capecitabin) nach komplettem Ansprechen erhalten haben, durften die Behandlung unterbrechen. Im Falle eines späteren bestätigten Fortschreitens der Krebserkrankung konnte die Behandlung mit Pembrolizumab für bis zu 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 aufweisen, ebenfalls die Behandlung mit bis zu 17 weiteren Zyklen Pembrolizumab aufnehmen

g Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der finale Datenschnitt der KEYNOTE 062 (26. März 2019) dargestellt, da dieser aufgrund der längsten Beobachtungsdauer als relevant erachtet wird. Für die Interimsanalysen liegen keine Studienberichte vor. (Siehe auch Tabelle 4-23)

5-FU: 5-Fluorouracil; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Oesophageal Cancer Module 18; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Stomach; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; ITT: Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten; VAS: Visuelle Analogskala

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

Studie	**Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU/Capecitabin**	**Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU/Capecitabin**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
KEYNOTE 590	Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen Behandlung bis zu maximal 24 Monate oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-12) In Kombination mit: Cisplatin 80 mg/m² KOF i. v. jeweils am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus Behandlung beschränkt sich auf 6 Zyklen 5-FU 800 mg/m² KOF (insgesamt 4.000 mg/m² KOF pro 3-wöchigem Zyklus) jeweils vom ersten bis zum 5. Tag eines dreiwöchigen Zyklus oder nach lokalen Standards Behandlung bis zu maximal 35 Zyklen	Placebo verabreicht in der gleichen Weise wie Prüfpräparat bis zu maximal 24 Monate oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-12) In Kombination mit: Cisplatin 80 mg/m² KOF i. v. jeweils am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus. Behandlung beschränkt auf maximal 6 Zyklen 5-FU 800 mg/m² KOF (insgesamt 4.000 mg/m² KOF pro 3-wöchigem Zyklus) jeweils vom ersten bis zum 15. Tag eines dreiwöchigen Zyklus Behandlung bis zu maximal 35 Zyklen	Erlaubte Begleitmedikationen: Die für das Wohlergehen der Patienten notwendig sind. Nicht erlaubte Begleitmedikationen: • Antineoplastische systemische Chemotherapien oder biologische Therapie • Chemotherapien oder Immuntherapien, die nicht im Protokoll vordefiniert wurden • Andere klinische Prüfmedikationen als Pembrolizumab • Strahlentherapie (Anmerkung: Strahlentherapie zur symptomatischen Behandlung von solitären Läsionen oder am Gehirn waren nach Rücksprache mit dem Sponsor erlaubt) • 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 oder zur Unterstützung der Behandlung mit Cisplatin/5-FU • Brivudin, Sorivudin-Analoga und andere Inhibitoren des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase sollten nicht gemeinsam mit

Studie	**Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU/Capecitabin**	**Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU/Capecitabin**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
			5-FU-Therapie verabreicht werden.
KEYNOTE 062	Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen Behandlung bis zu maximal 24 Monate oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-12) In Kombination mit: Cisplatin 80 mg/m² KOF i. v. jeweils am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus Behandlung beschränkt sich auf 6 Zyklen sowie 5-FU 800 mg/m² KOF jeweils vom ersten bis zum 5. Tag eines dreiwöchigen Zyklus oder Capecitabin 1.000 mg/m² KOF (bid) jeweils am ersten bis 14. Tag eines dreiwöchigen Zyklus	Placebo verabreicht in der gleichen Weise wie Prüfpräparat bis zu maximal 24 Monate oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-12) In Kombination mit: Cisplatin 80 mg/m² KOF i. v. jeweils am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus. Behandlung beschränkt auf maximal 6 Zyklen sowie 5-FU 800 mg/m² KOF (insgesamt 4000 mg/m² KOF pro 3-wöchigem Zyklus) jeweils vom ersten bis zum 15. Tag eines dreiwöchigen Zyklus oder Capecitabin 1.000 mg/m² KOF (bid) jeweils am ersten bis 14. Tag eines dreiwöchigen Zyklus	<u>Erlaubte Begleitmedikationen:</u> Die für das Wohlergehen der Patienten notwendig sind. <u>Nicht erlaubte Begleitmedikationen:</u> • Antineoplastische systemische Chemotherapien oder biologische Therapie • Immuntherapien, die nicht im Protokoll vordefiniert wurden • Andere klinische Prüfmedikationen als Pembrolizumab • Strahlentherapie (Anmerkung: Strahlentherapie zur symptomatischen Behandlung von solitären Läsionen oder am Gehirn waren nach Rücksprache mit dem Sponsor erlaubt) • 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 oder zur Unterstützung der Behandlung mit Cisplatin • Brivudin, Sorivudin-Analoga und andere Inhibitoren des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase sollten nicht gemeinsam mit 5-FU/Capecitabin-Therapie verabreicht werden

Studie	Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU/Capecitabin	Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU/Capecitabin	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
			• Phenytoin sollte nicht gemeinsam mit einer Cisplatin-Therapie begonnen werden
5-FU: 5-Fluorouracil; bid: Bis in die (zweimal täglich); i. v. intravenös; KOF: Körperoberfläche; m^2: Quadratmeter; mg: Milligramm			

KEYNOTE 590

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 186	Chemotherapie[b] N[c]= 197
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	34 (18,3)	36 (18,3)
Männlich	152 (81,7)	161 (81,7)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	62,5 (9,9)	61,4 (9,0)
Median (Q1; Q3)	64,0 (57,0; 70,0)	61,0 (55,0; 68,0)
Min, Max	28,0; 82,0	35,0; 89,0
Alter, n (%)		
< 65	99 (53,2)	127 (64,5)
≥ 65	87 (46,8)	70 (35,5)
Abstammung, n (%)		
eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas	7 (3,8)	7 (3,6)
Asiaten	106 (57,0)	107 (54,3)
Schwarz oder Afroamerikaner	2 (1,1)	1 (0,5)
Mehrere	2 (1,1)	6 (3,0)
Weiß	60 (32,3)	69 (35,0)
Unbekannt	9 (4,8)	7 (3,6)
Region, n (%)		
Asien	104 (55,9)	106 (53,8)
Rest der Welt	82 (44,1)	91 (46,2)
Region: EU, n (%)		
EU	31 (16,7)	26 (13,2)
Ex-EU	155 (83,3)	171 (86,8)
Primärdiagnose, n (%)		
Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	143 (76,9)	143 (72,6)
Adenokarzinom des Ösophagus	21 (11,3)	29 (14,7)
Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I	22 (11,8)	25 (12,7)
Ausmaß der Metastasierung, n (%)		
M0	11 (5,9)	17 (8,6)
M1	175 (94,1)	180 (91,4)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 186	**Chemotherapie[b]** N[c]= 197
Hirnmetastasen, n(%)		
Ja	0 (0,0)	1 (0,5)
Nein	186 (100,0)	196 (99,5)
Aktuelles Krankheitsstadium, n (%)		
IB	0 (0,0)	0 (0,0)
IIB	0 (0,0)	0 (0,0)
III	2 (1,1)	3 (1,5)
IIIA	1 (0,5)	3 (1,5)
IIIB	4 (2,2)	4 (2,0)
IIIC	4 (2,2)	7 (3,6)
IV	141 (75,8)	151 (76,6)
IVA	4 (2,2)	4 (2,0)
IVB	29 (15,6)	24 (12,2)
IVC	1 (0,5)	1 (0,5)
IVE	0 (0,0)	0 (0,0)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	84 (45,2)	80 (40,6)
1	102 (54,8)	116 (58,9)
2	0 (0,0)	1 (0,5)
Histologie, n (%)		
Adenokarzinom	43 (23,1)	54 (27,4)
Plattenepithelkarzinom	143 (76,9)	143 (72,6)
Krankheitsstatus, n (%)		
Metastasierend	175 (94,1)	180 (91,4)
Nicht resektabel - Lokal fortgeschritten	11 (5,9)	17 (8,6)

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 143	**Chemotherapie[b]** N[c]= 143
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	29 (20,3)	27 (18,9)
Männlich	114 (79,7)	116 (81,1)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	62,9 (8,9)	62,3 (9,1)
Median (Q1; Q3)	64,0 (58,0; 69,0)	62,0 (56,0; 68,0)
Min, Max	32,0; 81,0	35,0; 89,0
Alter, n (%)		
< 65	78 (54,5)	88 (61,5)
≥ 65	65 (45,5)	55 (38,5)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 143	**Chemotherapie[b]** N[c]= 143
Abstammung, n (%)		
eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas	5 (3,5)	6 (4,2)
Asiaten	98 (68,5)	99 (69,2)
Schwarz oder Afroamerikaner	2 (1,4)	0 (0,0)
Mehrere	2 (1,4)	4 (2,8)
Weiß	32 (22,4)	30 (21,0)
Unbekannt	4 (2,8)	4 (2,8)
Region, n (%)		
Asien	96 (67,1)	98 (68,5)
Rest der Welt	47 (32,9)	45 (31,5)
Region: EU, n (%)		
EU	14 (9,8)	18 (12,6)
Ex-EU	129 (90,2)	125 (87,4)
Ausmaß der Metastasierung, n (%)		
M0	9 (6,3)	15 (10,5)
M1	134 (93,7)	128 (89,5)
Hirnmetastasen, n(%)		
Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
Nein	143 (100,0)	143 (100,0)
Aktuelles Krankheitsstadium, n (%)		
IB	0 (0,0)	0 (0,0)
IIB	0 (0,0)	0 (0,0)
III	1 (0,7)	3 (2,1)
IIIA	1 (0,7)	3 (2,1)
IIIB	3 (2,1)	4 (2,8)
IIIC	4 (2,8)	5 (3,5)
IV	110 (76,9)	104 (72,7)
IVA	4 (2,8)	3 (2,1)
IVB	20 (14,0)	20 (14,0)
IVC	0 (0,0)	1 (0,7)
IVE	0 (0,0)	0 (0,0)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	61 (42,7)	54 (37,8)
1	82 (57,3)	89 (62,2)
2	0 (0,0)	0 (0,0)
Krankheitsstatus, n (%)		
Metastasierend	134 (93,7)	128 (89,5)
Nicht resektabel - Lokal fortgeschritten	9 (6,3)	15 (10,5)

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation mit Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 43	**Chemotherapie[b]** N[c]= 54
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	5 (11,6)	9 (16,7)
Männlich	38 (88,4)	45 (83,3)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	61,3 (12,6)	59,2 (8,6)
Median (Q1; Q3)	65,0 (51,0; 70,0)	60,0 (53,0; 67,0)
Min, Max	28,0; 82,0	38,0; 73,0
Alter, n (%)		
< 65	21 (48,8)	39 (72,2)
≥ 65	22 (51,2)	15 (27,8)
Abstammung, n (%)		
eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas	2 (4,7)	1 (1,9)
Asiaten	8 (18,6)	8 (14,8)
Schwarz oder Afroamerikaner	0 (0,0)	1 (1,9)
Mehrere	0 (0,0)	2 (3,7)
Weiß	28 (65,1)	39 (72,2)
Unbekannt	5 (11,6)	3 (5,6)
Region, n (%)		
Asien	8 (18,6)	8 (14,8)
Rest der Welt	35 (81,4)	46 (85,2)
Region: EU, n (%)		
EU	17 (39,5)	8 (14,8)
Ex-EU	26 (60,5)	46 (85,2)
Primärdiagnose, n (%)		
Adenokarzinom des Ösophagus	21 (48,8)	29 (53,7)
Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I	22 (51,2)	25 (46,3)
Ausmaß der Metastasierung, n (%)		
M0	2 (4,7)	2 (3,7)
M1	41 (95,3)	52 (96,3)
Hirnmetastasen, n(%)		
Ja	0 (0,0)	1 (1,9)
Nein	43 (100,0)	53 (98,1)
Aktuelles Krankheitsstadium, n (%)		
IB	0 (0,0)	0 (0,0)
IIB	0 (0,0)	0 (0,0)
III	1 (2,3)	0 (0,0)
IIIA	0 (0,0)	0 (0,0)
IIIB	1 (2,3)	0 (0,0)
IIIC	0 (0,0)	2 (3,7)
IV	31 (72,1)	47 (87,0)
IVA	0 (0,0)	1 (1,9)
IVB	9 (20,9)	4 (7,4)
IVC	1 (2,3)	0 (0,0)
IVE	0 (0,0)	0 (0,0)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 43	**Chemotherapie[b]** N[c]= 54
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	23 (53,5)	26 (48,1)
1	20 (46,5)	27 (50,0)
2	0 (0,0)	1 (1,9)
Krankheitsstatus, n (%)		
Metastasierend	41 (95,3)	52 (96,3)
Nicht resektabel - Lokal fortgeschritten	2 (4,7)	2 (3,7)

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] n (%)**	**Chemotherapie[b] n (%)**
Patienten in der Population[c]	186	197
Status der Studie		
Abgebrochen	124 (66,7)	165 (83,8)
Status der Studienmedikation in der Studie		
Begonnen[d]	185	193
Abgebrochen	156 (84,3)	187 (96,9)

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulation mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] n (%)**	**Chemotherapie[b] n (%)**
Patienten in der Population[c]	143	143
Status der Studie		
Abgebrochen	94 (65,7)	121 (84,6)
Status der Studienmedikation in der Studie		
Begonnen[d]	143	140
Abgebrochen	121 (84,6)	134 (95,7)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]** **n (%)**	**Chemotherapie[b]** **n (%)**
a: Datenschnitt: 02. Juli 2020 b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10 d: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10 CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1		

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulation mit Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]** **n (%)**	**Chemotherapie[b]** **n (%)**
Patienten in der Population[c]	43	54
Status der Studie		
Abgebrochen	30 (69,8)	44 (81,5)
Status der Studienmedikation in der Studie		
Begonnen[d] Abgebrochen	42 35 (83,3)	53 53 (100,0)
a: Datenschnitt: 02. Juli 2020 b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10 d: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10 CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1		

KEYNOTE 062

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulation mit Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	**Studie: KEYNOTE 062[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Geschlecht, n (%)		
Weiblich Männlich	7 (23,3) 23 (76,7)	5 (25,0) 15 (75,0)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	62,0 (10,6) 64,0 (57,0; 70,0) 24,0; 78,0	55,4 (14,4) 55,0 (43,0; 66,5) 31,0; 78,0
Alter, n (%)		
<65 ≥65	17 (56,7) 13 (43,3)	15 (75,0) 5 (25,0)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 062[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Abstammung, n (%)		
eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0)	1 (5,0)
Schwarz oder Afroamerikaner	0 (0,0)	0 (0,0)
eingeborene Hawaiianer oder Ureinwohner der pazifischen Inseln	0 (0,0)	0 (0,0)
Weiß	26 (86,7)	18 (90,0)
Asiaten	4 (13,3)	1 (5,0)
Mehrere	0 (0,0)	0 (0,0)
Region, n (%)		
USA/EU/Australien	20 (66,7)	16 (80,0)
Asien	3 (10,0)	1 (5,0)
Rest der Welt	7 (23,3)	3 (15,0)
Region: EU, n (%)		
EU	11 (36,7)	10 (50,0)
Ex-EU	19 (63,3)	10 (50,0)
Ausmaß der Metastasierung, n (%)		
M0	2 (6,7)	1 (5,0)
M1	28 (93,3)	19 (95,0)
Hirnmetastasen, n(%)		
Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
Nein	30 (100,0)	20 (100,0)
Aktuelles Krankheitsstadium, n (%)		
IB	0 (0,0)	0 (0,0)
IIA	0 (0,0)	0 (0,0)
IIB	0 (0,0)	0 (0,0)
IIIA	0 (0,0)	0 (0,0)
IIIB	0 (0,0)	1 (5,0)
IIIC	2 (6,7)	0 (0,0)
IV	28 (93,3)	19 (95,0)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	17 (56,7)	6 (30,0)
1	13 (43,3)	14 (70,0)
Krankheitsstatus, n (%)		
Metastasierend	28 (93,3)	19 (95,0)
Lokal fortgeschritten	2 (6,7)	1 (5,0)
Anzahl der Metastasen, n (%)		
≤2	15 (50,0)	11 (55,0)
≥3	13 (43,3)	9 (45,0)
Fehlend	2 (6,7)	0 (0,0)
Behandlung mit Fluoropyrimidinen, n (%)		
5-FU	14 (46,7)	9 (45,0)
Capecitabin	16 (53,3)	11 (55,0)
Tumorlast, n (%)		
Oberhalb Median	10 (33,3)	11 (55,0)
Unterhalb Median	19 (63,3)	7 (35,0)
Fehlend	1 (3,3)	2 (10,0)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 062[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Vorangegangene Gastrektomie, n (%)		
Ja	11 (36,7)	5 (25,0)
Nein	19 (63,3)	15 (75,0)

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulation mit Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 062[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] n (%)**	**Chemotherapie[b] n (%)**
Patienten in der Population[c]	30	20
Status der Studie		
Abgebrochen	24 (80,0)	16 (80,0)
Status der Studienmedikation in der Studie		
Begonnen[d]	30	20
Abgebrochen	28 (93,3)	19 (95,0)

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Zulassungsstudie KEYNOTE 590 identifiziert, welche erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder

metastasierendem Ösophaguskarzinom oder Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie einschließt. Darüber hinaus wurde eine zweite Studie, die Studie KEYNOTE 062, identifiziert, welche primär darauf ausgelegt war, die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Magenkarzinompatienten zu untersuchen. Entsprechend umfasst die Studie hauptsächlich Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens, jedoch auch Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die PD-L1-positiv und HER2-negativ sind.

KEYNOTE 590

Studiendesign

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Zulassungsstudie KEYNOTE 590 identifiziert.

Bei der Studie KEYNOTE 590 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU zur Erstlinienbehandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Adenokarzinom oder Plattenepithelkarzinom des Ösophagus oder fortgeschrittenem oder metastasierendem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt), Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) in die zwei Studienarme.

Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer

Die Studie umfasst eine Screeningphase (bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn) und eine Behandlungsphase von bis zu 24 Monaten.

Die mediane Behandlungsdauer beträgt 5,8 Monate im Interventionsarm und 4,9 Monate im Kontrollarm. 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 Beobachtungsdauer zum finalen Datenschnitt vom 02. Juli 2020 beträgt 13,5 Monate im Interventionsarm und 9,4 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben beträgt 13,3 Monate im Interventionsarm und 9,4 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer ist mit 6,8 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen gesamt und mit 8,7 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Interventionsarm etwas länger im Vergleich zum Kontrollarm mit 5,7 Monaten bei den

unerwünschten Ereignissen und 7,0 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Datenschnitte

Für die Studie KEYNOTE 590 liegt zum Zeitpunkt der Einreichung zwei Datenschnitte vor. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Auswertungen der finalen Analyse vom 02. Juli 2020, die mit dem Zulassungsantrag bei der EMA eingereicht wurden. Dieser Datenschnitt war initial als Interimsanalyse und ereignisgetrieben nach mindestens 13 Monaten Beobachtungszeit aller Patienten nach Randomisierung geplant, sowie nach 460 Ereignissen im primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben und 391 Ereignissen im primären Endpunkt Gesamtüberleben in der Population Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus. Die Ergebnisse des post-hoc definierten Datenschnitts vom 09. Juli 2021 werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. Der Datenschnitt wurde lediglich für eine Präsentation im Rahmen eines wissenschaftliches Kongresses durchgeführt (103). Für diesen Datenschnitt liegt kein Studienbericht vor. Es werden die Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen dargestellt.

Tabelle 4-22 Übersicht zu den Datenschnitten für die Studie KEYNOTE 590

Datenschnitt	**Zeitpunkt des Datenschnitts**	**Endpunkte/ Endpunktkategorien**	**Relevanz für Zusatznutzenableitung**
Finaler Datenschnitt, initial als Interimsanalyse I präspezifiziert	02. Juli 2020	Mortalität Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Der Datenschnitt wird als zulassungsbegründender Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.
Datenschnitt (post-hoc)	09. Juli 2021	Mortalität[a] Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen[a]	Ergänzender Datenschnitt für die vorliegende Nutzenwertung (siehe Anhang 4-G). Kein CSR vorliegend.
a: Es werden die Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen dargestellt			

Patientencharakteristika

Charakterisierung der Studienpopulation

Insgesamt wurden 749 Patienten in die Studie KEYNOTE 590 eingeschlossen, wovon 383 Patienten der Zielpopulation (Gesamtpopulation mit CPS ≥ 10) angehören. Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung, einem Gesundheitszustand, der eine Immunsuppression erforderte, oder Patienten mit einem bekannten HER2-positiven Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Zudem sind die Patienten mit einem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die in die Studie KEYNOTE 590 eingeschlossen wurden, ausschließlich Siewert Typ I.

In den Interventionsarm wurden 186 Patienten randomisiert, wovon 185 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. 9 (4,9 %) Patienten haben die Studienmedikation

abgeschlossen, 156 (84,3 %) Patienten haben die Studienmedikation abgebrochen und 20 Patienten (10,8 %) werden noch mit Pembrolizumab behandelt. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie waren Krankheitsprogression (100 Patienten, 54,1 %), unerwünschtes Ereignis (21 Patienten, 11,4 %) und klinische Progression (18 Patienten, 9,7 %). In den Kontrollarm wurden 197 Patienten randomisiert, wovon 193 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Im Kontrollarm hatte zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 02. Juli 2020 ein Patient (0,5 %) die Studienmedikation abgeschlossen, 187 (96,9 %) Patienten haben die Studienmedikation abgebrochen und 5 (2,6 %) Patienten werden noch mit Chemotherapie behandelt. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie waren Krankheitsprogression (124 Patienten, 64,2 %), klinische Progression (25 Patienten, 13,0 %) und unerwünschte Ereignisse (24 Patienten, 12,4 %).

Die Randomisierung erfolgte 1:1 in die zwei Studienarme. Ein Therapiewechsel (Cross-over) vom Kontrollarm in den Interventionsarm war nicht erlaubt.

Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Das mittlere Alter der Patienten beträgt 62,5 Jahre im Interventionsarm und 61,4 Jahre im Kontrollarm. Die Geschlechterverteilung der Patienten liegt in beiden Studienarmen bei 18,3 % Frauen und 81,7 % Männern. Auch die Abstammung der Patienten ist über beide Therapiearme hinweg vergleichbar. Der Anteil an asiatischen Patienten beträgt 57,0 % im Interventionsarm und 54,3 % im Kontrollarm. Der Anteil an Patienten mit weißer Hautfarbe ist 32,3 % im Interventionsarm und 35,0 % im Kontrollarm. In Bezug auf die Region sind die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Asien: 55,9 % im Interventionsarm und 53,8 % im Kontrollarm; Rest der Welt: 44,1 % im Interventionsarm und 46,2 % im Kontrollarm). Dies gilt auch für die Region EU mit 16,7 % im Interventionsarm und 13,2 % im Kontrollarm bzw. Ex-EU mit 83,3 % im Interventionsarm und 86,8 % im Kontrollarm. Die Primärdiagnose ist zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar, bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus: 76,9 % im Interventionsarm und 72,6 % im Kontrollarm, Adenokarzinom des Ösophagus: 11,3 % im Interventionsarm und 14,7 % im Kontrollarm und Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs Siewert Typ I: 11,8 % im Interventionsarm und 12,7 % im Kontrollarm. In Bezug auf den ECOG-Leistungsstatus sind die Behandlungsarme vergleichbar (ECOG-Leistungsstatus von 0: 45,2 % im Interventionsarm und 40,6 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 1: 54,8 % im Interventionsarm und 58,9 % im Kontrollarm). Es wurde ein Patient (0,5 %) mit ECOG-Leistungsstatus von 2 in den Kontrollarm eingeschlossen. Dieser Patient wird im Rahmen der Subgruppenanalysen nach ECOG-Leistungsstatus der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus ≥ 1 zugeordnet.

Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

In der Teilpopulation Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) gehören 143 Patienten dem Interventionsarm und 143 Patienten dem Kontrollarm an. Das mittlere Alter der Patienten ist 62,9 Jahre im Interventionsarm und 62,3 Jahre im Kontrollarm. Die Geschlechterverteilung der Patienten liegt im Interventionsarm bei 20,3 % Frauen und 79,7 % Männern im Interventionsarm und bei 18,9 % Frauen und 81,1 % Männern im Kontrollarm. Bezüglich der Abstammung der Patienten sind beide Behandlungsarme

vergleichbar. Der Anteil an asiatischen Patienten beträgt 68,5 % im Interventionsarm und 69,2 % im Kontrollarm. Der Anteil an Patienten mit weißer Hautfarbe ist 22,4 % im Interventionsarm und 21,0 % im Kontrollarm. In Bezug auf die Region sind die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Asien: 67,1 % im Interventionsarm und 68,5 % im Kontrollarm; Rest der Welt: 32,9 % im Interventionsarm und 31,5 % im Kontrollarm). Dies gilt auch für die Region EU (EU: 9,8 % im Interventionsarm und 12,6 % im Kontrollarm; Ex-EU: 90,2 % im Interventionsarm und 87,4 % im Kontrollarm). Auch die restlichen Charakteristika der Patientenpopulation mit Plattenepithelkarzinom sind vergleichbar und entsprechen weitestgehend denen der Gesamtpopulation.

Adenokarzinom (KEYNOTE 590)

In der Teilpopulation Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) gehören 43 Patienten dem Interventionsarm und 54 Patienten dem Kontrollarm an. Das mittlere Alter der Patienten ist 61,3 Jahre im Interventionsarm und 59,2 Jahre im Kontrollarm. Die Geschlechterverteilung der Patienten liegt im Interventionsarm bei 11,6 % Frauen und 88,4 % Männern im Interventionsarm und bei 16,7 % Frauen und 83,3 % Männern im Kontrollarm. Alter und Geschlechterverteilung sind somit mit der Gesamtpopulation vergleichbar. Bezüglich der Abstammung der Patienten sind beide Behandlungsarme vergleichbar, die Verteilung weicht von der Gesamtpopulation ab. Der Anteil an asiatischen Patienten beträgt 18,6 % im Interventionsarm und 14,8 % im Kontrollarm. Der Anteil an Patienten mit weißer Hautfarbe ist 65,1 % im Interventionsarm und 72,2 % im Kontrollarm. Der Unterschied zur Gesamtpopulation bezüglich des geringeren Anteils an asiatischen Patienten spiegelt die Ätiologie der Erkrankung wider. Insgesamt zeigen sich in westlichen Ländern eine Zunahme der Patienten mit Adenokarzinomen und ein Rückgang der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (104). In Bezug auf die Region sind die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Asien: 18,6 % im Interventionsarm und 14,8 % im Kontrollarm; Rest der Welt: 81,4 % im Interventionsarm und 85,2 % im Kontrollarm). Dies gilt auch für die Region EU (EU: 39,5 % im Interventionsarm und 14,8 % im Kontrollarm; Ex-EU: 60,5 % im Interventionsarm und 85,2 % im Kontrollarm). Auch die restlichen Charakteristika der Patientenpopulation mit Adenokarzinom sind vergleichbar und entsprechen weitestgehend denen der Gesamtpopulation.

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 590 (CPS ≥ 10) lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie 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).

KEYNOTE 062

Studiendesign

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde zusätzlich die Studie KEYNOTE 062 identifiziert, welche eine Teilpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes umfasst.

Bei der Studie KEYNOTE 062 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, teilverblindete (der Studienteil mit Pembrolizumab als Monotherapie war nicht verblindet; der Studienteil mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie war doppelblind), Biomarker-selektierte Phase-III-Studie, mit Pembrolizumab als Monotherapie und in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. Im Nachfolgenden wird nicht weiter auf die Monotherapie mit Pembrolizumab eingegangen.

Die Randomisierung erfolgte für die Gesamtpopulation stratifiziert nach Region (USA und EU, Rest der Welt, Asien), Krankheitsstatus (metastasierend vs. lokal fortgeschritten) und Backbone-Therapie (5-FU vs. Capecitabin) in die zwei Studienarme. Die Patienten, die Teil des vorliegenden Anwendungsgebietes sind, wurden im Rahmen der Studie KEYNOTE 062 lediglich als Subgruppe betrachtet, weswegen hierfür keine Stratifizierung erfolgte.

Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer

Die Studie umfasst eine Screeningphase (bis zu 21 Tage vor Therapiebeginn) und eine Behandlungsphase von bis zu 24 Monaten. Die Patienten, die ein komplettes Ansprechen gemäß RECIST 1.1 nach mindestens 8 Behandlungszyklen erreicht haben und mindestens 2 weitere Behandlungszyklen der Kombination (einschließlich 2 Dosen Pembrolizumab und mindestens 80 % der geplanten Dosis von Cisplatin und 5-FU/Capecitabin) nach komplettem Ansprechen erhalten haben, durften die Behandlung unterbrechen. Im Falle eines späteren bestätigten Fortschreitens der Krebserkrankung konnte die Behandlung mit Pembrolizumab für bis zu 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 aufweisen, ebenfalls die Behandlung mit bis zu 17 weiteren Zyklen Pembrolizumab aufnehmen. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (26. März 2019) befand sich kein Patient des Interventionsarms in der Second Course Phase.

Die mediane Behandlungsdauer in der Population der Patienten mit Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 beträgt 6,7 Monate im Interventionsarm und 5,5 Monate im Kontrollarm. 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

Beobachtungsdauer zum finalen Datenschnitt vom 26. März 2019 beträgt 11,8 Monate im Interventionsarm und 10,4 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben beträgt 11,8 Monate im Interventionsarm und 10,4 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer ist mit 7,7 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen gesamt und mit 9,3 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Interventionsarm etwas länger im Vergleich zum Kontrollarm mit 6,5 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 8,5 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Datenschnitte

Für die Studie KEYNOTE 062 liegen zum Zeitpunkt der Einreichung folgende Datenschnitte vor:

Erster Datenschnitt vom 26. März 2018 (Interimsanalyse 1 – präspezifiziert)

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse einzelner Endpunkte zur Wirksamkeit, welche nach mindestens 317 Ereignissen im primären Endpunkt Gesamtüberleben und nach mindestens 10 Monaten Beobachtungszeit aller Patienten[19] mit PD-L1 CPS 1 nach Randomisierung geplant war. Es liegt kein Studienbericht für diesen Datenschnitt vor.

Zweiter Datenschnitt vom 26 September 2018 (Interimsanalyse 2 – präspezifiziert)

Der Datenschnitt vom 26. September 2018 ist die zweite präspezifizierte Interimsanalyse einzelner Endpunkte zur Wirksamkeit, welche nach mindestens 369 Ereignissen im primären Endpunkt Gesamtüberleben und 16 Monaten Beobachtungszeit nach Randomisierung aller Patienten[19] mit PD-L1 CPS 1, geplant war. Es liegt kein Studienbericht für diesen Datenschnitt vor.

Finale Analyse vom 26 März 2019 (Finale Analyse – präspezifiziert)

Die finale Analyse war nach etwa 415 Ereignissen im primären Endpunkt Gesamtüberleben und mindestens 22 Monaten Beobachtungszeit nach Randomisierung aller Patienten[19] mit PD-L1 CPS 1 geplant. Die zusätzliche Nachbeobachtungszeit wurde in die Studie integriert, um sicherzustellen, dass die finale Analyse zu einem geeigneten Zeitpunkt durchgeführt wird, um den potenziellen Nutzen der Immuntherapie zu charakterisieren, bei dem der Behandlungseffekt zum Ende der Überlebenskurve hin am stärksten ausgeprägt ist. Die Ergebnisse der finalen Analyse sind im Studienbericht für die Studie KEYNOTE 062 dargestellt und werden für die Patienten des hier vorliegenden Anwendungsgebietes (Adenokarzinom GEJ, CPS ≥ 10) aus Gründen der Vollständigkeit dargestellt.

[19] Die Ereignisse beziehen sich auf alle Patienten der Studie KEYNOTE 062 und umfassen neben den Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs auch Patienten mit Adenokarzinom des Magens.

Analysen zum Sicherheitsprofil

Neben den genannten Interimsanalysen und der finalen Analyse fand in regelmäßigen, präspezifizierten Abständen eine Bewertung des Sicherheitsprofils statt. Erstmalig war eine entsprechende Interimsanalyse geplant, nachdem 10 Patienten in jedem Behandlungsarm einen Zyklus der Therapie abgeschlossen haben. Der Sponsor blieb für diese Analysen verblindet und es liegen keine Studienberichte hierzu vor.

Eine detaillierte Übersicht zu den Datenschnitten bietet Tabelle 4-23.

Tabelle 4-23 Übersicht zu den Datenschnitten für die Studie KEYNOTE 062

Datenschnitt[a]	**Zeitpunkt des Datenschnitts**	**Endpunkte/Endpunktkategorien**	**Relevanz für Zusatznutzenableitung**
Erster Datenschnitt: Interimsanalyse 1	26. März 2018	Interimsanalyse: Gesamtüberleben (PD-L1 CPS1), Progressionsfreies Überleben (PD-L1 CPS1 & PD-L1 CPS10)	Kein CSR vorliegend.
Zweiter Datenschnitt: Interimsanalyse 2	26. September 2018	Interimsanalyse: Gesamtüberleben (PD-L1 CPS1), Finale Analyse: Progressionsfreies Überleben (PD-L1 CPS1 & PD-L1 CPS10)	Kein CSR vorliegend.
Finaler Datenschnitt	26 März 2019		Datenschnitt mit der längsten Beobachtungsdauer, wird zur Ableitung des Zusatznutzens für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen
CPS: Combined Positive Score; CSR: Clinical Study Report; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1			

Patientencharakteristika

Charakterisierung der Studienpopulation

Insgesamt wurden 763 Patienten in die Studie KEYNOTE 062 eingeschlossen, wovon 50 Patienten der Zielpopulation (Adenokarzinom GEJ mit CPS ≥ 10) angehören. Patienten mit einem positiven HER2-Status waren von der Studie ausgeschlossen. Zudem wurde keine Unterteilung der GEJ-Adenokarzinome anhand der Siewert-Klassifikation vorgenommen und alle Siewert-Typen (I-III) eingeschlossen.

In den Interventionsarm wurden 30 Patienten randomisiert, wovon 30 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. 2 (6,7 %) Patienten haben die Studienmedikation abgeschlossen, 28 (93,3 %) Patienten haben die Studienmedikation abgebrochen und kein Patient (0 %) wird noch mit Pembrolizumab behandelt. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie waren Krankheitsprogression (48 Patienten, 56,5 %). Klinische Progression (4 Patienten, 13,3 %). und unerwünschtes Ereignis (3 Patienten, 10,0%). In den Kontrollarm

wurden 20 Patienten randomisiert, wovon 20 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Im Kontrollarm hat zum Zeitpunkt des Datenschnitt vom 26. März 2019 kein Patient (0 %) die Studienmedikation abgeschlossen, 19 (95,0 %) Patienten haben die Studienmedikation abgebrochen und 1 (5,0 %) Patient wird noch mit Chemotherapie behandelt. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie waren Krankheitsprogression (14 Patienten, 70,0 %), Klinische Progression (2 Patienten, 10,0 %) und unerwünschte Ereignisse (2 Patienten, 10,0 %).

Die Randomisierung erfolgte 1:1:1 in die drei Studienarme: Pembrolizumab Monotherapie, Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin, Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist der Studienarm mit Pembrolizumab als Monotherapie nicht von Interesse. Ein Therapiewechsel (Cross-over) vom Placebo-Arm in den Interventionsarm war nicht erlaubt.

Das mittlere Alter der Patienten ist 64,0 Jahre im Interventionsarm und 55,0 Jahre im Kontrollarm. Die Geschlechterverteilung der Patienten liegt im Interventionsarm bei 23,3 % Frauen und 76,7 % Männern im Interventionsarm und bei 25,0% Frauen und 75,0 % Männern im Kontrollarm. Bezüglich der Abstammung der Patienten zeigen sich geringe Unterschiede. Der Anteil an Patienten mit weißer Hautfarbe ist 86,7 % im Interventionsarm und 90,0 % im Kontrollarm. Der Anteil an asiatischen Patienten beträgt 13,3% im Interventionsarm und 5,0% im Kontrollarm. In Bezug auf die Region zeigen sich geringe Unterschiede (USA/EU/Australien: 66,7 % im Interventionsarm und 80,0 % im Kontrollarm; Asien: 10,0 % Interventionsarm und 5,0 % im Kontrollarm; Rest der Welt: 23,2 % im Interventionsarm und 15,0 % im Kontrollarm). In Bezug auf die Region EU zeigen sich leichte Unterschiede (EU: 36,7 % im Interventionsarm und 50,0 % im Kontrollarm; Ex-EU: 63,3 % im Interventionsarm und 50,0 % im Kontrollarm). Auch im ECOG-Leistungsstatus zeigen sich leichte Unterschiede in den Behandlungsgruppen (ECOG-Leistungsstatus von 0: 56,7 % im Interventionsarm und 30,0 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 1: 43,3 % im Interventionsarm und 70,0 % im Kontrollarm). Bezüglich der beiden verwendeten Fluoropyrimidine sind die Behandlungsgruppen vergleichbar, 5-FU erhielten 46,7 % der Patienten im Interventionsarm und 45,0 % im Kontrollarm, Capecitabin erhielten 53,3 % der Patienten im Interventionsarm und 55,0 % im Kontrollarm.

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Patientenmerkmale (siehe Tabelle 4-20). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patienten unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher in der hier dargestellten Teilpopulation der Patienten Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs ausgeschlossen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 062 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen

Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 590	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 062	ja	ja	ja[a]	ja[a]	ja	ja	niedrig

a: Bei der Studie KEYNOTE 062 handelt es sich um eine teilweise verblindete Studie. Die Randomisierung erfolgte in drei Studienarme, wovon ein Studienarm (Pembrolizumab als Monotherapie) nicht verblindet war. Dieser ist für die vorliegende Nutzenbewertung allerdings nicht von Interesse und wird nicht näher betrachtet.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in den Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In der Studie KEYNOTE 590 waren Patienten und behandelnde Personen verblindet. Selbiges gilt auch für die beiden Studienarme von Interesse in der Studie KEYNOTE 062. Der weitere, dritte Studienarm mit Pembrolizumab als Monotherapie der Studie KEYNOTE 062 war nicht verblindet, ist aber für die vorliegende Nutzenbewertung nicht von Interesse und wird nicht näher betrachtet. Wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, war die Studie KEYNOTE 062 nicht darauf ausgelegt, Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs gesondert zu betrachtet. Diese Patienten wurden im Rahmen von nicht stratifizierten Subgruppenanalysen betrachtet. Die Analysen aller Endpunkte erfolgen somit nicht stratifiziert. Es ergibt sich somit eine mögliche Verzerrung für die relevante Teilpopulation. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für die Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 wird 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 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität[a]	Morbidität[b]	Gesundheitsbezogene Lebensqualität[c]	Nebenwirkungen[d]
KEYNOTE 590	ja	ja	ja	ja
KEYNOTE 062	ja	ja	ja	ja

a: Mortalität: Gesamtüberleben

b: Morbidität: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod und Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 für KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062, EORTC QLQ-OES18 für KEYNOTE 590, EORTC QLQ-STO22 für KEYNOTE 062) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), sowie weitere ergänzende Morbiditätsendpunkte (Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens)

c: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

d: Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) sowie weitere ergänzende Nebenwirkungen (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse [AEOSI])

AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Oesophageal Cancer Module 18; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; SOC: Systemorganklasse; PT: Preferred Term; VAS: Visuelle Analogskala

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung

– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

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

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

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

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

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 590	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 02. Juli 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. Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (02. Juli 2020) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population mit PD-L1 CPS ≥ 10.
KEYNOTE 062	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 26. März 2019 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Nach Abbruch der Studienmedikation werden die Patienten alle 12 Wochen bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eintritt. Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (26. März 2019) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10.
CPS: Combined Positive Score; ITT: Intention-To-Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
KEYNOTE 590						
Gesamtüberleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 062						
Gesamtüberleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl in der Studie KEYNOTE 590 als auch in der Studie KEYNOTE 062 waren die Patienten und das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in beiden Studien 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, liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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	186	124 (66,7)	13,5 [11,1; 15,6]	197	165 (83,8)	9,4 [8,0; 10,7]	0,62 [0,49; 0,78]	< 0,001

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für den Endpunkt Gesamtüberleben der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,49; 0,78]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 38 %. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU behandelt wurden, im Median bei 13,5 Monaten und bei Patienten, die Chemotherapie erhalten haben, bei 9,4 Monaten (Tabelle 4-28). Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 53,8 % im Interventionsarm und 37,1 % im Kontrollarm. Die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 31,4 % im Interventionsarm und 15,4 % im Kontrollarm.

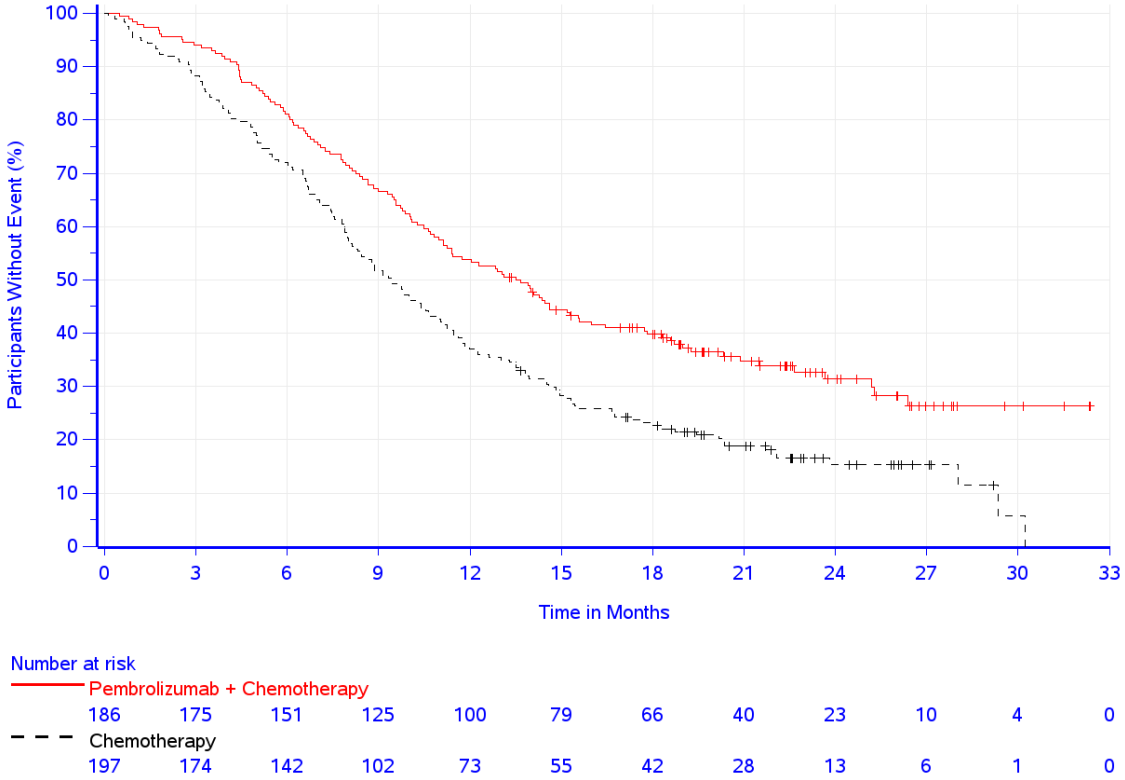


Abbildung 4-3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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	143	94 (65,7)	13,9 [11,1; 17,7]	143	121 (84,6)	8,8 [7,8; 10,5]	0,57 [0,43; 0,75]	< 0,001

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,57

[0,43; 0,75]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 43 %. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU behandelt wurden, im Median bei 13,9 Monaten und bei Patienten, die Chemotherapie erhalten haben, bei 8,8 Monaten (Tabelle 4-29). Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 54,5 % im Interventionsarm und 33,6 % im Kontrollarm. Die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 31,2 % im Interventionsarm und 14,9 % im Kontrollarm (Abbildung 4-4).

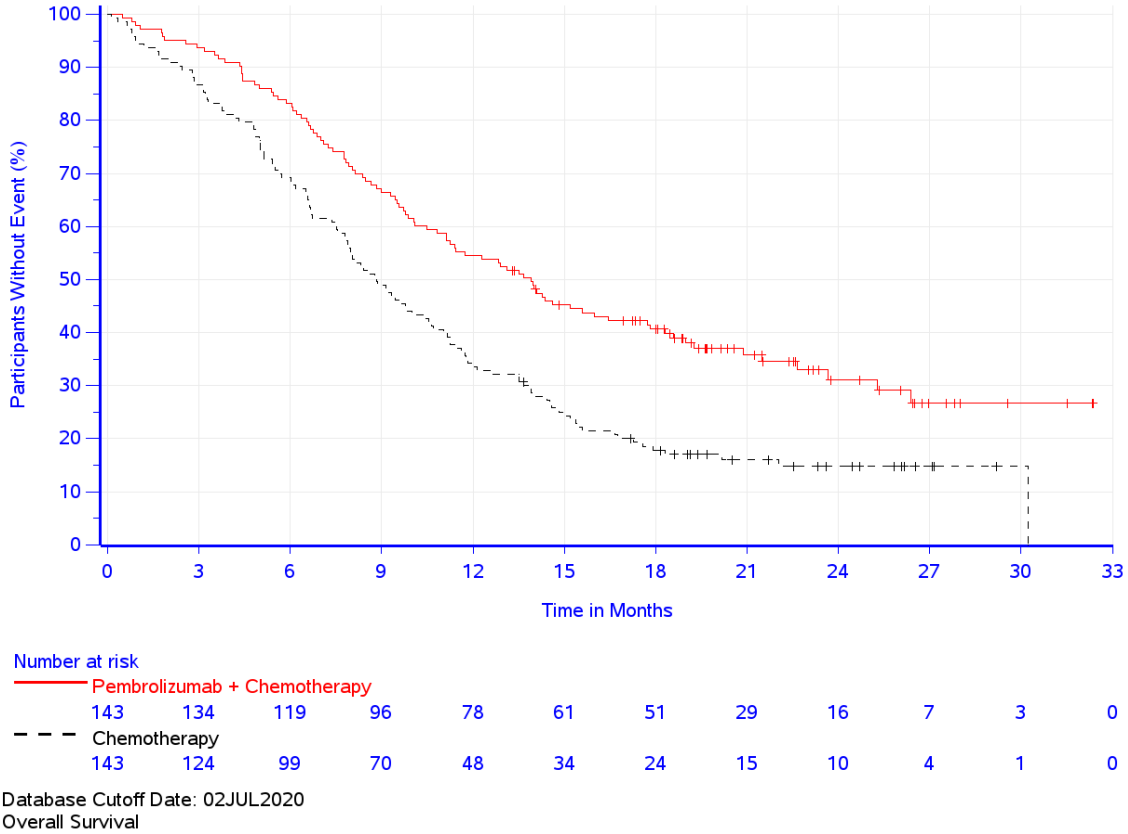


Abbildung 4-4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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	43	30 (69,8)	12,1 [9,6; 18,7]	54	44 (81,5)	10,7 [8,2; 15,3]	0,83 [0,52; 1,34]	0,447

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,52; 1,34]; p = 0,447) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU und Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU behandelt wurden, im Median bei 12,1 Monaten und bei Patienten, die Chemotherapie erhalten haben, bei 10,7 Monaten (Tabelle 4-30). Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 51,2 % im Interventionsarm und 46,3 % im Kontrollarm. Die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 31,5 % im Interventionsarm und 16,4 % im Kontrollarm (Abbildung 4-5).

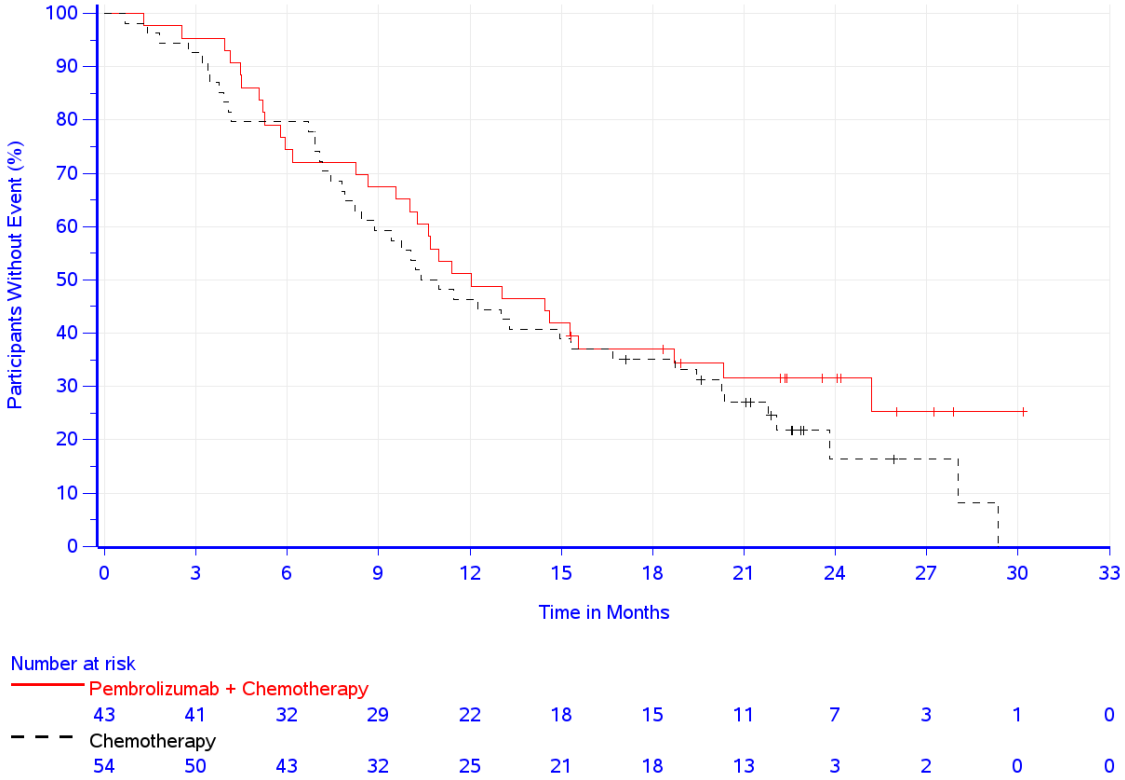


Abbildung 4-5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 062[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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	30	24 (80,0)	11,8 [9,1; 17,2]	20	16 (80,0)	10,4 [6,5; 18,5]	0,95 [0,50; 1,78]	0,866

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,95 [0,50; 1,78]; p = 0,866) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder

Cisplatin und Capecitabin und Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin behandelt wurden, im Median bei 11,8 Monaten und bei Patienten, die Chemotherapie erhalten haben, bei 10,4 Monaten (Tabelle 4-31). Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 50,0 % im Interventionsarm und 45,0 % im Kontrollarm. Die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 23,3 % im Interventionsarm und 25,0 % im Kontrollarm (Abbildung 4-6).

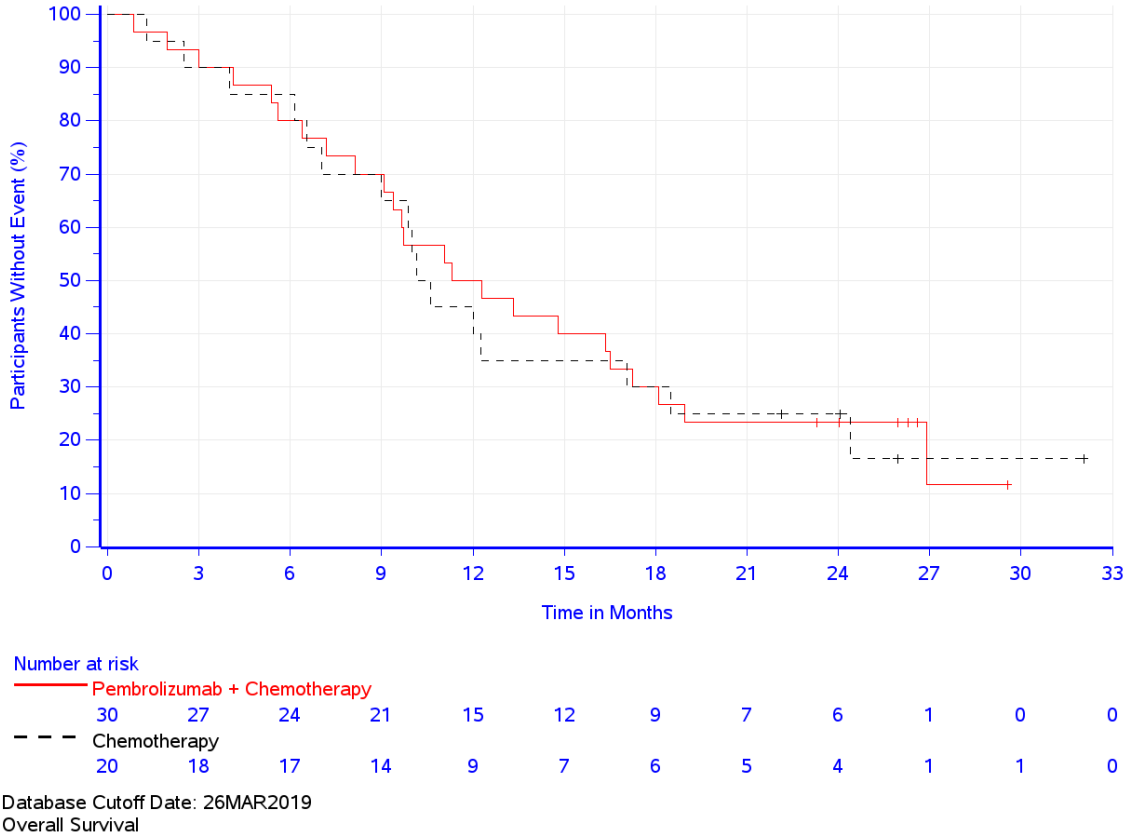


Abbildung 4-6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

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.

In der vorliegenden Nutzenbewertung liegen mit der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 590, sowie der Studie KEYNOTE 062 zwei RCT vor. Auf die Darstellung einer Meta-Analyse wird jedoch verzichtet. Die Patienten der Studie KEYNOTE 062 umfassen lediglich Patienten mit PD-L1-exprimierendem, HER2-negativem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und bilden demnach nicht die gesamte Teilpopulation b1 ab, welche sowohl Patienten mit PD-L1-exprimierendem Adenokarzinom des Ösophagus, als auch gastroösophagealen Übergangs enthalten. Zudem wurden in die Studie KEYNOTE 590 nur Patienten mit einem Siewert Typ I eingeschlossen. In der Studie KEYNOTE 062 wurde keine Unterteilung der Siewert-Typen vorgenommen und alle Typen (I-III) eingeschlossen. Es ist unklar, inwiefern die Patienten der beiden Studien hinsichtlich des Siewert Typs heterogen sind. Da die Patientenkollektive beider Studien nicht übereinstimmen wird auf eine Meta-Analyse verzichtet und die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 062 werden ergänzend dargestellt.

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 4-32: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 590	***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 02. Juli 2020 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Onkologische Therapien, 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, dargestellt. Die onkologische Folgetherapie kann eine systemische Therapie und/oder eine Radiotherapie sein. Patienten ohne onkologische Folgetherapie werden zum Zeitpunkt des Todes oder, wenn sie im Verlauf der Studie nicht versterben, zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, zensiert. Patienten, die nach dem Datenschnitt vom 02. Juli 2020 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Onkologische Therapien, bei denen das Startdatum vor dem Ende der letzten Studienmedikation liegen, werden nicht als Folgetherapien betrachtet. Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (02. Juli 2020) verwendet Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population mit PD-L1 CPS ≥ 10.

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 062	***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 26. März 2019 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Onkologische Therapien, 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, dargestellt. Die onkologische Folgetherapie kann eine systemische Therapie und/oder eine Radiotherapie sein. Patienten ohne onkologische Folgetherapie werden zum Zeitpunkt des Todes oder, wenn sie im Verlauf der Studie nicht versterben, zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, zensiert. Patienten, die nach dem Datenschnitt vom 26. März 2019 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Onkologische Therapien, bei denen das Startdatum vor dem Ende der letzten Studienmedikation liegen, werden nicht als Folgetherapien betrachtet. Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (26. März 2019) verwendet Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
CPS: Combined Positive Score; ITT: Intention-To-Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

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

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

Tabelle 4-33: 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 590						
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 062						
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkte Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) wurden sowohl in der Studie KEYNOTE 590 als auch in der Studie KEYNOTE 062 innerhalb der ITT-Population ausgewertet. Diese schloss alle randomisierten Patienten ein, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Da es sich sowohl bei der Studie KEYNOTE 590, als auch der Studie KEYNOTE 062 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen in keiner der beiden Studien vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in beiden Studien 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

Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**	
Studie: KEYNOTE 590[a]	**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]**
Onkologische Folgetherapie oder Tod	186	153 (82,3)	8,3 [7,2; 9,4]	197	187 (94,9)	6,4 [5,7; 6,8]	0,53 [0,43; 0,67]	< 0,001

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,43; 0,67]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU behandelt wurden, bei 8,3 Monaten und bei Patienten, die Cisplatin in Kombination mit 5-FU erhalten haben, bei 6,4 Monaten (Tabelle 4-34; Abbildung 4-7).

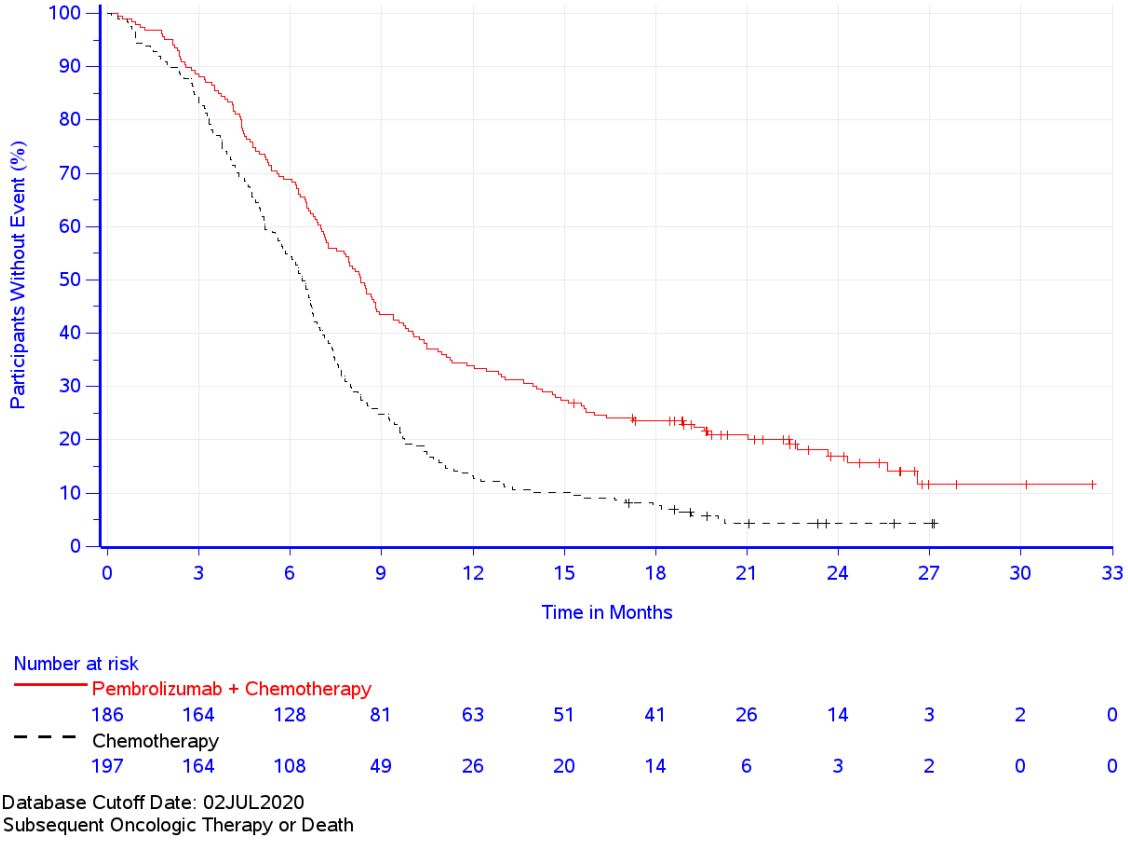


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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]**
Onkologische Folgetherapie oder Tod	143	118 (82,5)	8,5 [7,2; 9,7]	143	135 (94,4)	6,1 [5,1; 6,6]	0,53 [0,41; 0,68]	< 0,001

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Patienten mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,41; 0,68]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU behandelt wurden, bei 8,5 Monaten und bei Patienten, die Cisplatin in Kombination mit 5-FU erhalten haben, bei 6,1 Monaten (Tabelle 4-35;Abbildung 4-8).

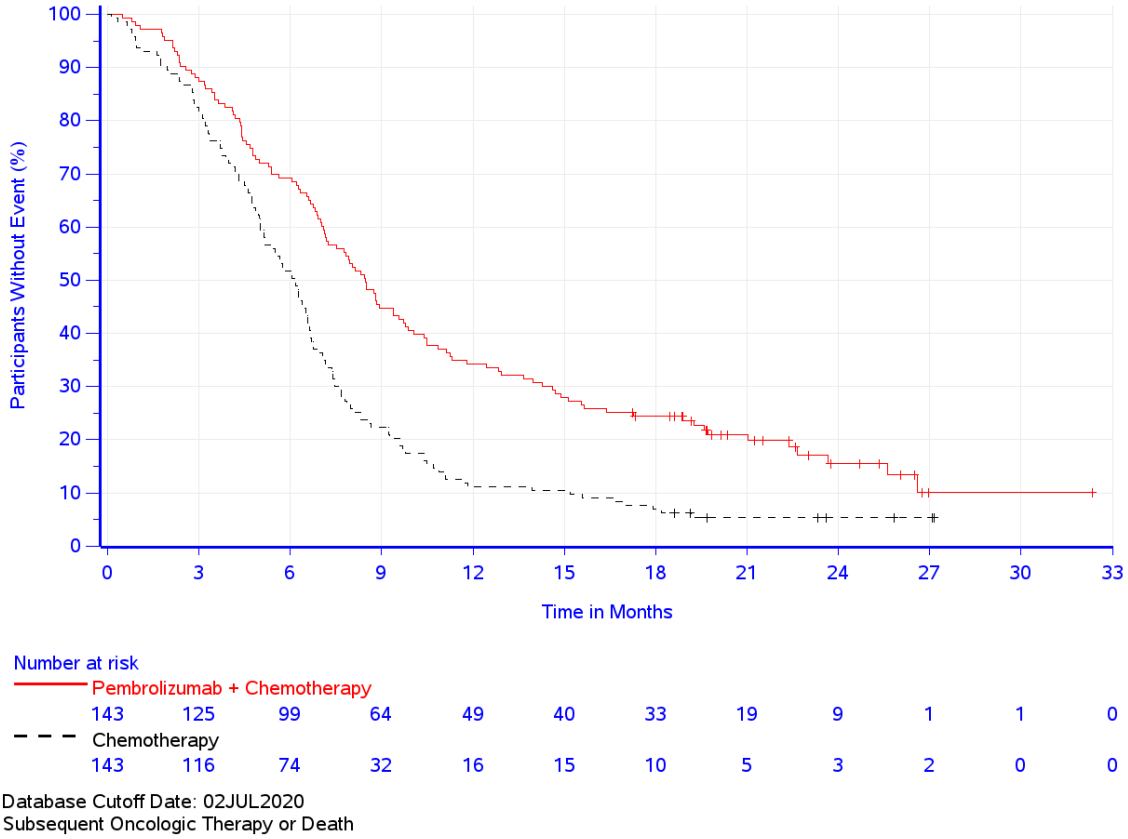


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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]**
Onkologische Folgetherapie oder Tod	43	35 (81,4)	8,2 [6,2; 10,3]	54	52 (96,3)	7,2 [5,8; 8,2]	0,59 [0,37; 0,93]	0,024

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod Patienten mit Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,37; 0,93; p = 0,024) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU behandelt wurden, bei 8,2 Monaten und bei Patienten, die Cisplatin in Kombination mit 5-FU erhalten haben, bei 7,2 Monaten (Tabelle 4-36; Abbildung 4-9)

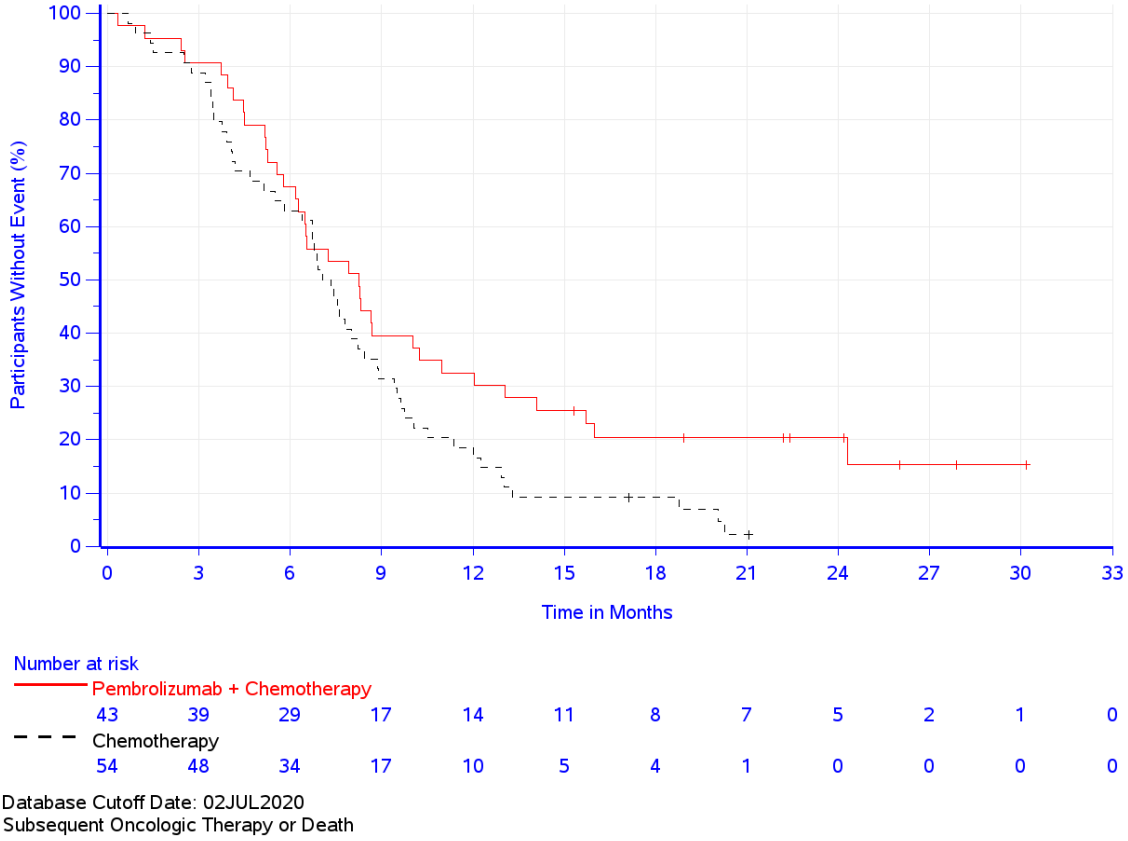


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**	
Studie: KEYNOTE 062[a]	**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]**
Onkologische Folgetherapie oder Tod	30	27 (90,0)	8,4 [6,0; 10,1]	20	19 (95,0)	7,4 [3,4; 9,2]	0,72 [0,40; 1,29]	0,268

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod Patienten mit Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,40; 1,29]; p = 0,268) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin behandelt wurden, bei 8,4 Monaten und bei Patienten, die Cisplatin in Kombination mit 5-FU erhalten haben, bei 7,4 Monaten (Tabelle 4-37; Abbildung 4-10).

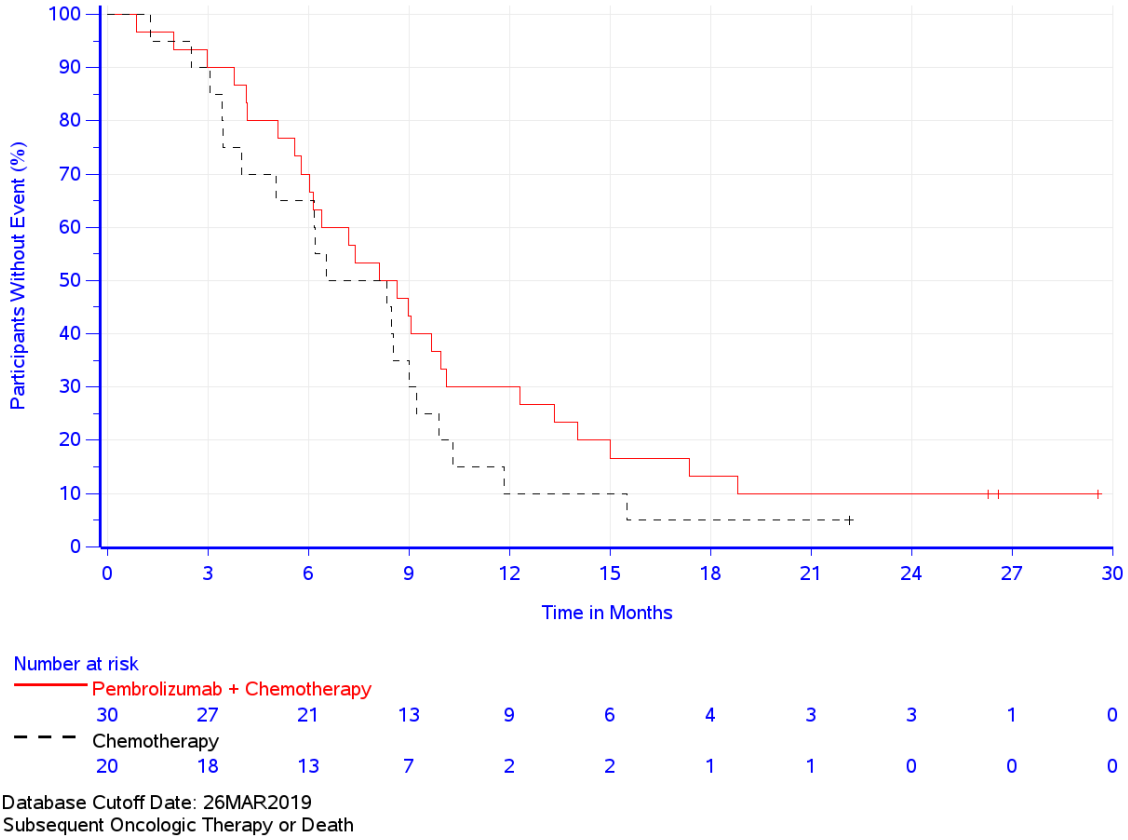


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Ergänzende Analyse

Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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]**
Onkologische Folgetherapie	186	93 (50,0)	14,0 [9,9; 16,4]	197	105 (53,3)	7,7 [7,1; 9,5]	0,53 [0,39; 0,71]	< 0,001

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) bestätigt das Ergebnis des Endpunktes Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod. Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,39; 0,71]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU behandelt wurden, im Median bei 14,0 Monaten und bei Patienten, die Cisplatin in Kombination mit 5-FU erhalten haben, bei 7,7 Monaten (Abbildung 4-11).

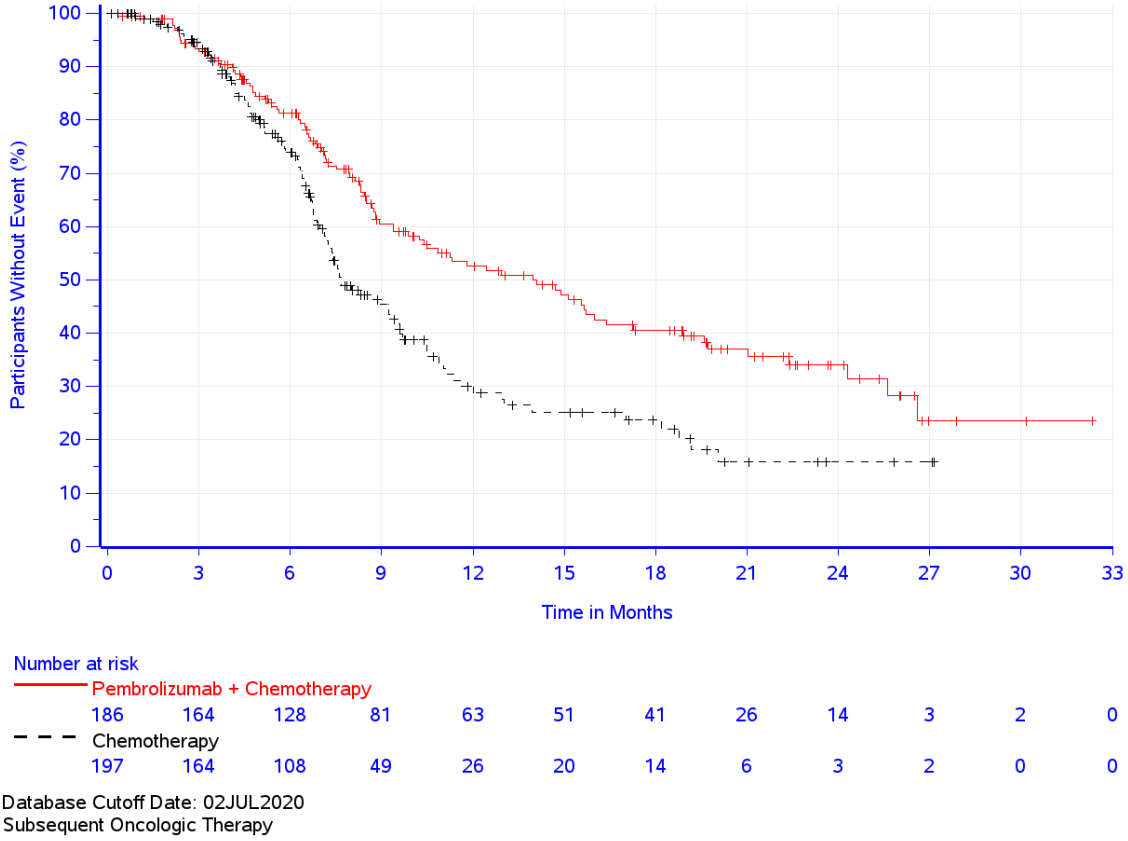


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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]**
Onkologische Folgetherapie	143	73 (51,0)	14,0 [9,4; 18,9]	143	75 (52,4)	7,4 [6,8; 9,2]	0,53 [0,38; 0,74]	< 0,001

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studienpopulation Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) bestätigt das Ergebnis des Endpunktes Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod. Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,38; 0,74]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU behandelt wurden, im Median bei 14,0 Monaten, die Cisplatin in Kombination mit 5-FU erhalten haben, bei 7,4 Monaten (Tabelle 4-39; Abbildung 4-12).

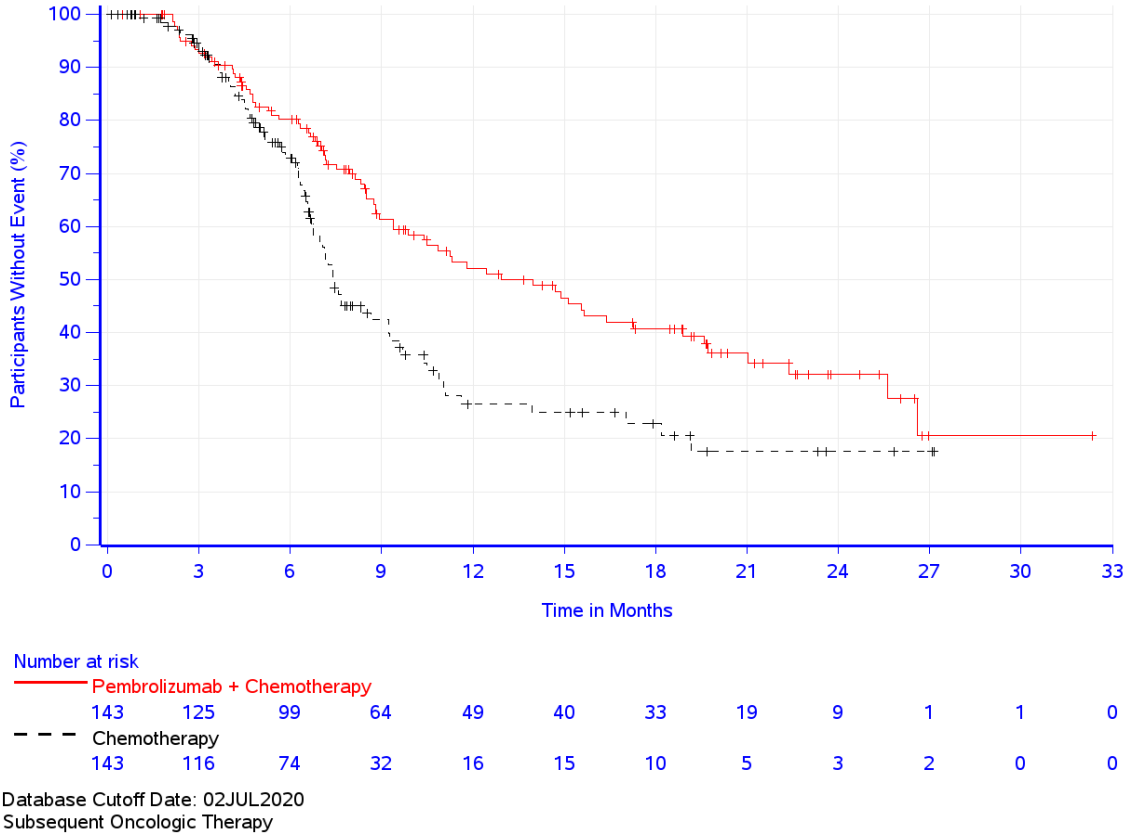


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studienpopulation Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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]**
Onkologische Folgetherapie	43	20 (46,5)	14,1 [7,9; -]	54	30 (55,6)	9,5 [6,9; 12,9]	0,53 [0,28; 0,99]	0,045

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Patienten mit Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) bestätigt das Ergebnis des Endpunktes Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod. Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,28; 0,99]; p = 0,045) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU behandelt wurden, im Median bei 14,1 Monaten, die Cisplatin in Kombination mit 5-FU erhalten haben, bei 9,5 Monaten (Tabelle 4-40; Abbildung 4-13).

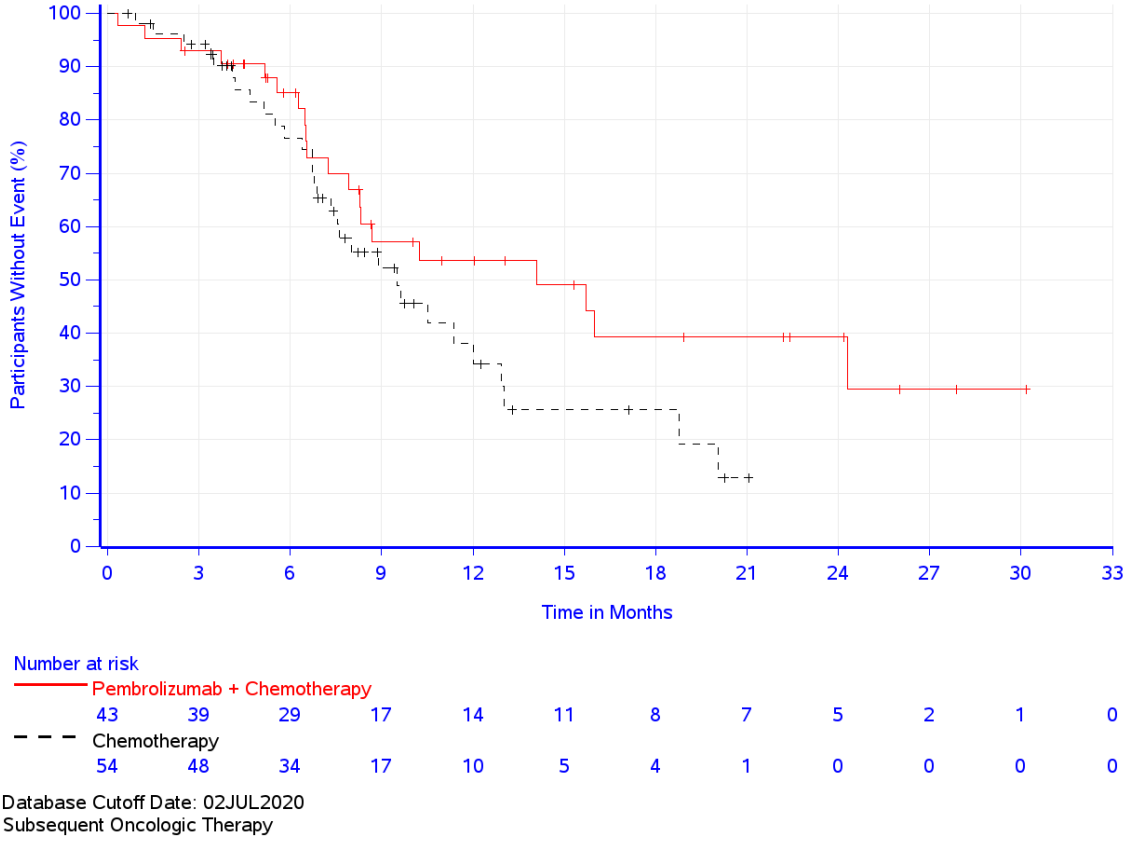


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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]**
Onkologische Folgetherapie	30	17 (56,7)	10,1 [7,4; 17,4]	20	13 (65,0)	8,5 [6,2; 11,8]	0,63 [0,30; 1,31]	0,214

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Patienten mit Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied

(HR [95 %-KI]: 0,63 [0,30; 1,31]; p = 0,214) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin behandelt wurden, im Median bei 10,1 Monaten, die Cisplatin in Kombination mit 5-FU erhalten haben, bei 8,5 Monaten (Tabelle 4-41; Abbildung 4-14).

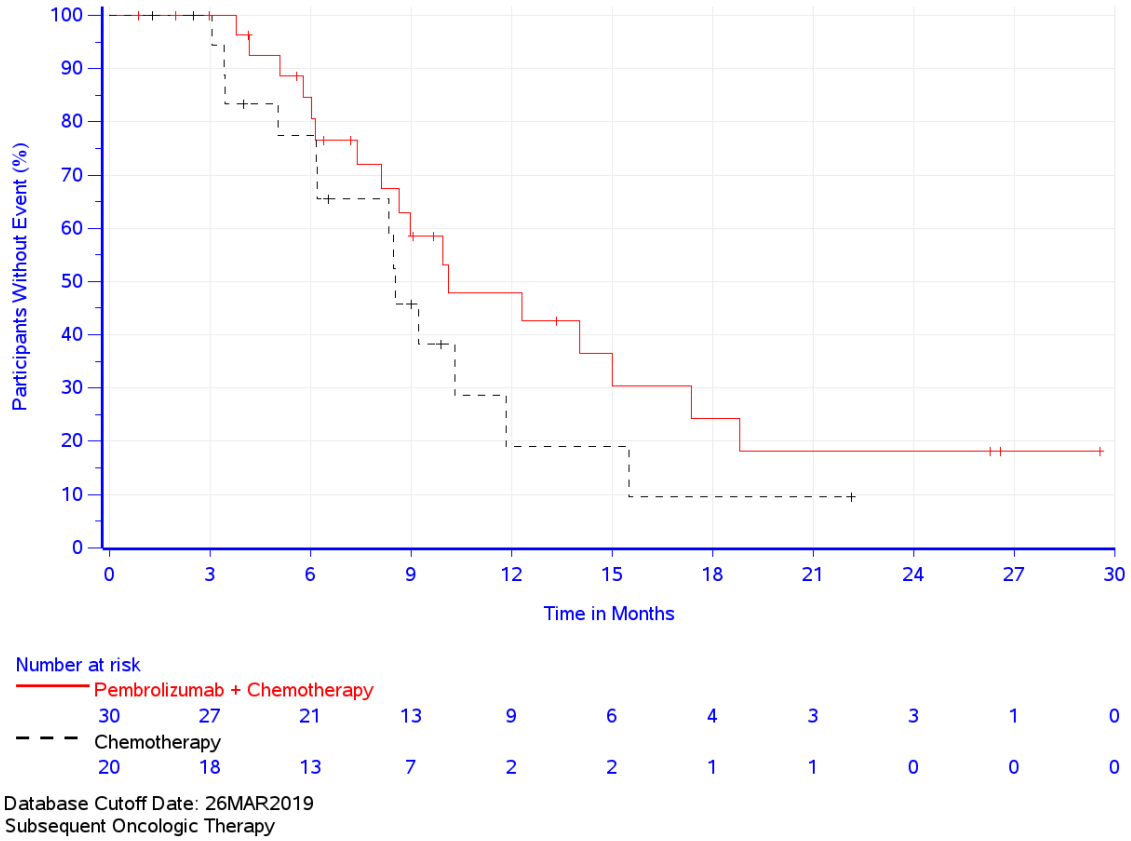


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Ergänzende Übersicht der ersten Folgetherapien

Nachfolgend sind die jeweiligen ersten onkologischen Folgetherapien (…) und die ersten onkologischen systemischen Folgetherapien (Tabelle 4-46 bis Tabelle 4-49) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) aufgeführt.

Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-42: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Erste onkologische Folgetherapie	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 186	**Chemotherapie[b]** N[c]= 197
Erste onkologische Folgetherapie, n (%)		
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie	70 (37,6)	77 (39,1)
Erste Folgetherapie war eine Radiotherapie	18 (9,7)	24 (12,2)
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie und Radiotherapie[d] S	5 (2,7)	4 (2,0)
Verstorben ohne eine Folgetherapie erhalten zu haben	60 (32,3)	82 (41,6)
Haben keine Folgetherapie erhalten	33 (17,7)	10 (5,1)

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Patienten die sowohl eine systemische Therapie, als auch Radiotherapie erhalten haben, werden nur einmal in der kombinierten Kategorie gewertet
CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-43: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Erste onkologische Folgetherapie	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 143	**Chemotherapie[b]** N[c]= 143
Erste onkologische Folgetherapie, n (%)		
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie	54 (37,8)	52 (36,4)
Erste Folgetherapie war eine Radiotherapie	14 (9,8)	19 (13,3)
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie und Radiotherapie[d]	5 (3,5)	4 (2,8)
Verstorben ohne eine Folgetherapie erhalten zu haben	45 (31,5)	60 (42,0)
Haben keine Folgetherapie erhalten	25 (17,5)	8 (5,6)

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Patienten die sowohl eine systemische Therapie, als auch Radiotherapie erhalten haben, werden nur einmal in der kombinierten Kategorie gewertet
CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-44: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Erste onkologische Folgetherapie	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 43	**Chemotherapie[b]** N[c]= 54
Erste onkologische Folgetherapie, n (%)		
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie	16 (37,2)	25 (46,3)
Erste Folgetherapie war eine Radiotherapie	4 (9,3)	5 (9,3)
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie und Radiotherapie[d]	0 (0,0)	0 (0,0)
Verstorben ohne eine Folgetherapie erhalten zu haben	15 (34,9)	22 (40,7)
Haben keine Folgetherapie erhalten	8 (18,6)	2 (3,7)

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Patienten die sowohl eine systemische Therapie, als auch Radiotherapie erhalten haben, werden nur einmal in der kombinierten Kategorie gewertet
CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Tabelle 4-45: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Erste onkologische Folgetherapie	**Studie: KEYNOTE 062[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Erste onkologische Folgetherapie, n (%)		
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie	14 (46,7)	13 (65,0)
Erste Folgetherapie war eine Radiotherapie	3 (10,0)	0 (0,0)
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie und Radiotherapie[d]	0 (0,0)	0 (0,0)
Verstorben ohne eine Folgetherapie erhalten zu haben	10 (33,3)	6 (30,0)
Haben keine Folgetherapie erhalten	3 (10,0)	1 (5,0)

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Patienten die sowohl eine systemische Therapie, als auch Radiotherapie erhalten haben, werden nur einmal in der kombinierten Kategorie gewertet
CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-46: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
Therapieklasse[c] **Therapiebegriff[d]**	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]** **N[e]= 186**	**Chemotherapie[b]** **N[e]= 197**
Patienten, die als erstes eine systemische Folgetherapie erhalten haben	75 (40,3)	81 (41,1)
Antineoplastische Therapien	75 (40,3)	81 (41,1)
Paclitaxel	35 (18,8)	43 (21,8)
Fluorouracil	15 (8,1)	13 (6,6)
Docetaxel	14 (7,5)	10 (5,1)
Cisplatin	12 (6,5)	8 (4,1)
Ramucirumab	6 (3,2)	11 (5,6)
Oxaliplatin	7 (3,8)	5 (2,5)
Carboplatin	5 (2,7)	4 (2,0)
Nab-Paclitaxel	4 (2,2)	4 (2,0)
Irinotecan Hydrochlorid	2 (1,1)	5 (2,5)
Nedaplatin	3 (1,6)	1 (0,5)
Afatinib	1 (0,5)	2 (1,0)
Capecitabin	1 (0,5)	2 (1,0)
Pembrolizumab	0 (0,0)	3 (1,5)
Gimeracil (+) Oteracil (+) Tegafur	2 (1,1)	0 (0,0)
Methotrexat	2 (1,1)	0 (0,0)
Anlotinib	1 (0,5)	0 (0,0)
Apatinib	0 (0,0)	1 (0,5)
Bleomycin	1 (0,5)	0 (0,0)
Ifosfamide	1 (0,5)	0 (0,0)
Ipilimumab	0 (0,0)	1 (0,5)
Nimotuzumab	0 (0,0)	1 (0,5)
Nivolumab	0 (0,0)	1 (0,5)
Rekombinantes humanes Endostatin	1 (0,5)	0 (0,0)
Immunstimulanzien	0 (0,0)	1 (0,5)
Rekombinantes humanes Interleukin-2	0 (0,0)	1 (0,5)

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Eine bestimmte Therapieklasse erscheint in diesem Bericht nur dann, wenn ihre Inzidenz in einer oder mehreren der Spalten das Inzidenzkriterium im Berichtstitel erfüllt (nach Rundung). Ein Patient mit mehreren gleichzeitig verabreichten systemischen Therapien wird ein einziges mal dieser Therapieklasse zugerechnet
d: Jeder Patient wird nur einmal in der Kategorie der systemischen Therapien, in denen er ein Ereignis hatte, gewertet
e: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-47: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
Therapieklasse[c] **Therapiebegriff[d]**	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]** **N[e]= 143**	**Chemotherapie[b]** **N[e]= 143**
Patienten, die als erstes eine systemische Folgetherapie erhalten haben	59 (41,3)	56 (39,2)
Antineoplastische Therapien	59 (41,3)	56 (39,2)
Paclitaxel	26 (18,2)	29 (20,3)
Docetaxel	14 (9,8)	10 (7,0)
Fluorouracil	12 (8,4)	8 (5,6)
Cisplatin	10 (7,0)	7 (4,9)
Carboplatin	5 (3,5)	3 (2,1)
Nab-Paclitaxel	3 (2,1)	2 (1,4)
Nedaplatin	3 (2,1)	1 (0,7)
Oxaliplatin	3 (2,1)	1 (0,7)
Afatinib	1 (0,7)	2 (1,4)
Irinotecan Hydrochlorid	1 (0,7)	2 (1,4)
Methotrexat	2 (1,4)	0 (0,0)
Pembrolizumab	0 (0,0)	2 (1,4)
Anlotinib	1 (0,7)	0 (0,0)
Apatinib	0 (0,0)	1 (0,7)
Bleomycin	1 (0,7)	0 (0,0)
Capecitabin	0 (0,0)	1 (0,7)
Gimeracil (+) Oteracil (+) Tegafur	1 (0,7)	0 (0,0)
Ifosfamide	1 (0,7)	0 (0,0)
Ipilimumab	0 (0,0)	1 (0,7)
Nimotuzumab	0 (0,0)	1 (0,7)
Nivolumab	0 (0,0)	1 (0,7)
Rekombinantes humanes Endostatin	1 (0,7)	0 (0,0)
Immunstimulanzien	0 (0,0)	1 (0,7)
Rekombinantes humanes Interleukin-2	0 (0,0)	1 (0,7)

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Eine bestimmte Therapieklasse erscheint in diesem Bericht nur dann, wenn ihre Inzidenz in einer oder mehreren der Spalten das Inzidenzkriterium im Berichtstitel erfüllt (nach Rundung). Ein Patient mit mehreren gleichzeitig verabreichten systemischen Therapien wird ein einziges mal dieser Therapieklasse zugerechnet
d: Jeder Patient wird nur einmal in der Kategorie der systemischen Therapien, in denen er ein Ereignis hatte, gewertet
e: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-48: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
Therapieklasse[c] **Therapiebegriff[d]**	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]** **N[e]= 43**	**Chemotherapie[b]** **N[e]= 54**
Patienten, die als erstes eine systemische Folgetherapie erhalten haben	16 (37,2)	25 (46,3)
Antineoplastische Therapien	16 (37,2)	25 (46,3)
Paclitaxel	9 (20,9)	14 (25,9)
Ramucirumab	6 (14,0)	11 (20,4)
Oxaliplatin	4 (9,3)	4 (7,4)
Fluorouracil	3 (7,0)	5 (9,3)
Irinotecan Hydrochlorid	1 (2,3)	3 (5,6)
Cisplatin	2 (4,7)	1 (1,9)
Nab-Paclitaxel	1 (2,3)	2 (3,7)
Capecitabin	1 (2,3)	1 (1,9)
Gimeracil (+) Oteracil (+) Tegafur	1 (2,3)	0 (0,0)
Carboplatin	0 (0,0)	1 (1,9)
Pembrolizumab	0 (0,0)	1 (1,9)

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Eine bestimmte Therapieklasse erscheint in diesem Bericht nur dann, wenn ihre Inzidenz in einer oder mehreren der Spalten das Inzidenzkriterium im Berichtstitel erfüllt (nach Rundung). Ein Patient mit mehreren gleichzeitig verabreichten systemischen Therapien wird ein einziges mal dieser Therapieklasse zugerechnet
d: Jeder Patient wird nur einmal in der Kategorie der systemischen Therapien, in denen er ein Ereignis hatte, gewertet
e: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Tabelle 4-49: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
Therapieklasse[c] **Therapiebegriff[d]**	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]** **N[e]= 30**	**Chemotherapie[b]** **N[e]= 20**
Patienten, die als erstes eine systemische Folgetherapie erhalten haben	14 (46,7)	13 (65,0)
Antineoplastische und Immunmodulierende Therapien	14 (46,7)	13 (65,0)
Paclitaxel	5 (16,7)	6 (30,0)
Ramucirumab	5 (16,7)	4 (20,0)
Docetaxel	3 (10,0)	1 (5,0)
Irinotecan Hydrochlorid	2 (6,7)	1 (5,0)
Pembrolizumab	0 (0,0)	2 (10,0)
Nab-Paclitaxel	1 (3,3)	1 (5,0)
Fluorouracil	2 (6,7)	0 (0,0)
Oxaliplatin	2 (6,7)	0 (0,0)
Dendritische Zellen	0 (0,0)	1 (5,0)
Nivolumab	0 (0,0)	1 (5,0)
Regorafenib	0 (0,0)	1 (5,0)
anti-DKK1 Monoklonaler Antikörper (unspezifiziert)	1 (3,3)	0 (0,0)
Capecitabin	1 (3,3)	0 (0,0)

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Eine bestimmte Therapieklasse erscheint in diesem Bericht nur dann, wenn ihre Inzidenz in einer oder mehreren der Spalten das Inzidenzkriterium im Berichtstitel erfüllt (nach Rundung). Ein Patient mit mehreren gleichzeitig verabreichten systemischen Therapien wird ein einziges mal dieser Therapieklasse zugerechnet

Studie: KEYNOTE 062[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
Therapieklasse[c] **Therapiebegriff[d]**	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]** **N[e]= 30**	**Chemotherapie[b]** **N[e]= 20**
d: Jeder Patient wird nur einmal in der Kategorie der systemischen Therapien, in denen er ein Ereignis hatte, gewertet e: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10 CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1		

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.

Auf eine Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen wird verzichtet, da in der vorliegenden Nutzenbewertung zwar mehrere relevante Studien vorliegen, diese aber aufgrund heterogener Patientenkollektive nicht im Rahmen einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1.

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 4-50: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 590	**Krankheitssymptomatik:** Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 8 Symptomskalen des eEORTC QLQ-C30 Version 3.0 und die 10 Symptomskalen des eEORTC QLQ-OES18 Fragebogens Version 1.0 herangezogen. Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten[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 EORTC QLQ-OES18 ist ein validiertes Instrument und umfasst 18 Fragen, von denen bis zu 4 verschiedene Fragen zusammengefasst werden (17). Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Essen, Reflux und Schmerzen (Multi-Items) sowie Speichelschlucken, Verschlucken, Mundtrockenheit, Geschmackssinn, Husten und Sprechen (Einzel-Items). Das Multi-Item Dysphagie wird zwar als Funktionsskala aufgeführt, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung aber ebenfalls den Symptomskalen zugeordnet. Aufgrund einer fehlerhaften Übersetzung in der japanischen Version des EORTC QLQ-OES18, welche die Symptomskalen Reflux und Dysphagie betrifft, musste für die Symptomskala Reflux Frage 41 als fehlend behandelt werden, da die Bedeutung innerhalb der japanischen Übersetzung nicht mit der in der englischen Version des EORTC QLQ-OES18 übereinstimmt („Sodbrennen“). Die Werte für die Beantwortung der Fragen der Symptomskala Dysphagie werden für die japanischen Teilnehmer invers kodiert, da innerhalb dieser Skala die Bedeutung der japanischen Übersetzung das Gegenteil der ursprünglichen englischen Version des EORTC QLQ-OES18 darstellt. Zur Beantwortung der 18 einzelnen 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-OES18 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (105) 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 (23). **Gesundheitszustand:** Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wird die VAS des elektronischen EQ-5D Version 1.1 herangezogen.

Studie	Operationalisierung
	Der EuroQoL-5D (EQ-5D) ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes (19)). Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der VAS. Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität, Für sich selbst sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Jede Dimension lässt sich über 3 Kategorien „keine Probleme“, „mäßige Probleme“ und „extreme Probleme“ beantworten. Der über die 5 Dimensionen des EQ-5D beschriebene Gesundheitsstatus kann unter Verwendung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe über den Time-Trade-Off Ansatz in einen gemeinsamen Nutzwert, der zwischen 0 und 1 liegt, konvertiert werden (106). Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicheraktueller 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 (72). ***Analyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand*** Es werden Ereigniszeitanalysen dargestellt. Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Verschlechterung. Von einer ersten klinisch relevanten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich der Patient von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-OES18 bzw. um mindestens 7 Punkte/10 Punkte bei der EQ-5D VAS verschlechtert. Das Vorgehen der Ereigniszeitanalysen der patientenberichteten Endpunkte basiert auf der Annahme der nicht-informativen Zensierung. Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Auswertung keine Verschlechterung erfahren haben, werden zensiert. Patienten ohne Werte zu Studienbeginn werden von der Analyse ausgeschlossen. ***Auswertung über den Studienverlauf*** In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Auswertung über den Studienverlauf der einzelnen Symptomskalen und der VAS dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Zeitverlauf. Der EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18 und EQ-5D-Fragebogen wurde gemäß Studienprotokoll bis zu Woche 24 alle drei Wochen (zu Woche 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24) und danach alle neun Wochen (zu Woche 33, 42, 51, 60, 69, 78, 87, 96, 105, 114) erhoben. Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (02. Juli 2020) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
KEYNOTE 062	**Krankheitssymptomatik:** Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 8 Symptomskalen des eEORTC QLQ-C30 Version 3.0 und die 9 Symptomskalen des eEORTC QLQ-STO22 Fragebogens Version 1.0 herangezogen. Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten[a].

Studie	Operationalisierung
	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 EORTC QLQ-STO22 ist ein validiertes Instrument und umfasst 22 Fragen, die zu 5 Multi-Items-Symptomskalen und 4 Einzel-Items Symptomskalen zusammengefasst sind (18). Zu den 5 Multi-Items gehören: Dysphagie, Schmerzen, Reflux, Einschränkungen beim Essen und Angst. Die 4 Einzel-Items umfassen: Mundtrockenheit, Körperbild, Haarausfall und Geschmacksstörungen. Zur Beantwortung der 18 einzelnen Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien ”Überhaupt nicht” (=1), ”Wenig” (=2), ”Mäßig” (=3) und ”Sehr” (=4) zur Verfügung. Die Symptomskala Haarausfall beinhaltet eine optionale Frage, die Patienten beantworten sofern, sofern Haarausfall vorliegt. Wenn ein Patient „Überhaupt nicht“ zu Frage 51 (Hatten Sie Haarausfall?) beantwortet hat, wird gemäß den Empfehlungen der EORTC Gruppe (EORTC scoring algorithem guideline, QLQ-BR23) die Frage 52 (Nur bei Haarausfall ausfüllen: Hat Sie der Haarausfall belastet?) imputiert. Somit wird angenommen, dass die Antwort zu Frage 52 „Überhaupt nicht“ ist, anstatt diese Frage als fehlend zu behandeln. Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (105) 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 (23). Hinweis: **Gesundheitszustand:** Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wird die VAS des eEQ-5D Version 1.1 herangezogen. Der EuroQoL-5D (EQ-5D) ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes (19). Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der VAS. Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität, Für sich selbst sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Jede Dimension lässt sich über 3 Kategorien „keine Probleme“, „mäßige Probleme“ und „extreme Probleme“ beantworten. Der über die 5 Dimensionen des EQ-5D beschriebene Gesundheitsstatus kann unter Verwendung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe über den Time-Trade-Off Ansatz in einen gemeinsamen Nutzwert, der zwischen 0 und 1 liegt, konvertiert werden (106). Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicheraktueller 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 (72). ***Analyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand*** Es werden Ereigniszeitanalysen dargestellt. Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Verschlechterung. Von einer ersten klinisch relevanten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich der Patient von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-STO22 bzw. um mindestens 7 Punkte/10 Punkte bei der EQ-5D VAS verschlechtert.

Studie	Operationalisierung
	Das Vorgehen der Ereigniszeitanalysen der patientenberichteten Endpunkte basiert auf der Annahme der nicht-informativen Zensierung. Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Auswertung keine Verschlechterung erfahren haben, werden zensiert. Patienten ohne Werte zu Studienbeginn werden von der Analyse ausgeschlossen. ***Auswertung über den Studienverlauf*** In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Auswertung über den Studienverlauf der einzelnen Symptomskalen und der VAS dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Zeitverlauf. Der EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und EQ-5D-Fragebogen wurde gemäß Studienprotokoll bis zu Woche 18 alle drei Wochen (zu Woche 3, 6, 9, 12) und danach alle sechs Wochen (zu Woche 18, 24, 30, 36, 42, 48) erhoben. Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (26. März 2019) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
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 (13). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet. CPS: Combined Positive Score; (e)EORTC QLQ-C30: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; (e)EORTC QLQ-OES18: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Oesophageal Cancer Module 18; (e) EORTC QLQ-STO22: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; (e) EQ-5D: (Electronic) EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; 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 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18 und EORTC QLQ-STO22) 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 590						
EORTC QLQ-C30[b]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EORTC QLQ-OES18	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D VAS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 062						
EORTC QLQ-C30[b]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EORTC QLQ-STO22	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D VAS	niedrig	ja	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 8 Symptomskalen.

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Oesophageal Cancer Module 18; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Stomach; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat; VAS: Visuelle Analogskala

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgte in der KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 durch den verblindeten 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 in keiner der Studien vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die Rücklaufquoten der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 der Studie KEYNOTE 590 betrugen bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18, EQ-5D VAS) bis Woche 9 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 12 betrugen die Rücklaufquoten erstmals unter 70 % im Vergleichsarm und ab Woche 15 in beiden Behandlungsarmen. Eine detaillierte

Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18 und der EQ-5D VAS, befindet sich in Anhang 4-G.

Die Rücklaufquoten der Patienten mit Plattepithelkarzinom CPS ≥ 10 der Studie KEYNOTE 590 betrugen entsprechend der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18, EQ-5D VAS) bis Woche 9 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 12 betrugen die Rücklaufquoten erstmals unter 70 % im Vergleichsarm und ab Woche 15 in beiden Behandlungsarmen. Die Rücklaufquoten der Patienten mit Adenokarzinom CPS ≥ 10 der Studie KEYNOTE 590 betrugen bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18, EQ-5D VAS) bis Woche 6 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 9 betrugen die Rücklaufquoten erstmals unter 70 % im Interventionsarm und ab Woche 12 in beiden Behandlungsarmen.

Die Rücklaufquoten der Studie KEYNOTE 062 betrugen bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22, EQ-5D VAS) bis Woche 12 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Zu Woche 18 betrugen die Rücklaufquoten erstmalig unter 70 % in beiden Behandlungsarmen. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und der EQ-5D VAS, befindet sich in Anhang 4-G.

Das Verzerrungspotenzial wird in beiden Studien 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.

Analyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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	179	125 (69,8)	1,7 [1,2; 2,6]	185	134 (72,4)	1,4 [1,4; 2,1]	0,84 [0,66; 1,08]	0,180
Übelkeit und Erbrechen	179	109 (60,9)	2,8 [2,1; 4,1]	185	114 (61,6)	2,2 [1,9; 3,1]	0,83 [0,64; 1,09]	0,180
Schmerzen	179	96 (53,6)	5,0 [3,6; 7,7]	185	109 (58,9)	3,3 [2,8; 4,1]	0,68 [0,52; 0,91]	0,009
Dyspnoe	179	68 (38,0)	11,0 [7,2; -]	185	96 (51,9)	4,2 [3,2; 5,6]	0,58 [0,42; 0,80]	< 0,001
Schlaflosigkeit	179	82 (45,8)	8,1 [4,0; 25,3]	185	85 (45,9)	4,9 [3,7; 7,4]	0,90 [0,66; 1,23]	0,513
Appetitverlust	179	105 (58,7)	3,5 [2,6; 4,7]	185	111 (60,0)	3,0 [2,1; 3,7]	0,83 [0,63; 1,09]	0,172
Verstopfung	179	82 (45,8)	4,9 [3,7; -]	185	92 (49,7)	4,1 [3,0; 5,8]	0,86 [0,64; 1,16]	0,313
Diarrhö	179	81 (45,3)	6,9 [3,0; -]	185	66 (35,7)	Nicht erreicht [4,1; -]	1,24 [0,90; 1,72]	0,192
EORTC QLQ-OES18 Symptomskalen (10 Punkte)								
Essen	178	88 (49,4)	6,7 [4,2; 11,2]	180	92 (51,1)	3,6 [3,3; 5,3]	0,76 [0,57; 1,03]	0,077
Reflux	178	80 (44,9)	8,1 [4,2; 13,2]	180	91 (50,6)	4,4 [3,3; 6,1]	0,75 [0,55; 1,02]	0,062
Schmerzen	178	88 (49,4)	5,0 [3,5; 9,6]	180	93 (51,7)	4,6 [3,9; 5,5]	0,82 [0,61; 1,10]	0,182
Speichelschlucken	178	72 (40,4)	9,6 [4,9; 26,1]	180	80 (44,4)	5,5 [4,0; 12,2]	0,76 [0,55; 1,06]	0,103
Verschlucken	178	66 (37,1)	11,1 [7,8; -]	180	72 (40,0)	6,8 [4,3; 12,2]	0,71 [0,50; 1,01]	0,058
Mundtrockenheit	178	102 (57,3)	3,3 [1,8; 5,1]	180	92 (51,1)	3,0 [2,4; 5,0]	1,18 [0,88; 1,57]	0,271
Geschmackssinn	178	98 (55,1)	2,8 [2,1; 4,4]	180	98 (54,4)	3,3 [2,5; 4,2]	0,99 [0,75; 1,32]	0,952
Husten	178	64 (36,0)	Nicht erreicht [5,8; -]	180	68 (37,8)	7,8 [5,3; -]	0,87 [0,61; 1,23]	0,426
Sprechen	178	60 (33,7)	24,3 [11,1; -]	180	59 (32,8)	Nicht erreicht [5,6; -]	0,93 [0,65; 1,35]	0,720
Dysphagie	178	101 (56,7)	3,0 [2,0; 4,2]	180	105 (58,3)	3,1 [2,5; 3,7]	0,92 [0,70; 1,22]	0,572
EQ-5D (7 Punkte)								
VAS	180	120 (66,7)	3,2 [2,4; 4,1]	183	115 (62,8)	3,0 [2,6; 4,1]	1,02 [0,79; 1,32]	0,886

Studie: KEYNOTE 590[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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]
EQ-5D (10 Punkte)								
VAS	180	115 (63,9)	3,5 [2,7; 4,2]	183	112 (61,2)	3,3 [2,7; 4,6]	0,98 [0,75; 1,27]	0,860

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS≥10, Patienten mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18, und bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 7 / 10 Punkte gegenüber Baseline für die EQ-5D VAS.
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom)
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; VAS: Visuelle Analogskala

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen Schmerzen (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,52; 0,91]; p = 0,009), sowie Dyspnoe (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,42; 0,80]; p < 0,001) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (Tabelle 4-52, Abbildung 4-17, Abbildung 4-18). Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lässt sich in keiner der Symptomskalen des EORTC QLQ-OES18 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen feststellen (Tabelle 4-52, Abbildung 4-28).

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich bei der VAS des EQ-5D sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte, als auch 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-52).

Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

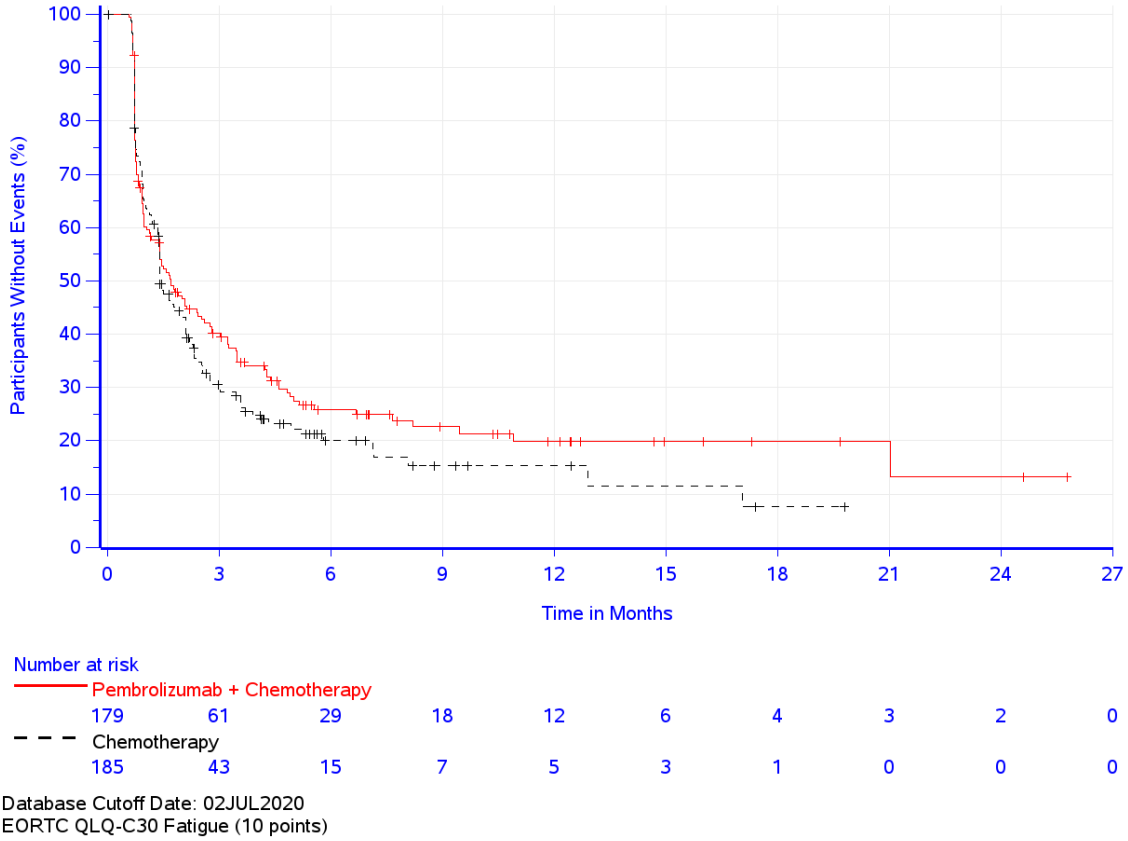


Abbildung 4-15: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

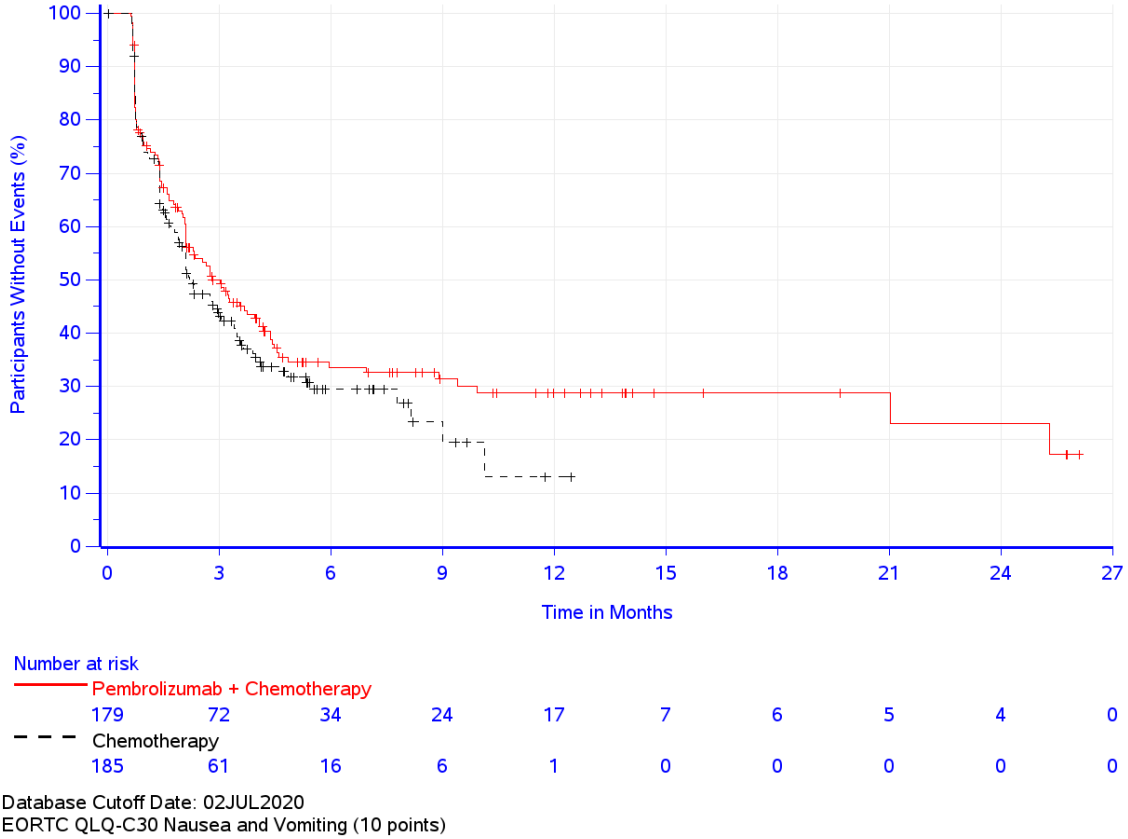


Abbildung 4-16: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

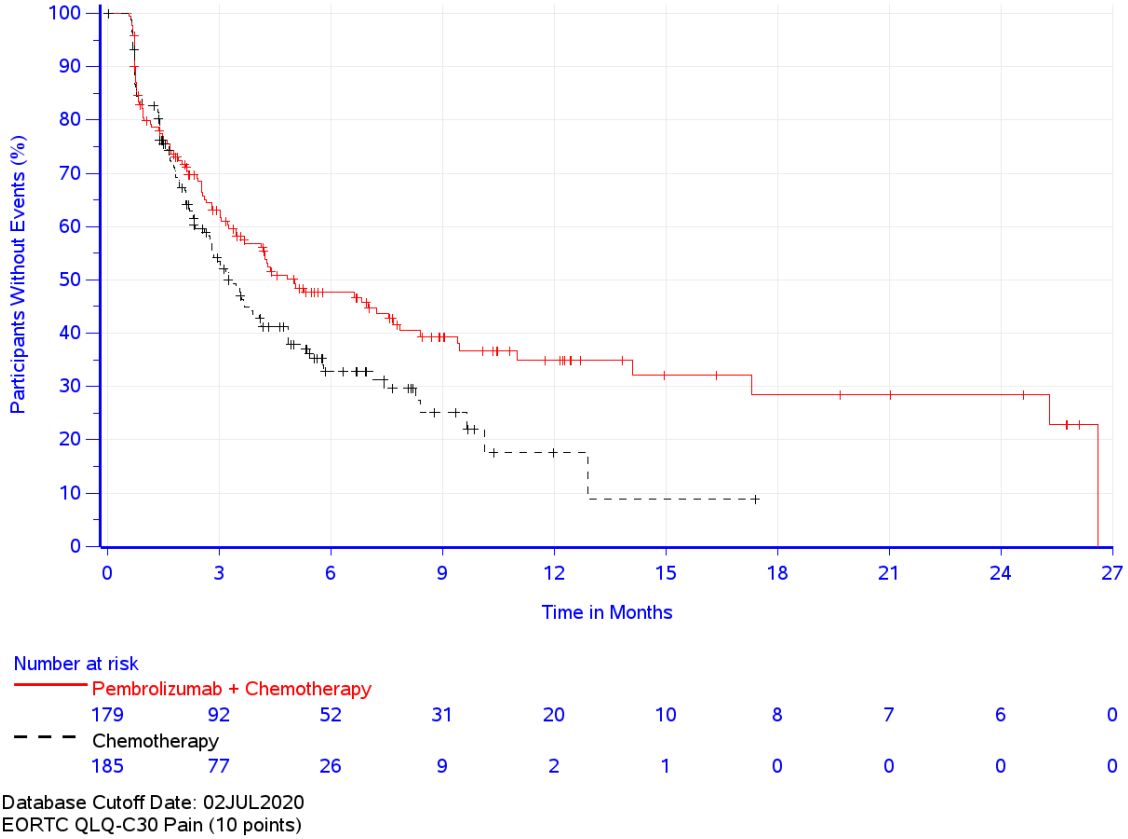


Abbildung 4-17: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

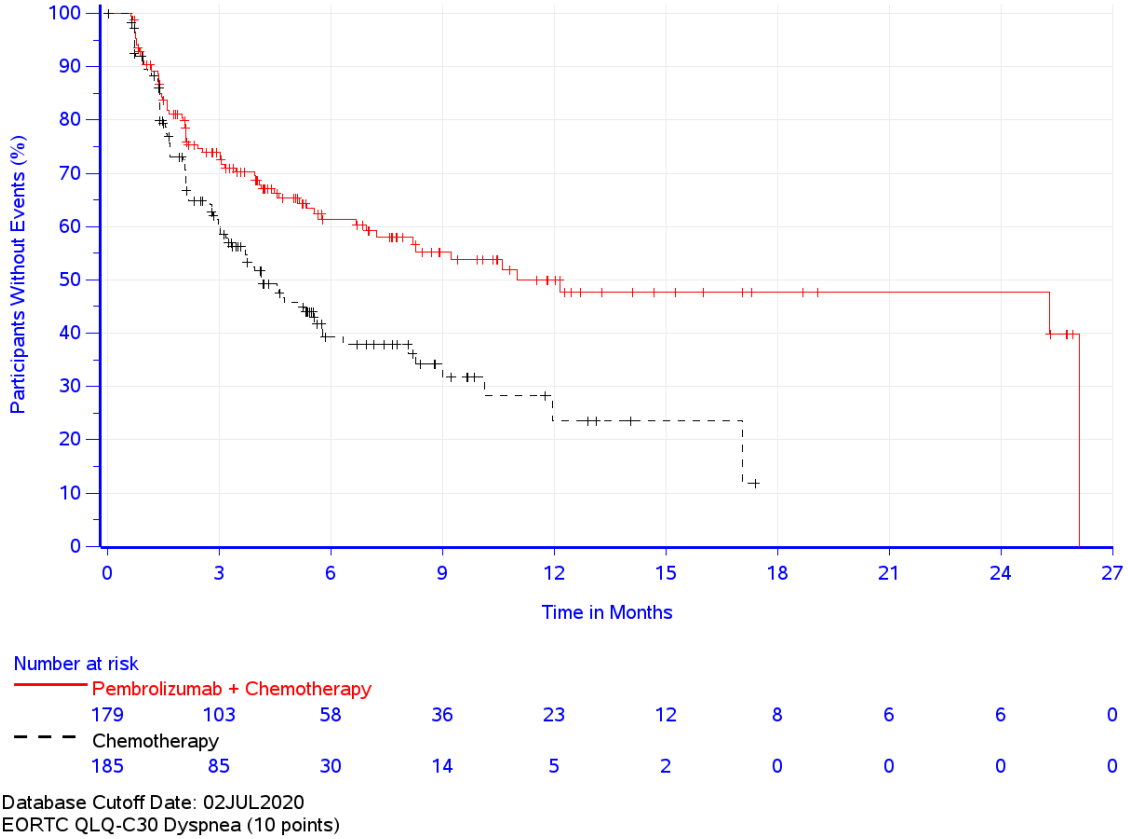


Abbildung 4-18: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

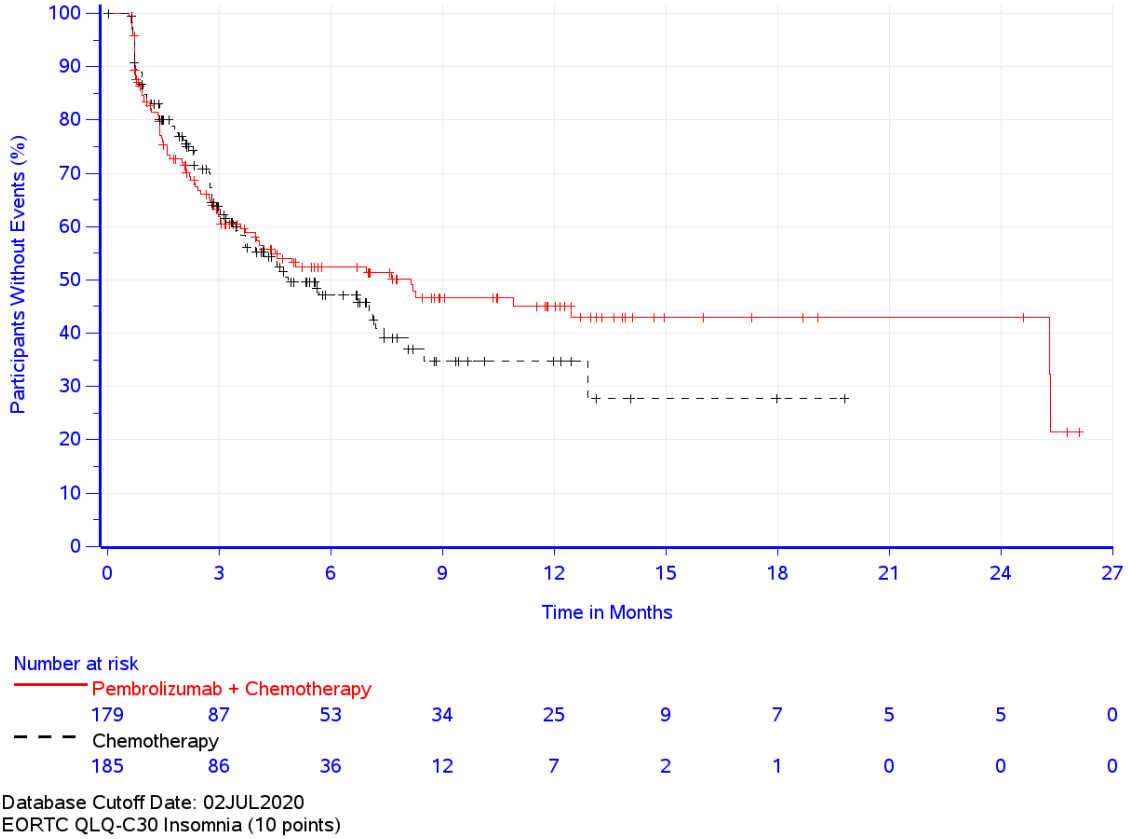


Abbildung 4-19: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

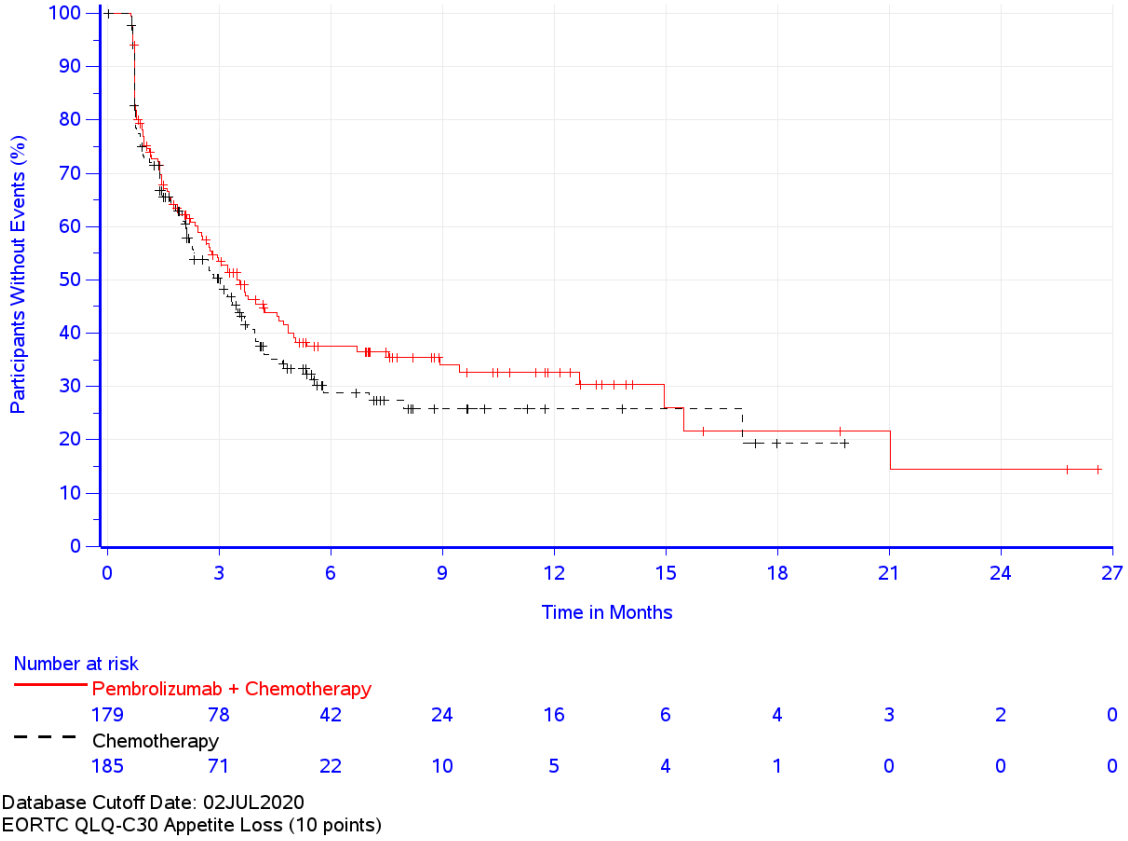


Abbildung 4-20: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

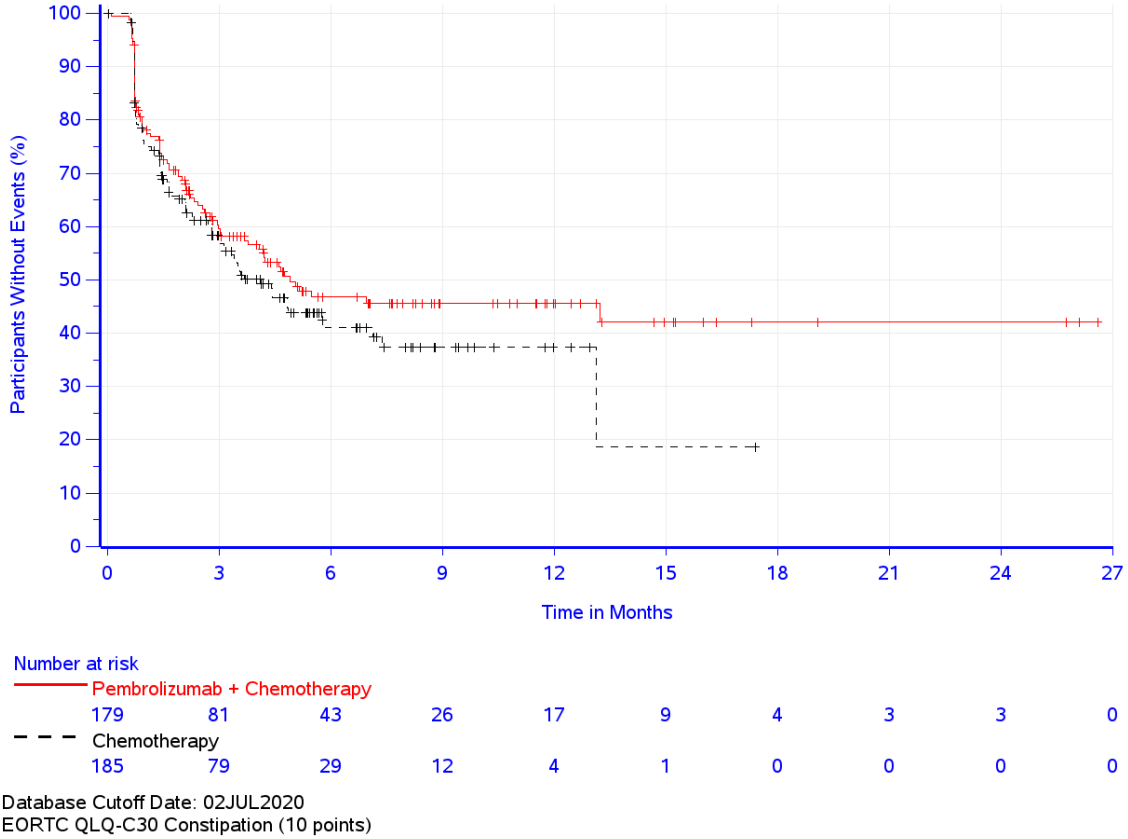


Abbildung 4-21: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

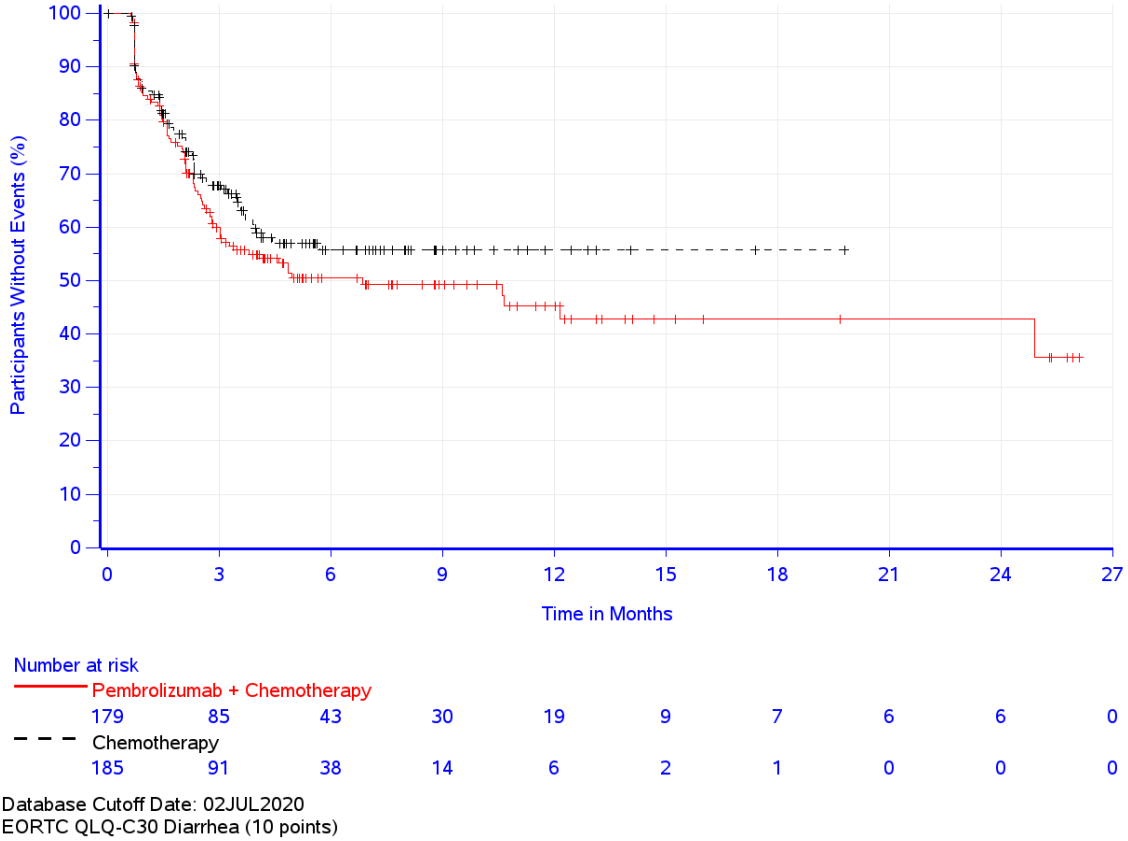


Abbildung 4-22: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskalen des EORTC QLQ-OES18 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

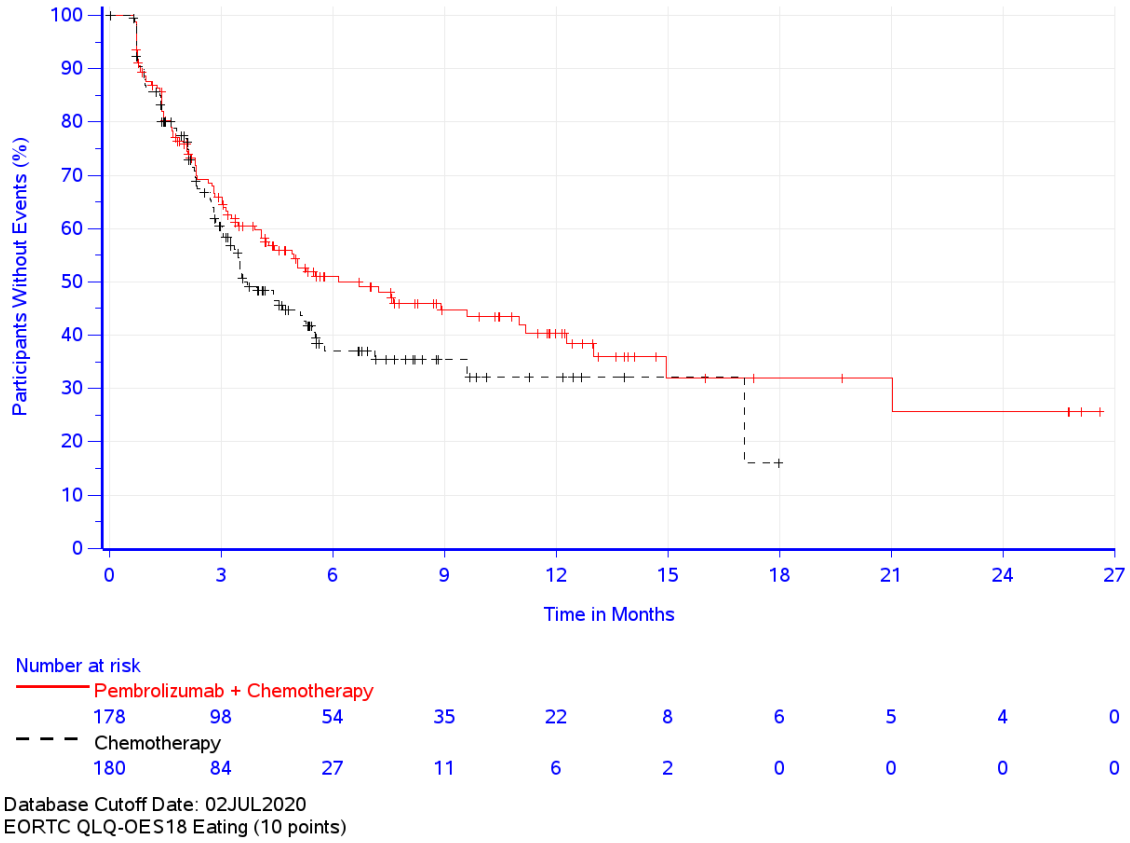


Abbildung 4-23: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Essen des EORTC QLQ-OES18 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

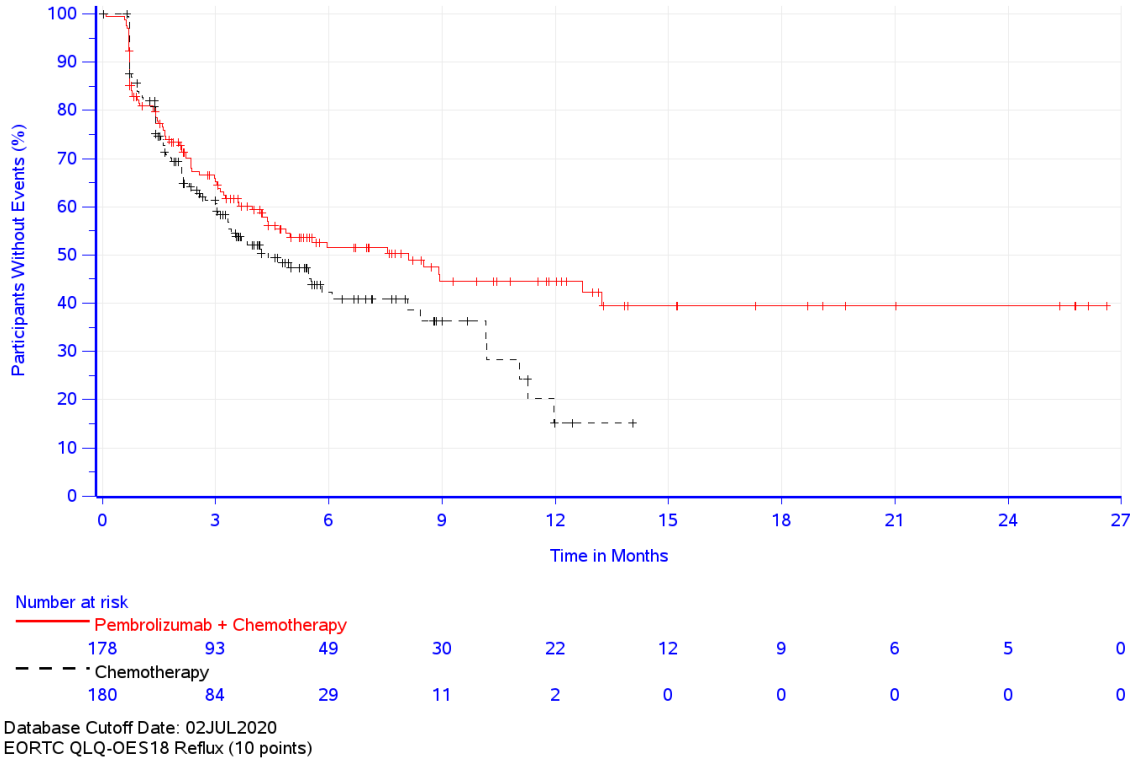


Abbildung 4-24: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-OES18 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

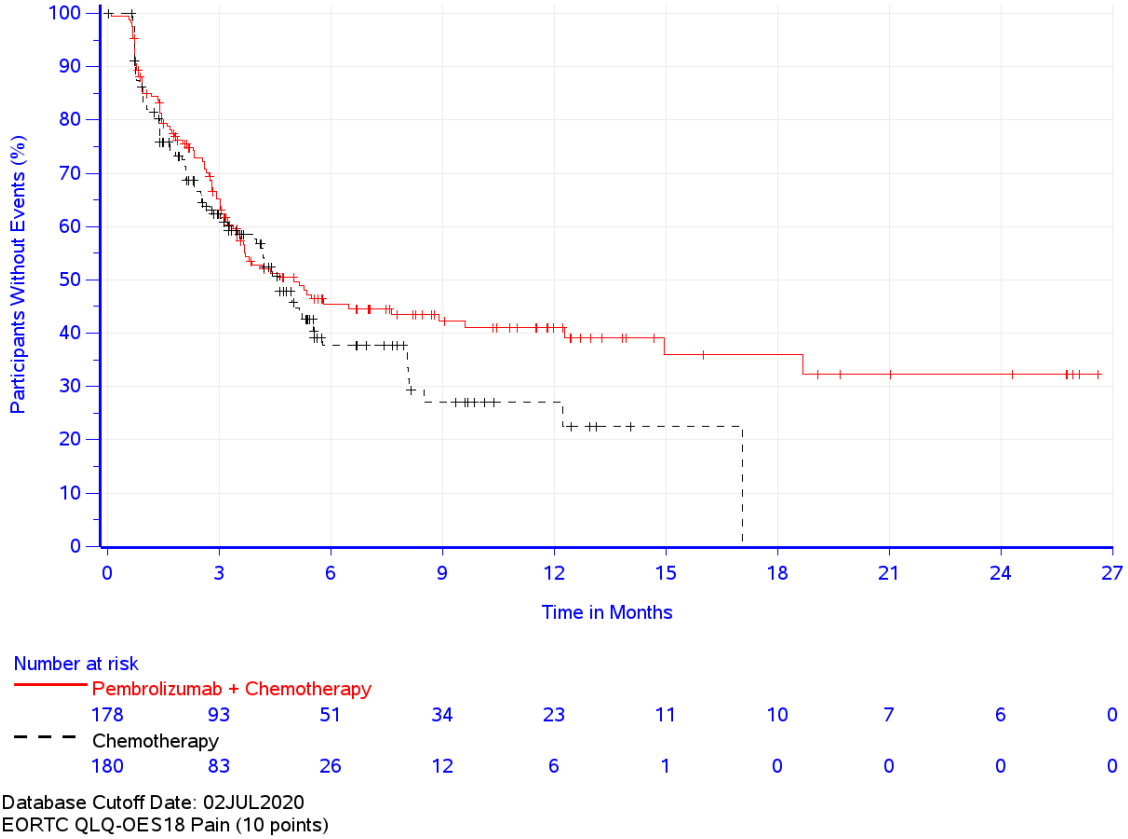


Abbildung 4-25: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-OES18 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

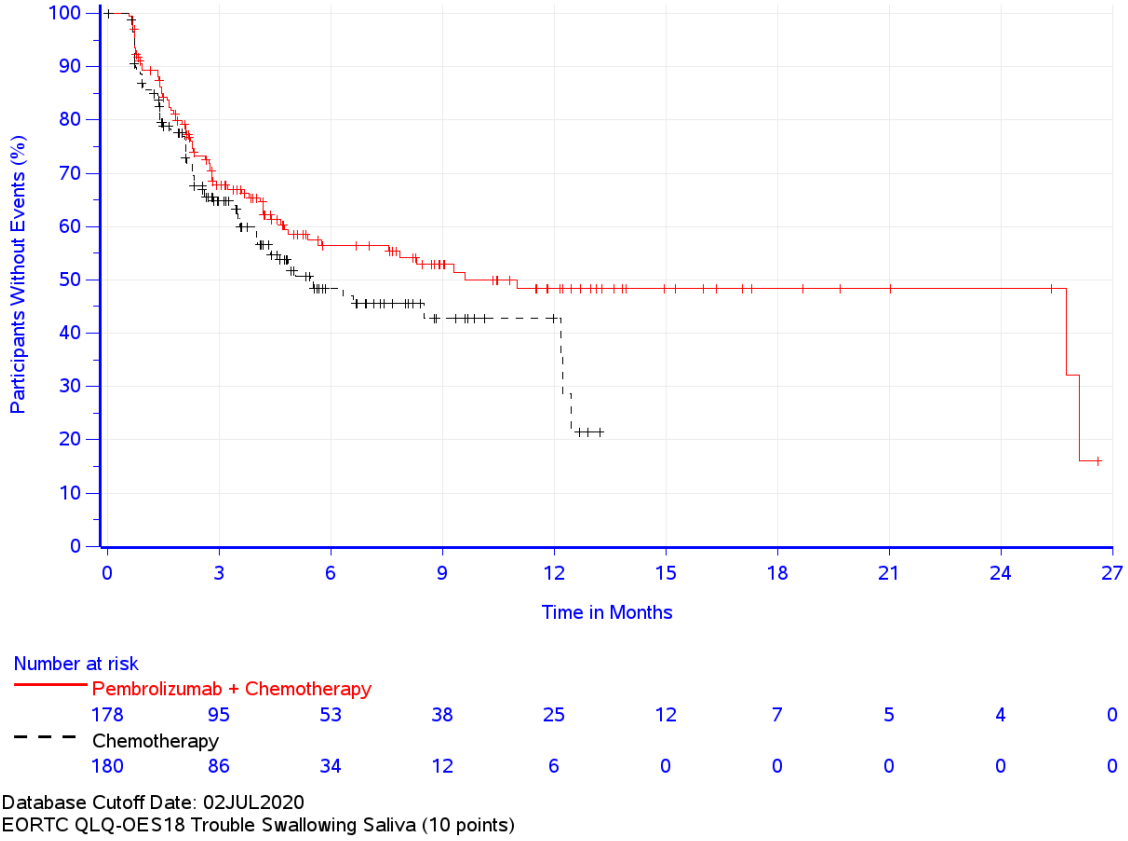


Abbildung 4-26: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

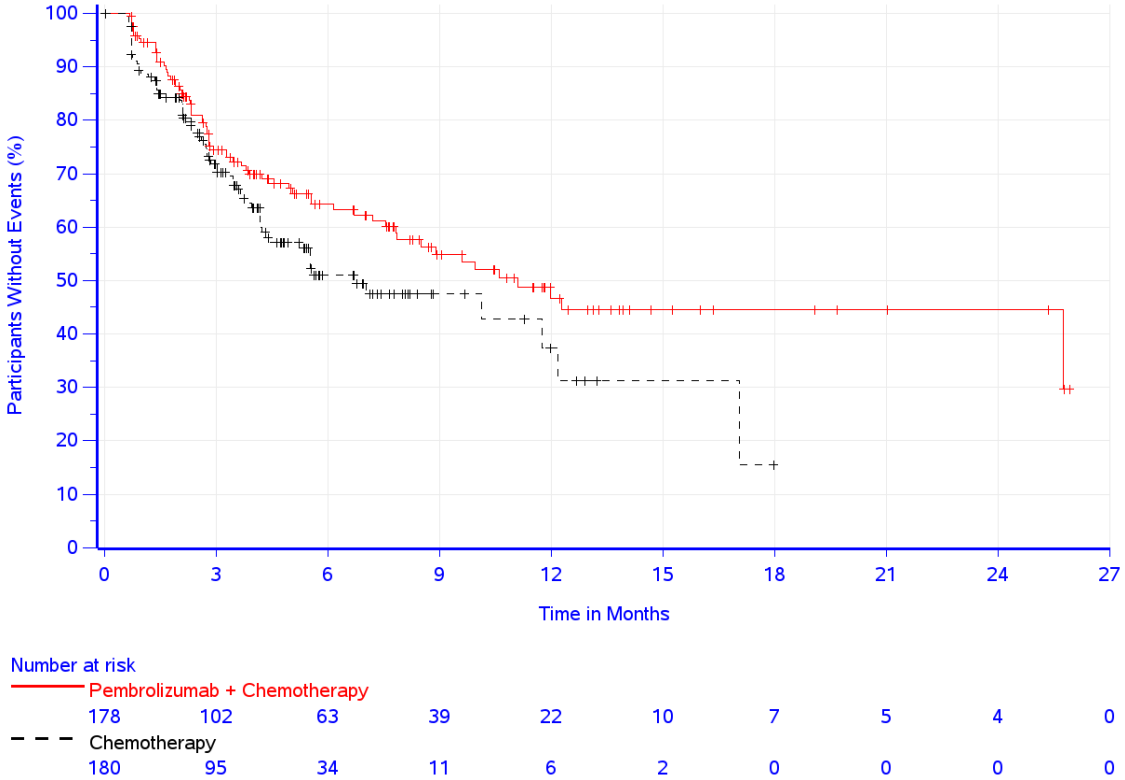


Abbildung 4-27: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

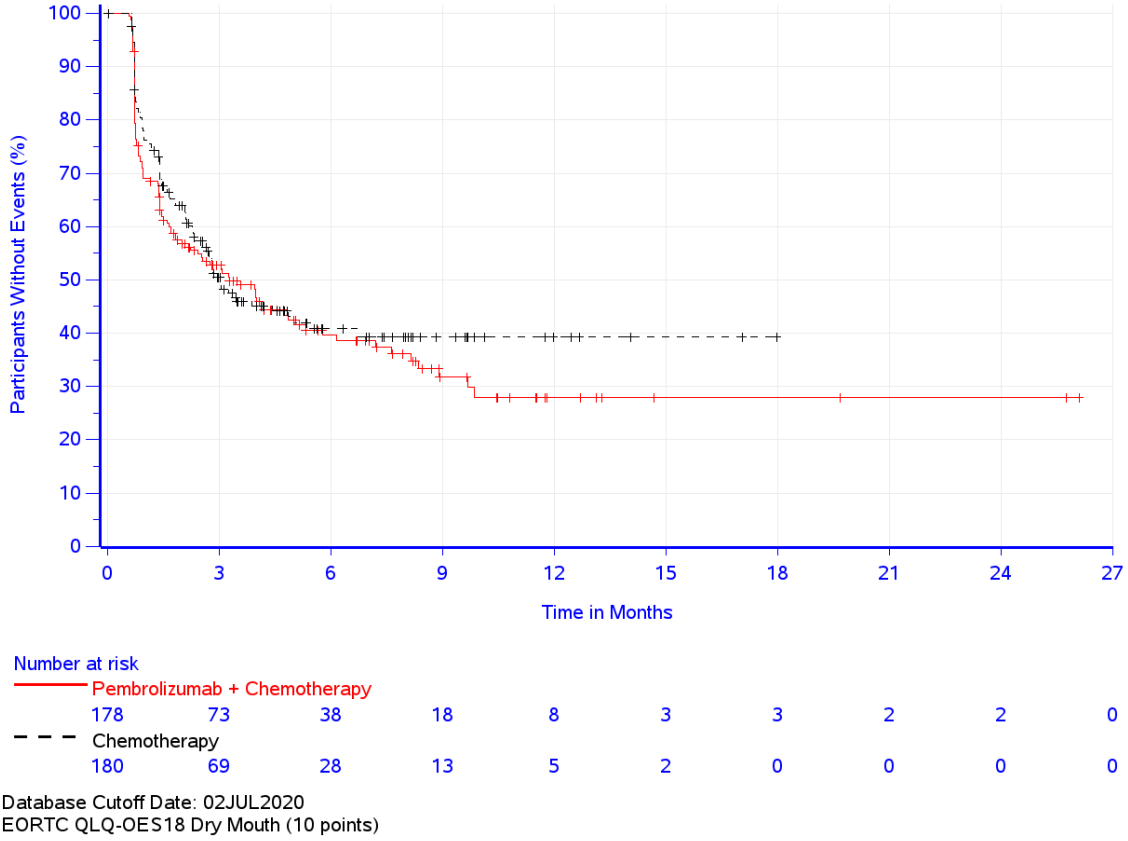


Abbildung 4-28: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

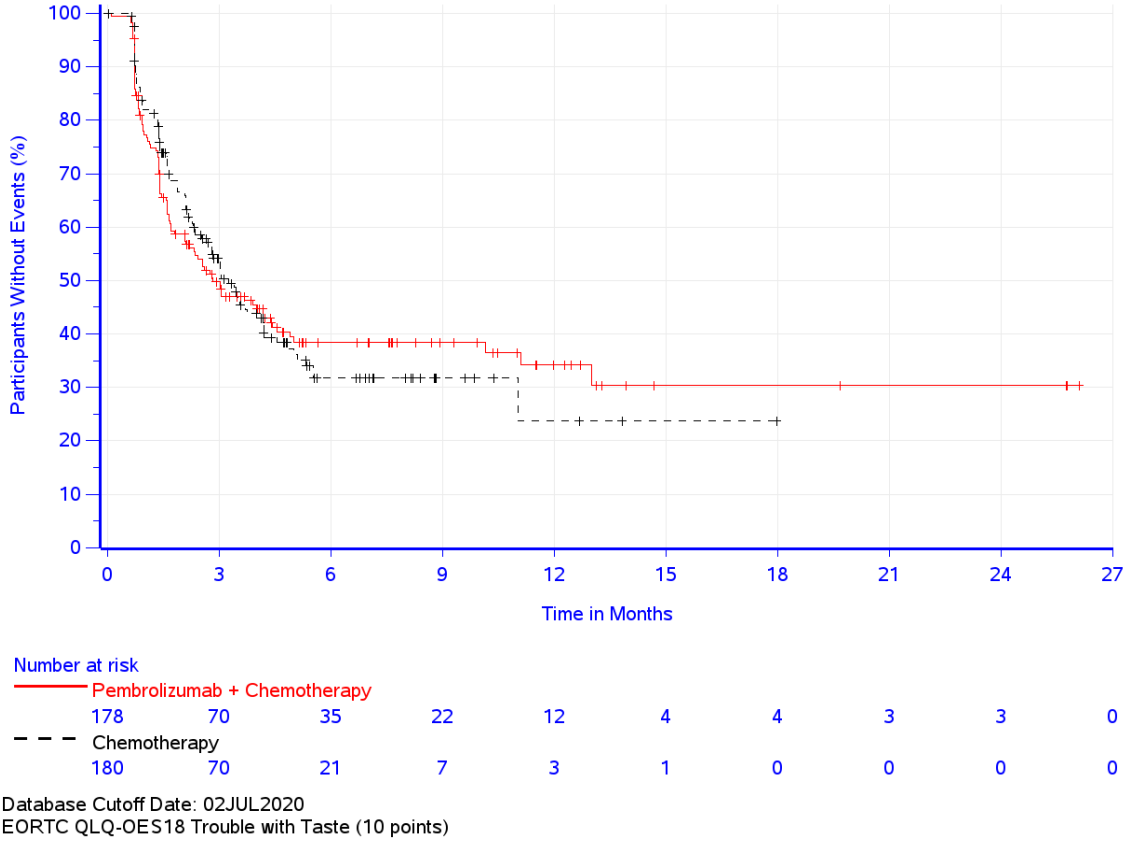


Abbildung 4-29: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Geschmackssinn des EORTC QLQ-OES18 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

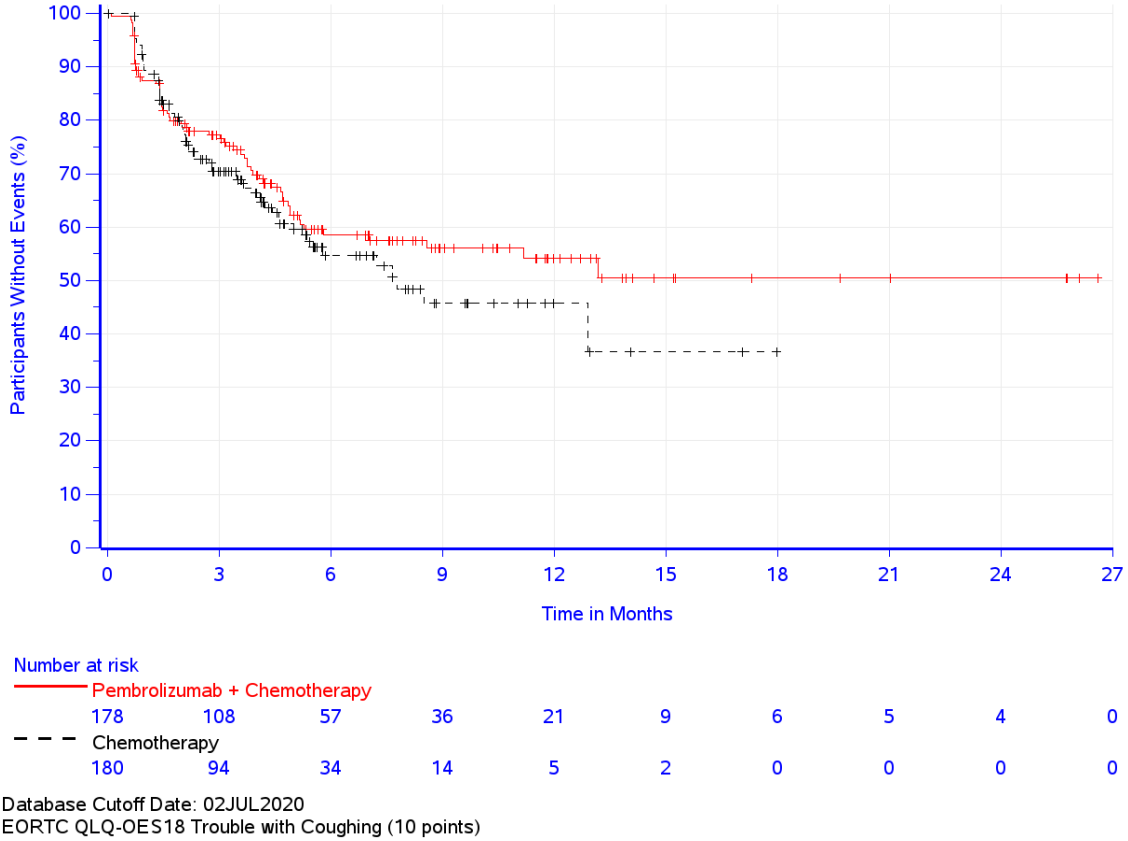


Abbildung 4-30: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

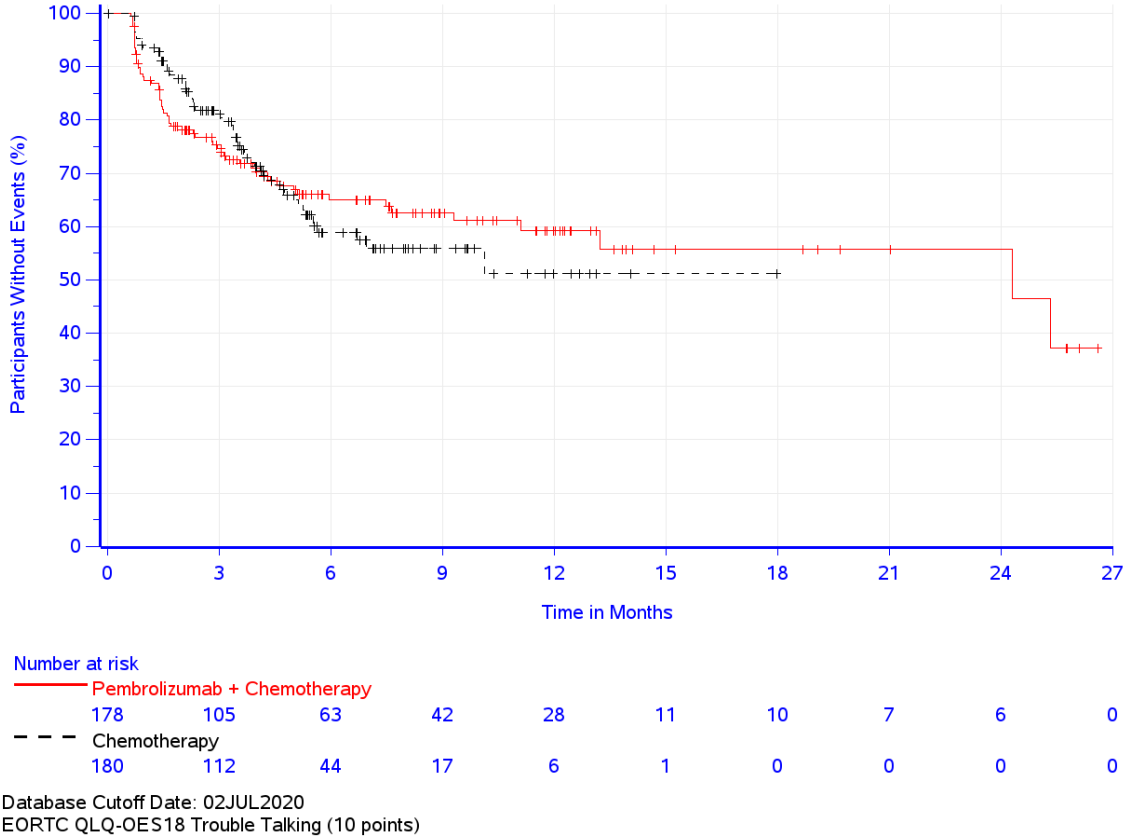


Abbildung 4-31: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Sprechen des EORTC QLQ-OES18 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

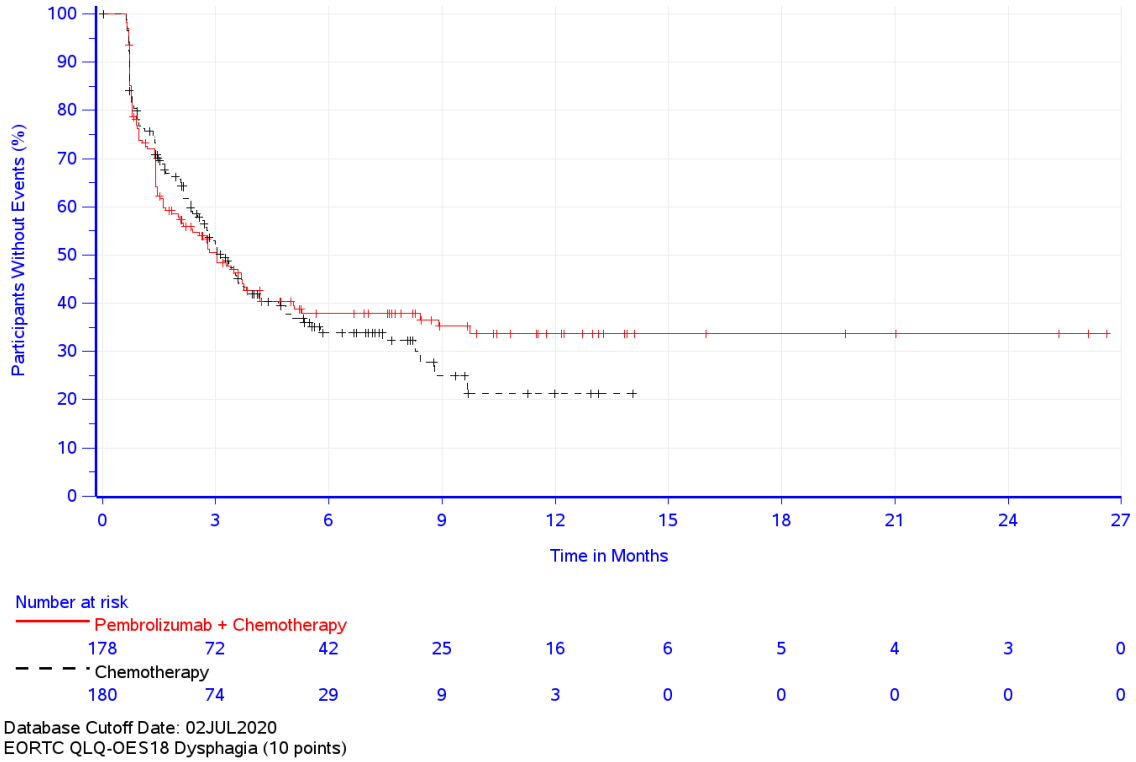


Abbildung 4-32: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Kaplan-Meier-Kurven für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

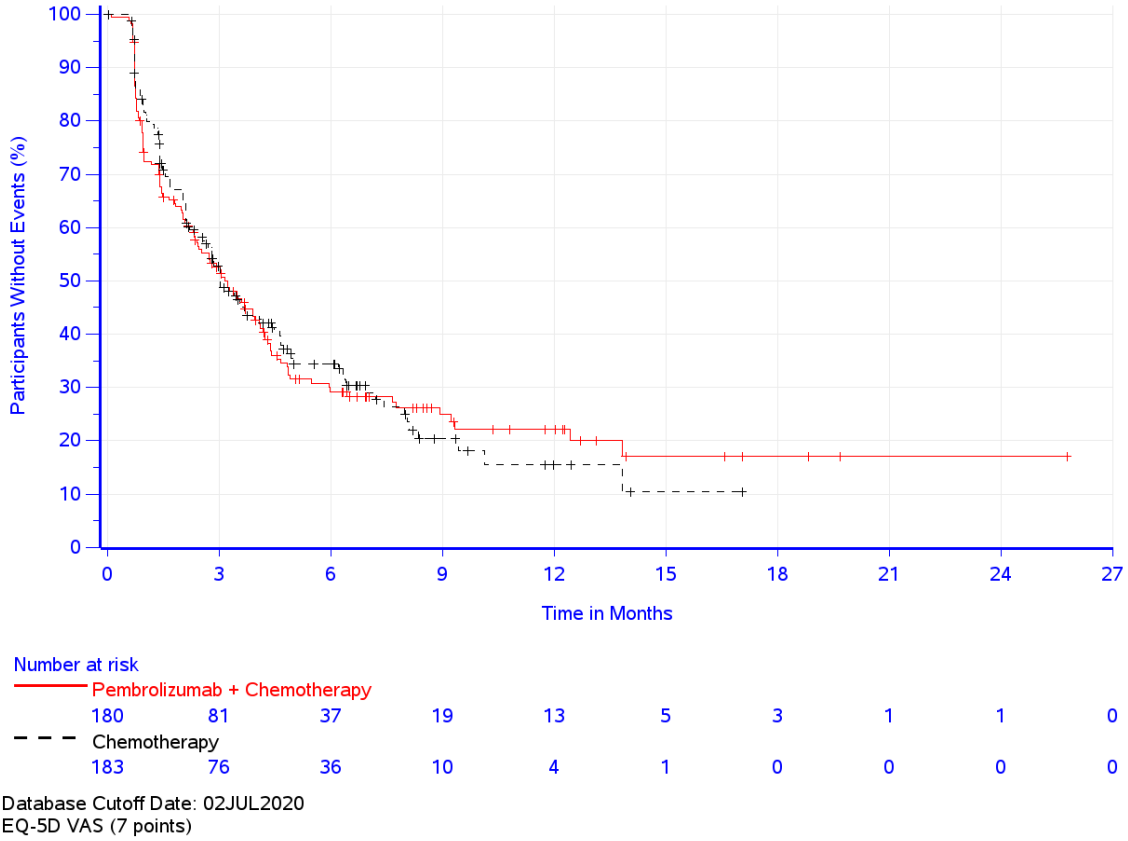


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (7 Punkte) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

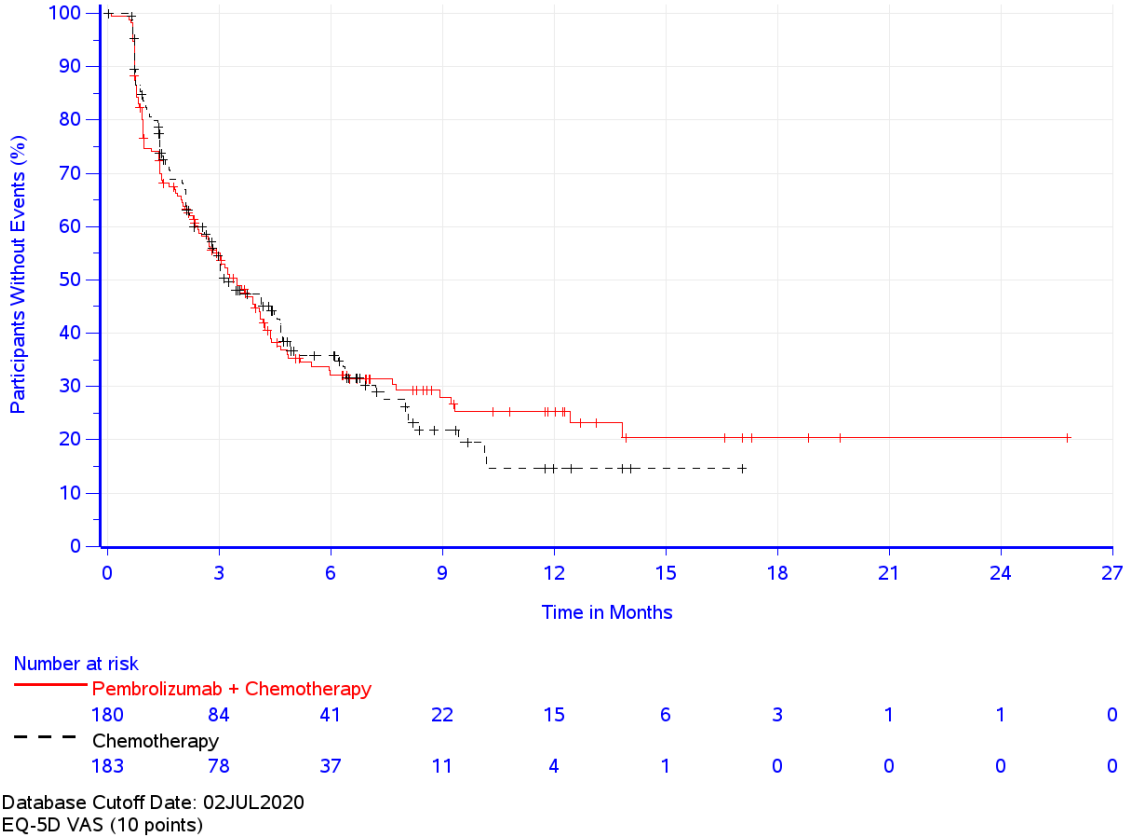


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (10 Punkte) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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	138	97 (70,3)	1,7 [1,0; 2,6]	136	100 (73,5)	1,4 [1,3; 2,1]	0,87 [0,65; 1,15]	0,318
Übelkeit und Erbrechen	138	83 (60,1)	3,1 [2,1; 4,2]	136	84 (61,8)	2,2 [1,8; 3,1]	0,79 [0,58; 1,08]	0,140
Schmerzen	138	71 (51,4)	6,6 [4,1; 8,4]	136	87 (64,0)	3,2 [2,4; 3,8]	0,60 [0,44; 0,84]	0,002
Dyspnoe	138	49 (35,5)	25,3 [7,2; -]	136	71 (52,2)	3,7 [2,9; 5,8]	0,50 [0,35; 0,74]	< 0,001
Schlaflosigkeit	138	67 (48,6)	4,5 [3,0; 25,3]	136	61 (44,9)	4,9 [3,7; 7,4]	1,01 [0,71; 1,43]	0,969

Studie: KEYNOTE 590[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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]
Appetitverlust	138	81 (58,7)	3,5 [2,7; 4,9]	136	81 (59,6)	2,9 [2,1; 3,7]	0,81 [0,59; 1,12]	0,202
Verstopfung	138	60 (43,5)	5,2 [3,8; -]	136	67 (49,3)	4,4 [3,0; 7,1]	0,81 [0,57; 1,15]	0,228
Diarrhö	138	57 (41,3)	12,2 [3,3; -]	136	43 (31,6)	Nicht erreicht [5,7; -]	1,23 [0,83; 1,84]	0,308
EORTC QLQ-OES18 Symptomskalen (10 Punkte)								
Essen	137	67 (48,9)	7,2 [3,9; 11,2]	133	69 (51,9)	3,5 [2,9; 5,5]	0,75 [0,53; 1,06]	0,103
Reflux	137	62 (45,3)	7,6 [4,2; -]	133	63 (47,4)	5,0 [3,4; 8,4]	0,89 [0,62; 1,27]	0,506
Schmerzen	137	66 (48,2)	5,2 [3,5; 12,3]	133	66 (49,6)	4,6 [2,9; 5,8]	0,79 [0,56; 1,13]	0,195
Speichelschlucken	137	53 (38,7)	25,8 [4,9; -]	133	59 (44,4)	5,5 [4,0; -]	0,72 [0,49; 1,06]	0,093
Verschlucken	137	46 (33,6)	12,3 [8,9; -]	133	56 (42,1)	5,5 [3,9; 10,1]	0,53 [0,35; 0,80]	0,003
Mundtrockenheit	137	74 (54,0)	4,0 [2,1; 8,1]	133	69 (51,9)	3,0 [2,3; 6,7]	1,03 [0,74; 1,44]	0,846
Geschmackssinn	137	70 (51,1)	4,0 [2,4; 10,2]	133	63 (47,4)	4,2 [3,0; 5,5]	1,07 [0,76; 1,51]	0,686
Husten	137	45 (32,8)	Nicht erreicht [8,6; -]	133	49 (36,8)	7,8 [5,3; -]	0,73 [0,48; 1,10]	0,131
Sprechen	137	45 (32,8)	25,3 [11,1; -]	133	46 (34,6)	10,1 [5,5; -]	0,83 [0,54; 1,26]	0,384
Dysphagie	137	79 (57,7)	2,8 [1,6; 3,8]	133	81 (60,9)	3,0 [2,3; 3,7]	0,92 [0,67; 1,26]	0,593
EQ-5D (7 Punkte)								
VAS	139	96 (69,1)	2,7 [2,0; 3,5]	134	88 (65,7)	2,8 [2,1; 3,5]	1,08 [0,80; 1,44]	0,626
EQ-5D (10 Punkte)								
VAS	139	93 (66,9)	2,8 [2,1; 3,9]	134	85 (63,4)	2,9 [2,2; 3,6]	1,03 [0,76; 1,38]	0,857

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020

b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS≥10, Patienten mit Werten zu Baseline

d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18, und bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 7 / 10 Punkte gegenüber Baseline für die EQ-5D VAS.

e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)

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

CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; VAS: Visuelle Analogskala

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik der Patienten mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen Schmerzen (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,44; 0,84]; p = 0,002) und Dyspnoe (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,35; 0,74]; p < 0,001) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (Tabelle 4-53, Abbildung 4-37, Abbildung 4-38). Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lässt sich für die Symptomskala Verschlucken (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,35; 0,80]; p = 0,003) des EORTC QLQ-OES18 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU feststellen (Tabelle 4-53, Abbildung 4-47)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung bei der VAS des EQ-5D bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte und 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-53)

Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

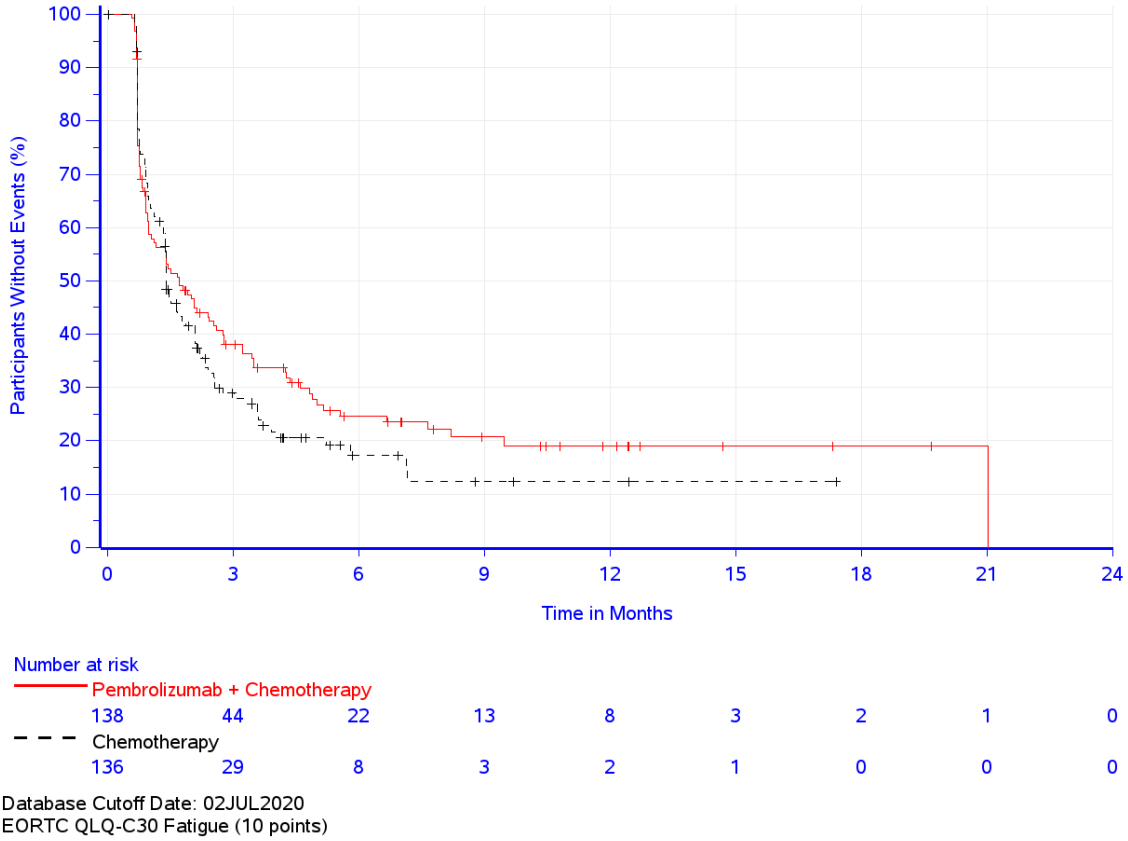


Abbildung 4-35: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

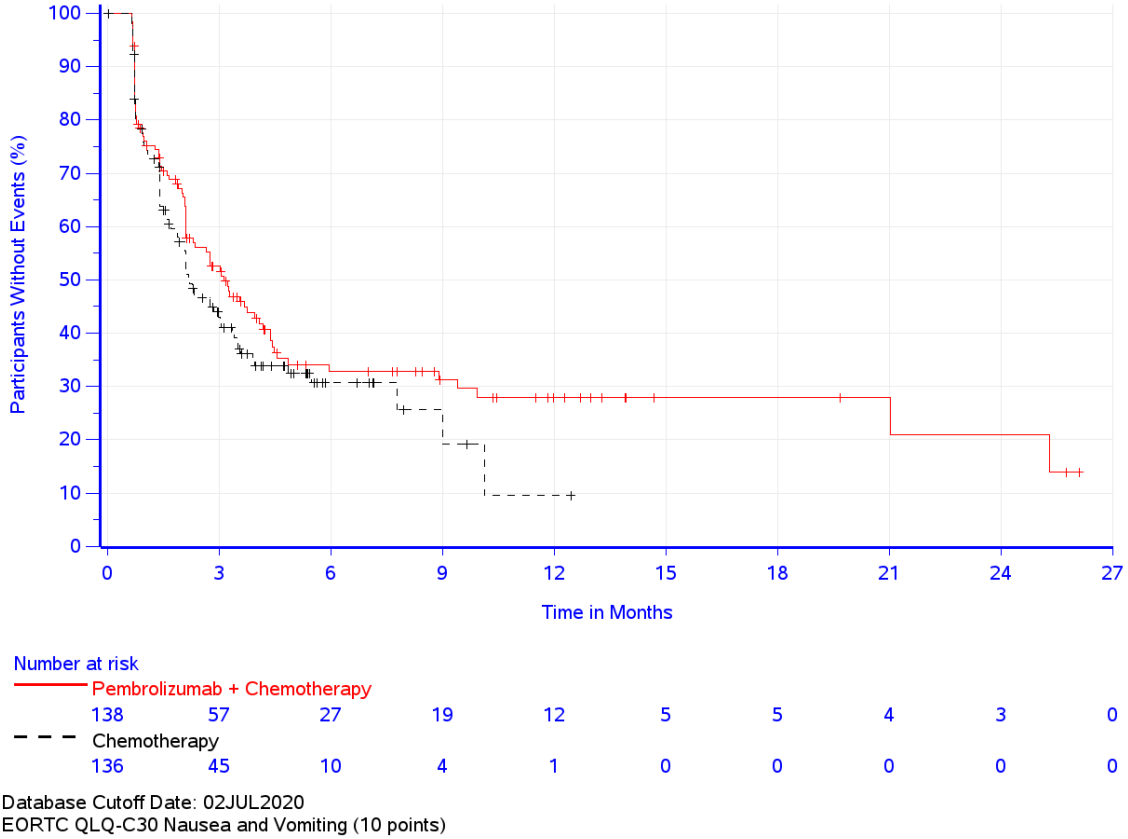


Abbildung 4-36: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

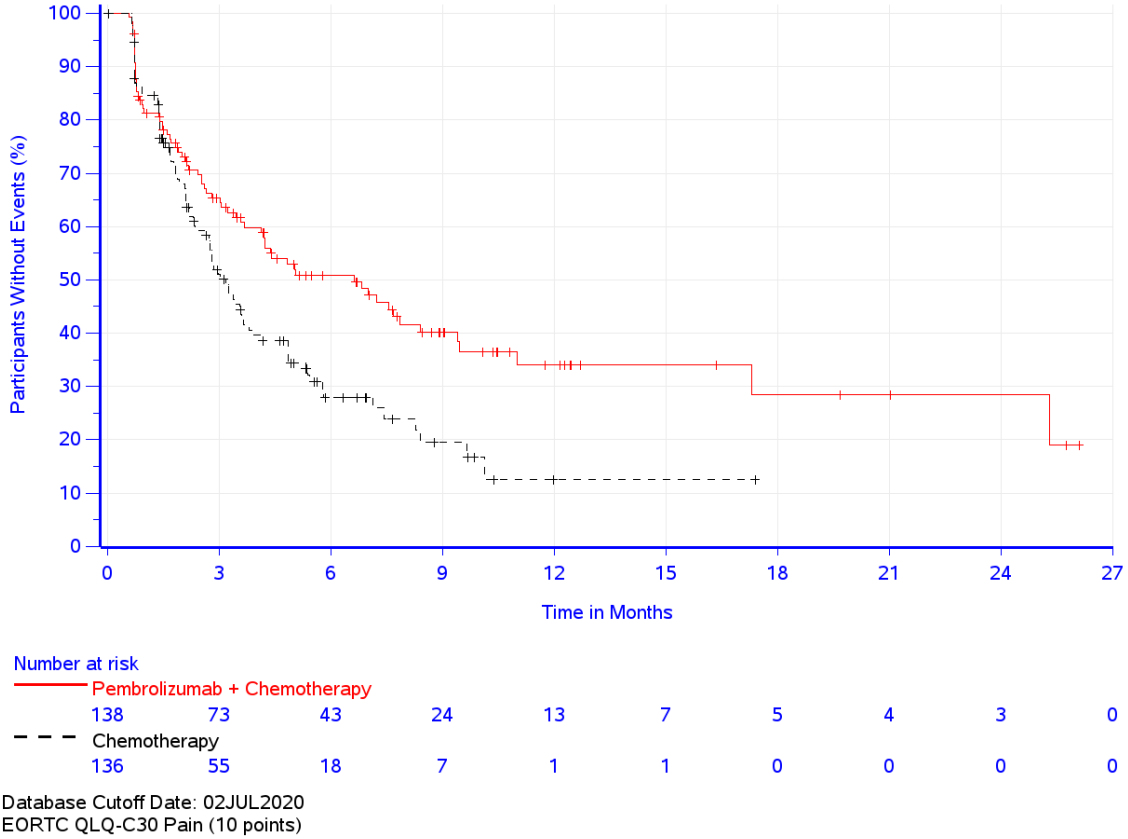


Abbildung 4-37: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

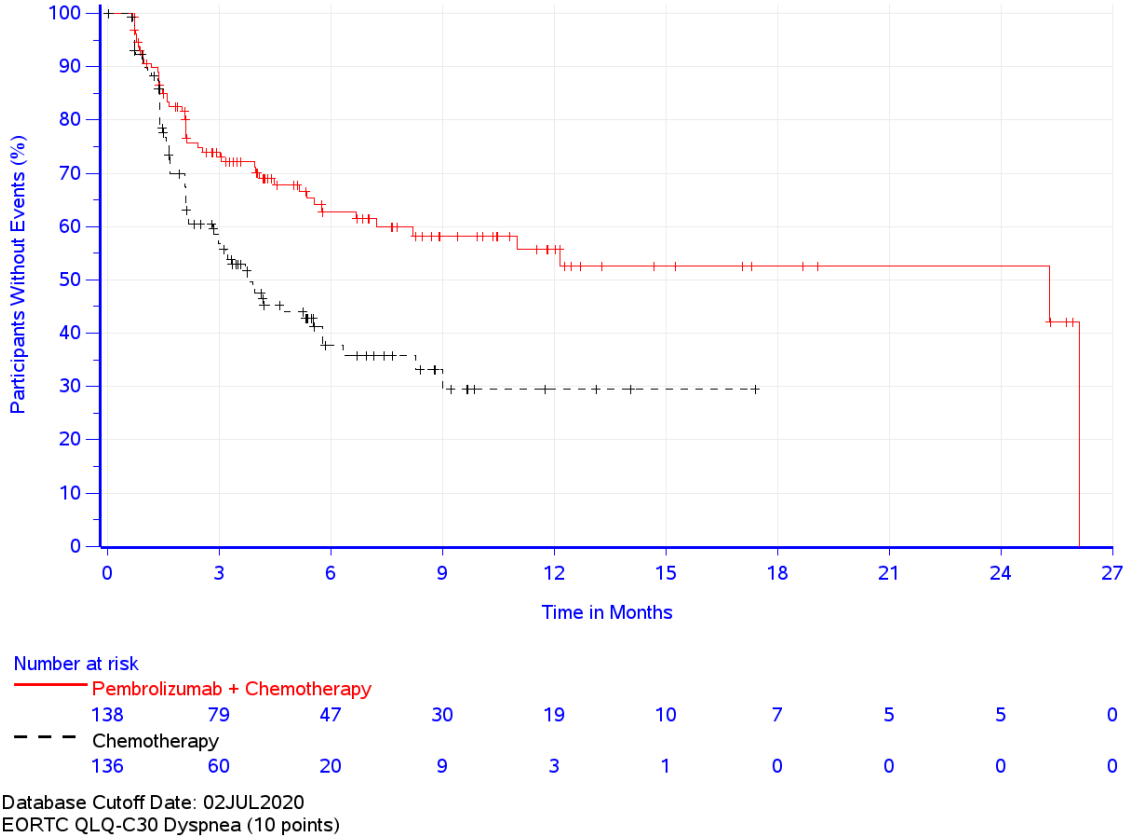


Abbildung 4-38: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

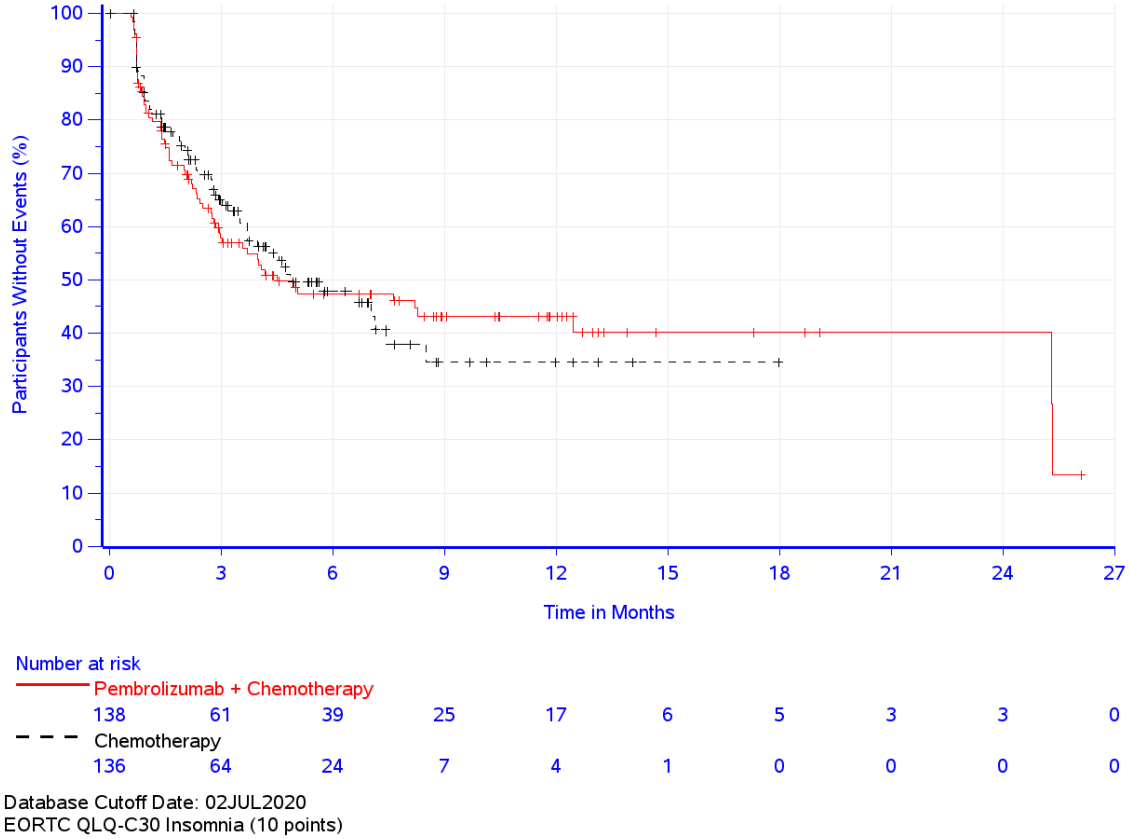


Abbildung 4-39: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

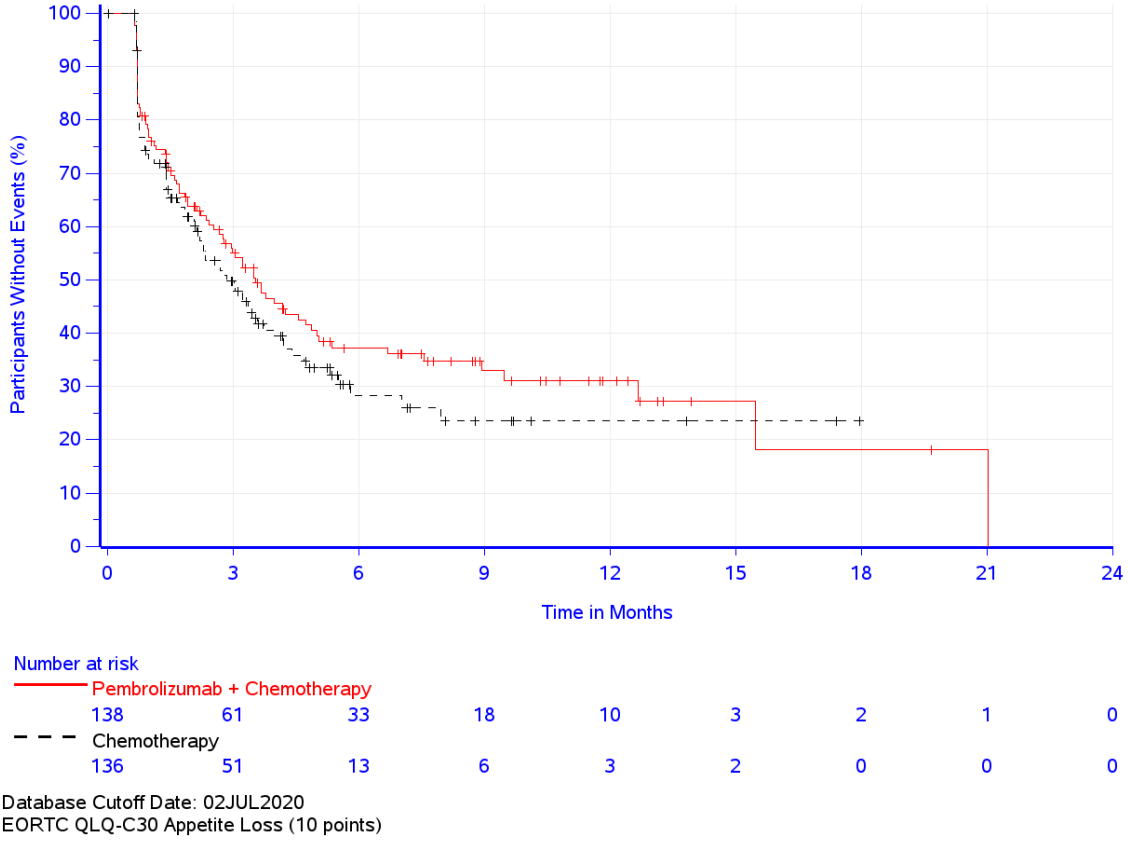


Abbildung 4-40: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

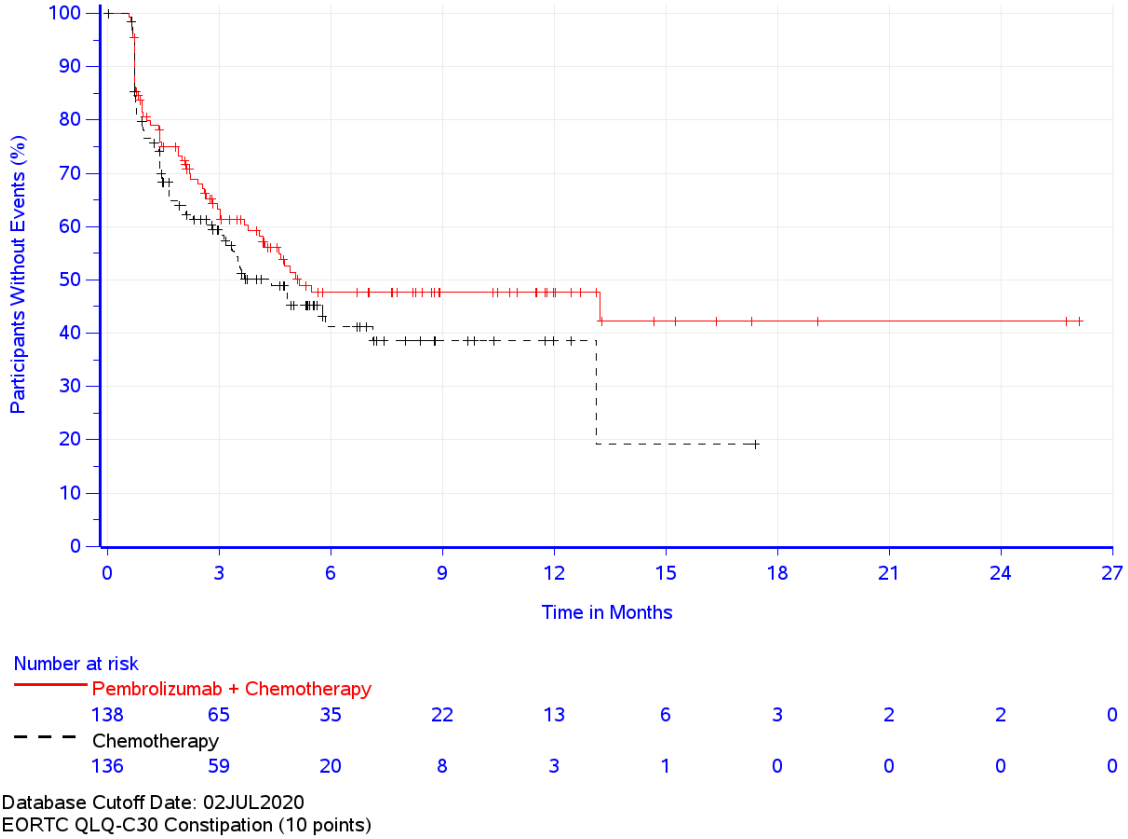


Abbildung 4-41: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

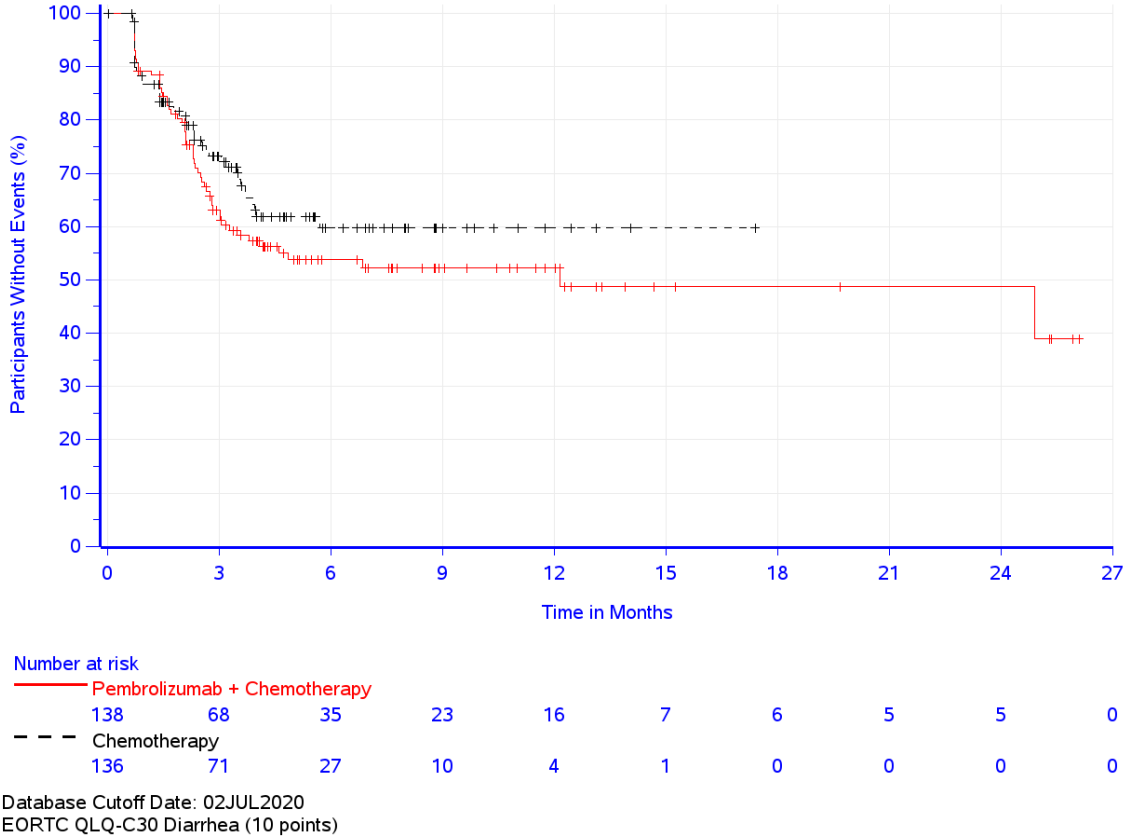


Abbildung 4-42: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskalen des EORTC QLQ-OES18 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

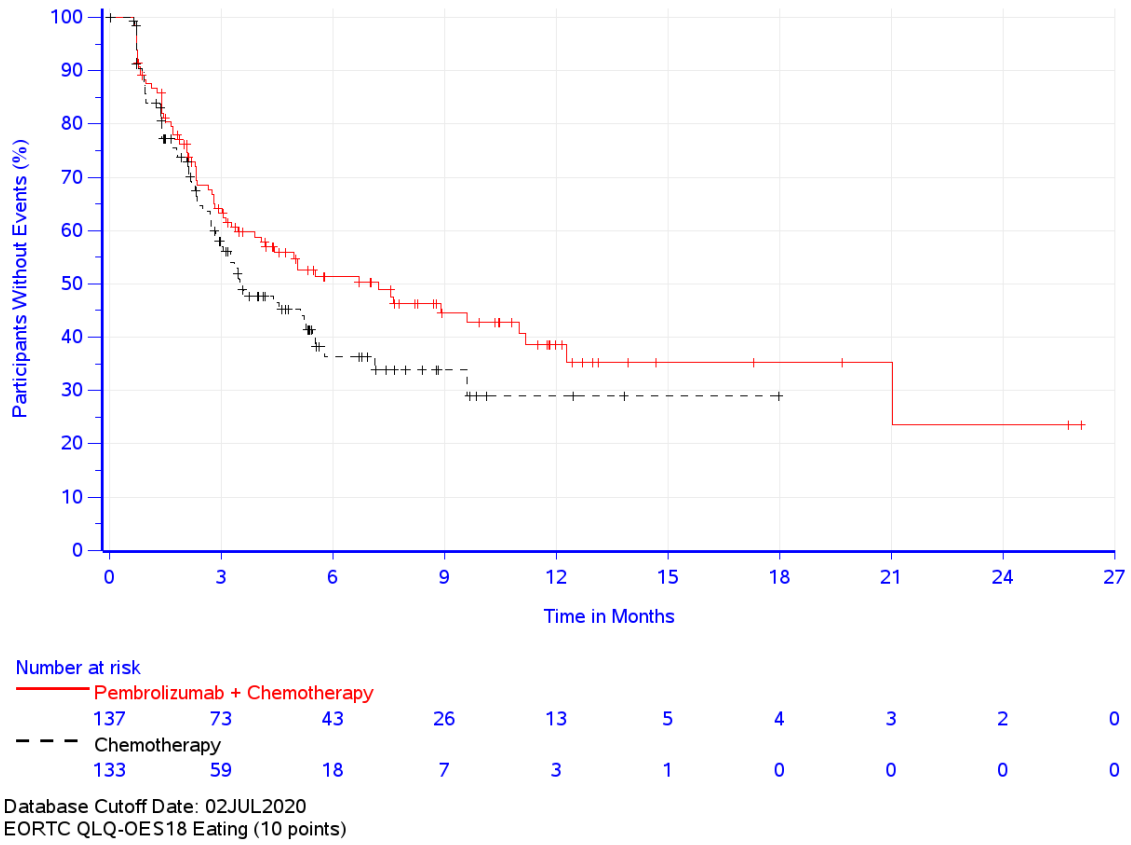


Abbildung 4-43: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Essen des EORTC QLQ-OES18 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

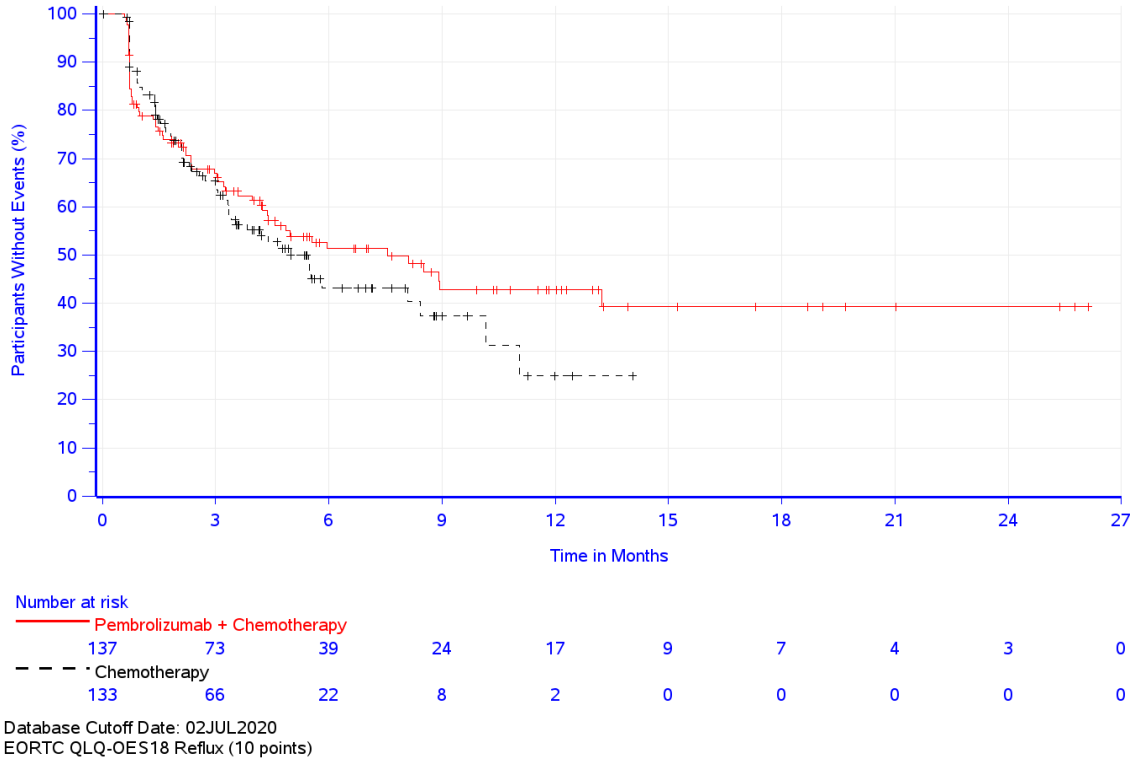


Abbildung 4-44: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-OES18 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

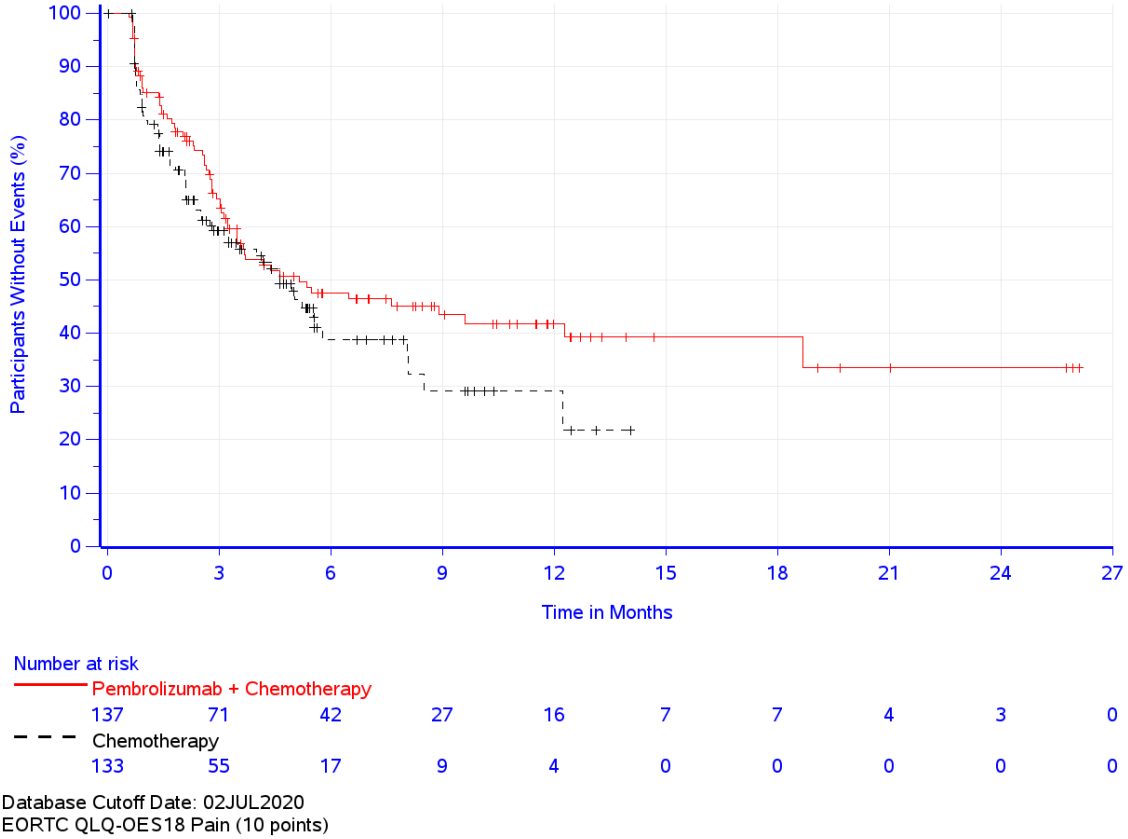


Abbildung 4-45: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-OES18 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

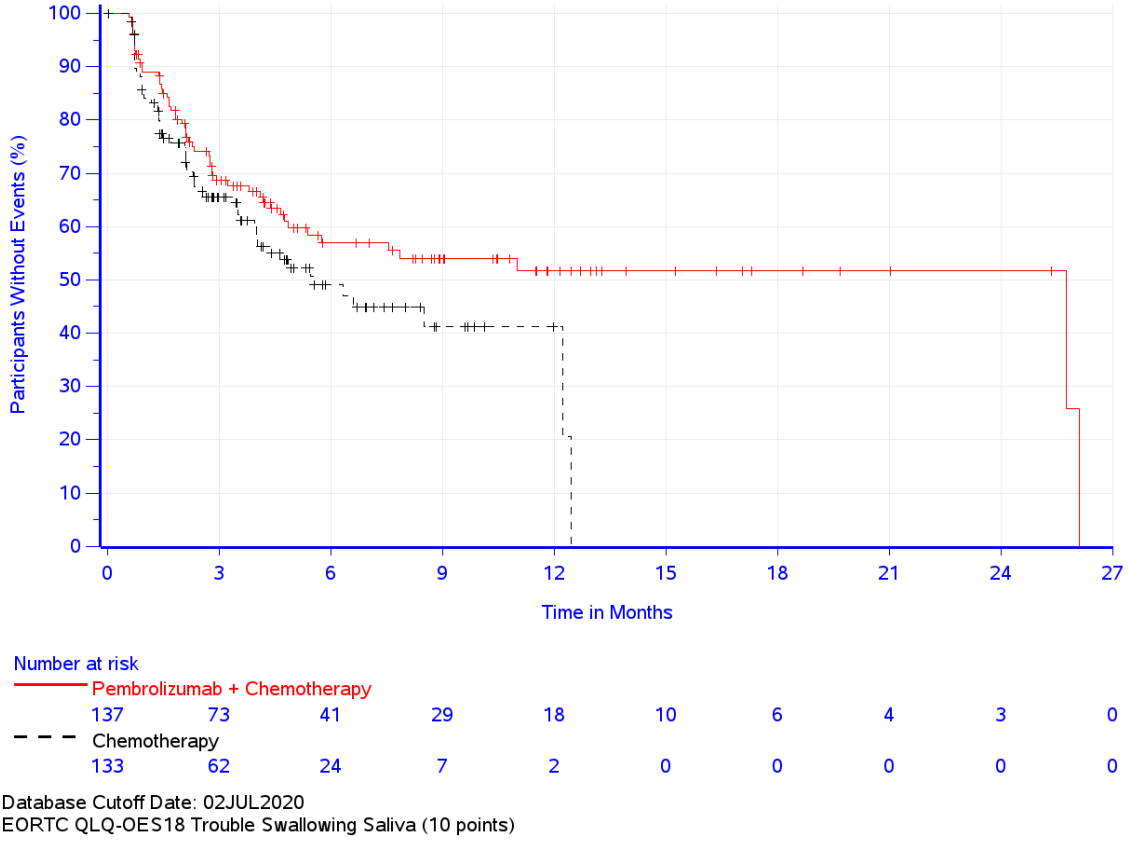


Abbildung 4-46: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

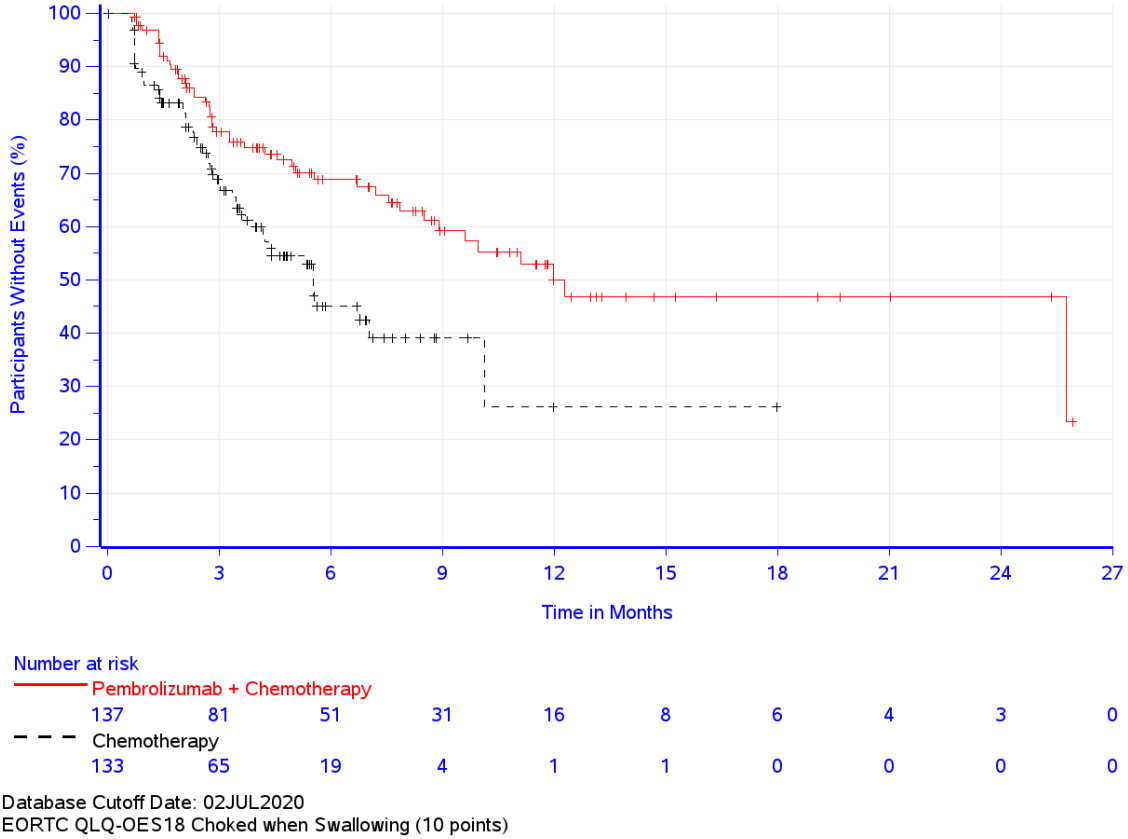


Abbildung 4-47: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

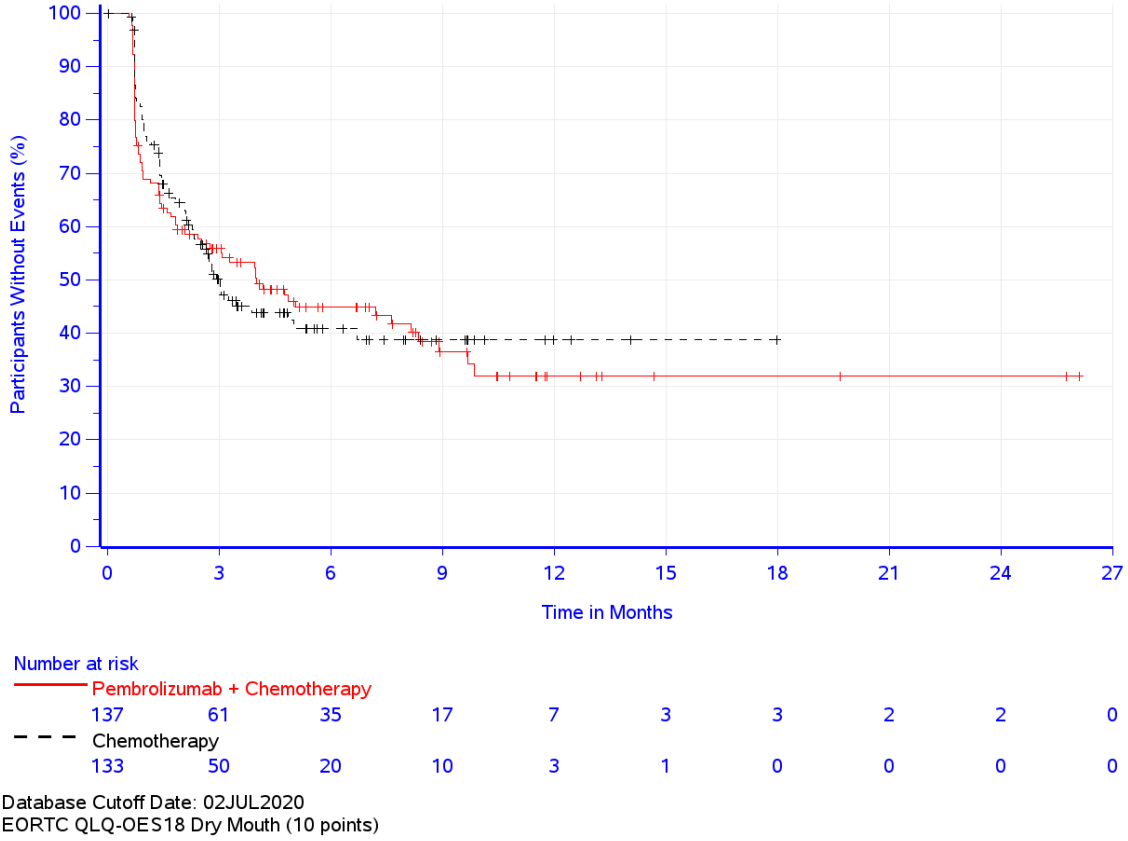


Abbildung 4-48: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

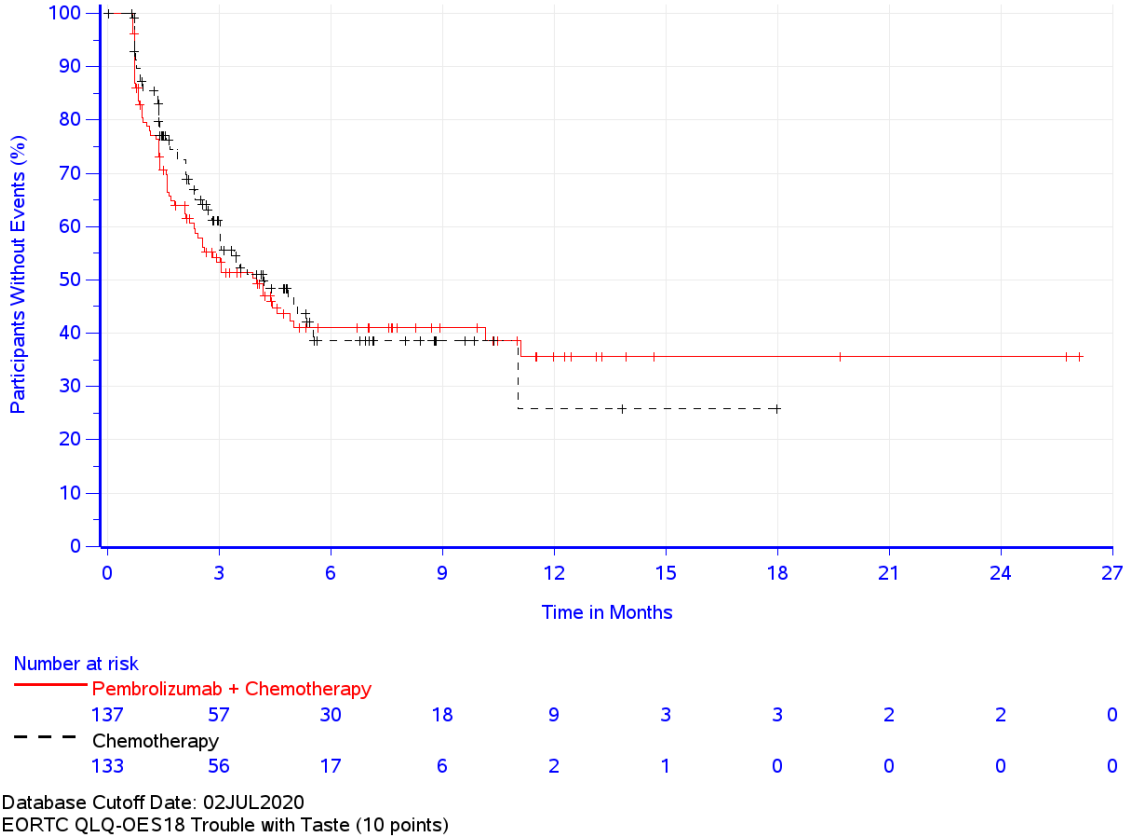


Abbildung 4-49: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Geschmackssinn des EORTC QLQ-OES18 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

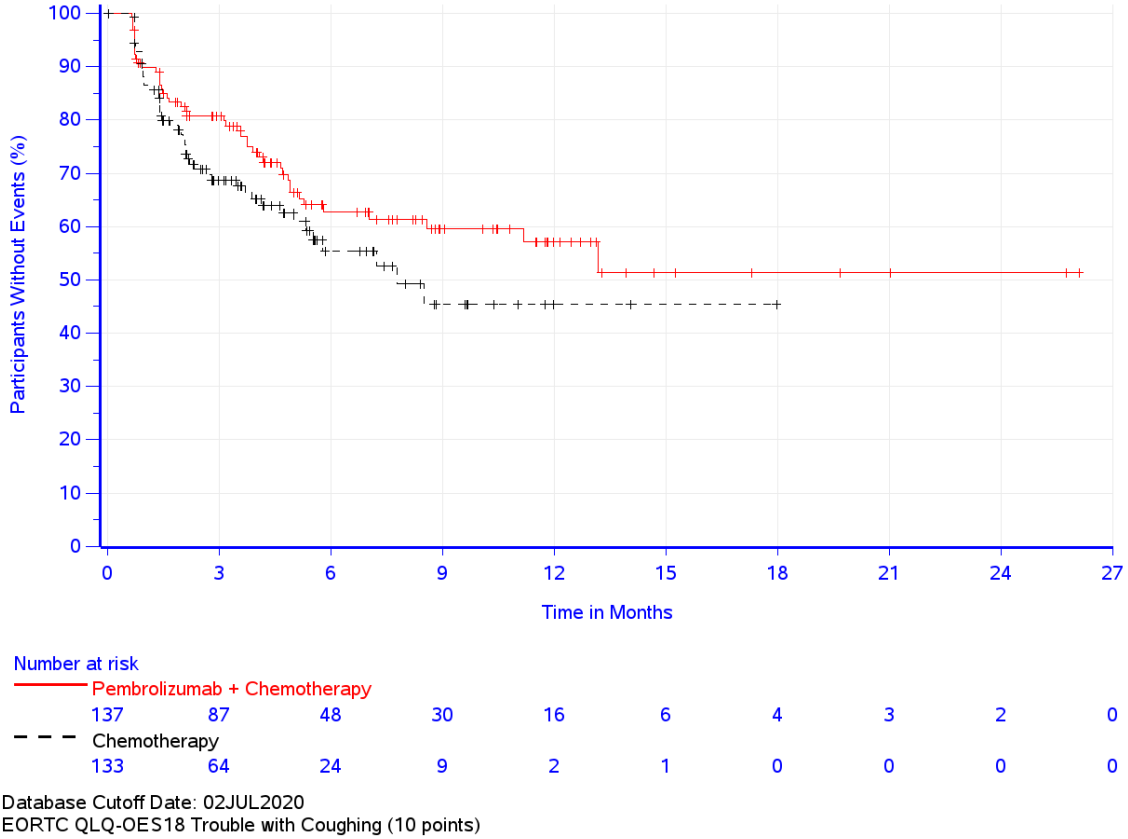


Abbildung 4-50: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

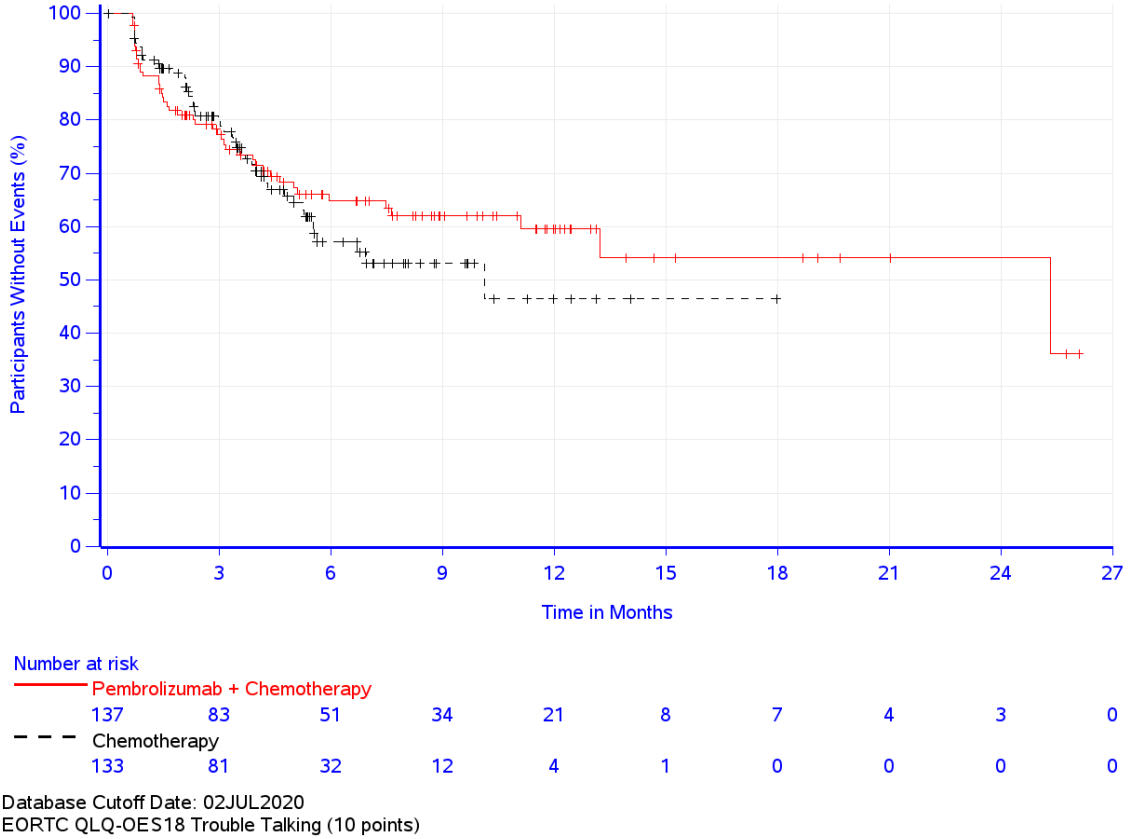


Abbildung 4-51: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Sprechen des EORTC QLQ-OES18 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

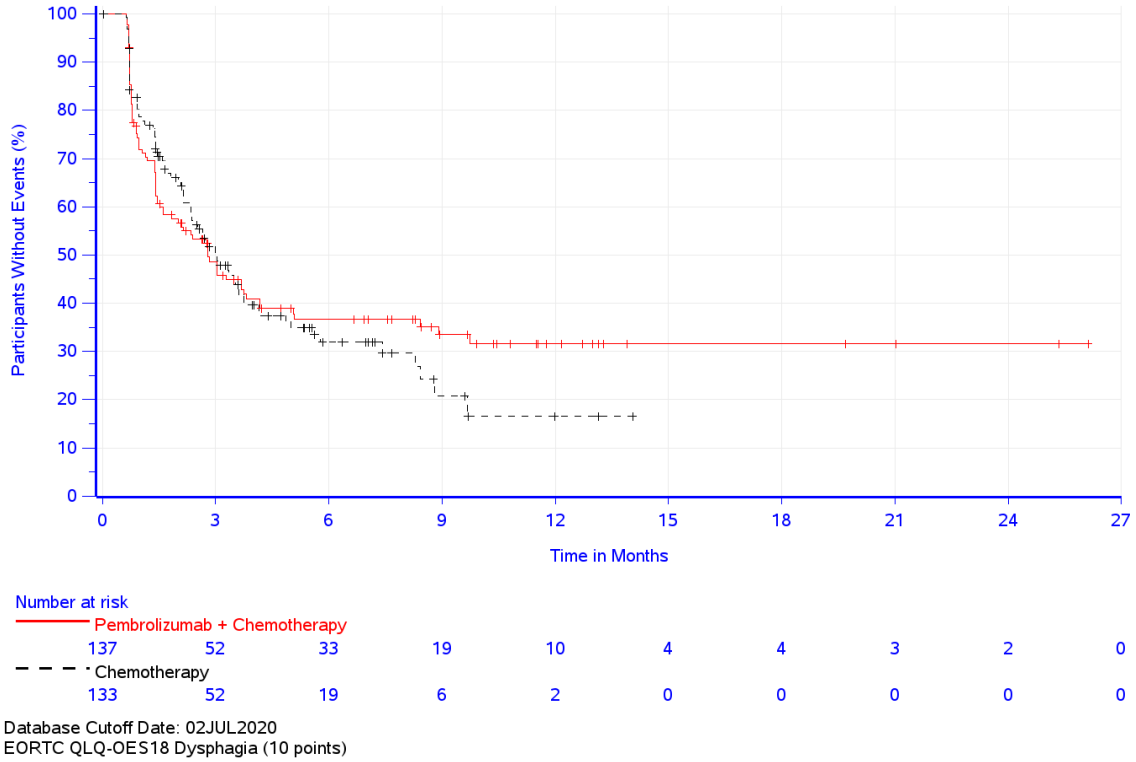


Abbildung 4-52: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Kaplan-Meier-Kurven für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

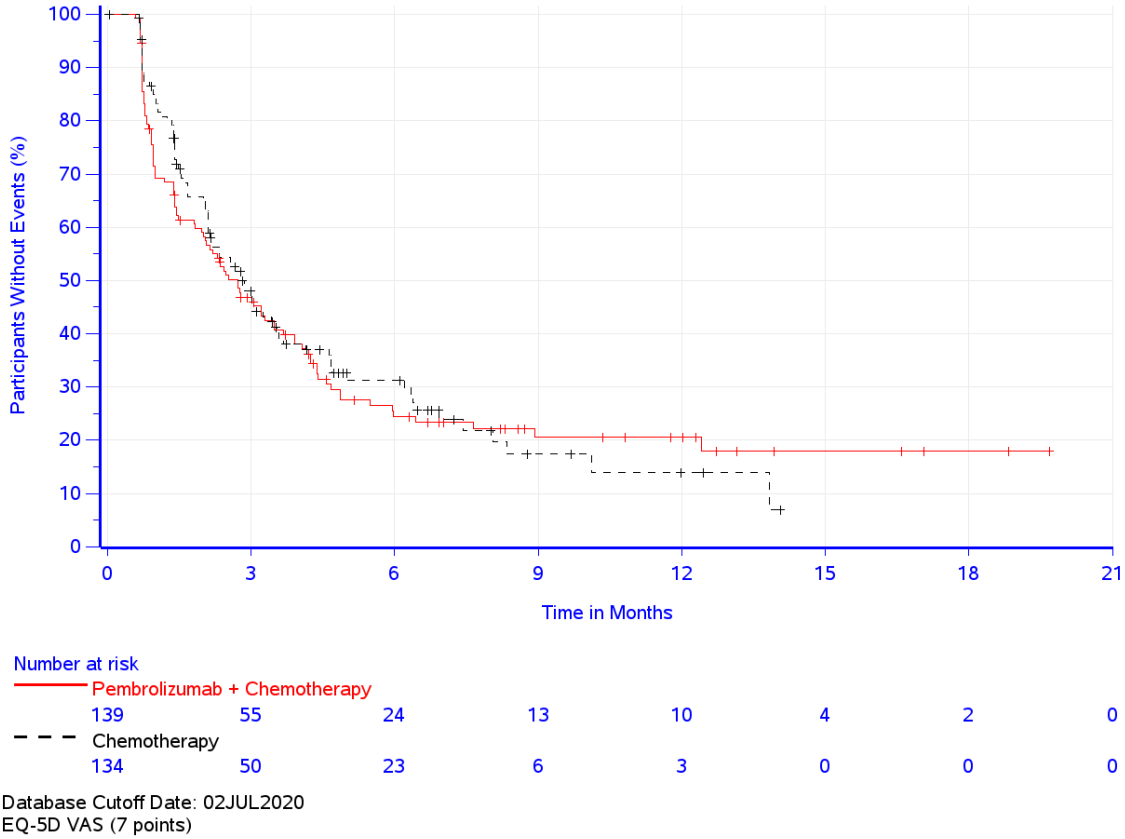


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (7 Punkte) – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

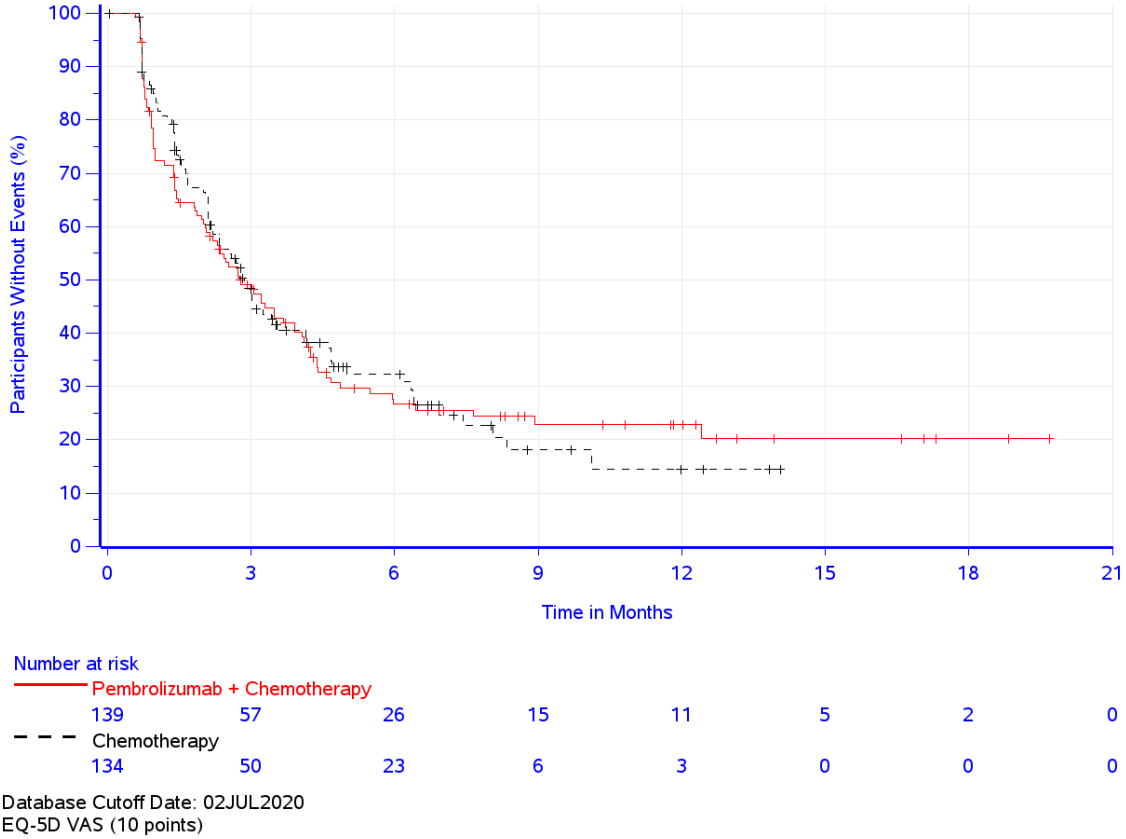


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (10 Punkte) – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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	41	28 (68,3)	1,6 [1,0; 4,3]	49	34 (69,4)	2,0 [1,0; 2,8]	0,88 [0,53; 1,46]	0,627
Übelkeit und Erbrechen	41	26 (63,4)	2,1 [1,4; 7,0]	49	30 (61,2)	2,3 [1,4; 4,1]	0,91 [0,53; 1,54]	0,712
Schmerzen	41	25 (61,0)	3,3 [2,4; 14,1]	49	22 (44,9)	4,1 [1,9; -]	1,11 [0,62; 2,01]	0,723
Dyspnoe	41	19 (46,3)	8,3 [3,2; -]	49	25 (51,0)	5,1 [3,0; 12,0]	0,96 [0,51; 1,78]	0,887

Studie: KEYNOTE 590[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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]
Schlaflosigkeit	41	15 (36,6)	Nicht erreicht [7,0; -]	49	24 (49,0)	4,6 [2,8; 12,9]	0,65 [0,34; 1,26]	0,204
Appetitverlust	41	24 (58,5)	2,7 [1,3; 14,9]	49	30 (61,2)	3,0 [1,4; 4,1]	0,83 [0,48; 1,44]	0,513
Verstopfung	41	22 (53,7)	3,0 [1,4; -]	49	25 (51,0)	3,5 [2,1; -]	1,00 [0,56; 1,79]	0,993
Diarrhö	41	24 (58,5)	3,0 [1,3; 10,6]	49	23 (46,9)	4,1 [1,8; -]	1,17 [0,65; 2,11]	0,591
EORTC QLQ-OES18 Symptomskalen (10 Punkte)								
Essen	41	21 (51,2)	5,3 [3,2; -]	47	23 (48,9)	4,4 [3,0; -]	0,88 [0,48; 1,60]	0,669
Reflux	41	18 (43,9)	12,7 [2,3; -]	47	28 (59,6)	2,6 [1,4; 10,2]	0,50 [0,27; 0,92]	0,026
Schmerzen	41	22 (53,7)	3,9 [2,9; 14,9]	47	27 (57,4)	4,4 [3,1; 8,0]	0,94 [0,53; 1,66]	0,827
Speichelschlucken	41	19 (46,3)	8,3 [2,8; -]	47	21 (44,7)	5,1 [2,6; -]	0,93 [0,50; 1,75]	0,823
Verschlucken	41	20 (48,8)	5,6 [2,6; -]	47	16 (34,0)	12,2 [4,2; -]	1,71 [0,86; 3,41]	0,124
Mundtrockenheit	41	28 (68,3)	1,7 [1,4; 3,5]	47	23 (48,9)	3,4 [1,6; -]	1,81 [1,00; 3,27]	0,048
Geschmackssinn	41	28 (68,3)	1,4 [1,3; 3,0]	47	35 (74,5)	2,0 [1,4; 2,8]	0,87 [0,52; 1,44]	0,576
Husten	41	19 (46,3)	4,7 [2,7; -]	47	19 (40,4)	7,7 [4,2; -]	1,32 [0,70; 2,52]	0,393
Sprechen	41	15 (36,6)	24,3 [2,8; -]	47	13 (27,7)	Nicht erreicht [4,7; -]	1,33 [0,62; 2,84]	0,461
Dysphagie	41	22 (53,7)	3,7 [1,6; -]	47	24 (51,1)	3,5 [2,1; -]	0,98 [0,55; 1,76]	0,942
EQ-5D (7 Punkte)								
VAS	41	24 (58,5)	4,8 [3,2; 9,3]	49	27 (55,1)	4,5 [2,8; 8,1]	0,83 [0,47; 1,48]	0,529
EQ-5D (10 Punkte)								
VAS	41	22 (53,7)	7,8 [3,6; 13,8]	49	27 (55,1)	4,9 [3,0; 8,1]	0,78 [0,43; 1,41]	0,410

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020

b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS≥10, Patienten mit Werten zu Baseline

d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18, und bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 7 / 10 Punkte gegenüber Baseline für die EQ-5D VAS.

e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)

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

CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; VAS: Visuelle Analogskala

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik der Patienten mit Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in keiner der Symptomskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-54).

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lässt sich in den Symptomskala Reflux (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,27; 0,92]; p = 0,026) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU feststellen. Die Symptomskala Mundtrockenheit (HR [95 %-KI]: 1,18 [1,00; 3,27]; p = 0,048) des EORTC QLQ-OES18 zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber dem Kontrollarm (Tabelle 4-54, Abbildung 4-64; Abbildung 4-68). Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-OES18 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung bei der VAS des EQ-5D sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um mindestens 7 Punkte als auch um mindestens 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-54, Abbildung 4-73, Abbildung 4-74).

Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

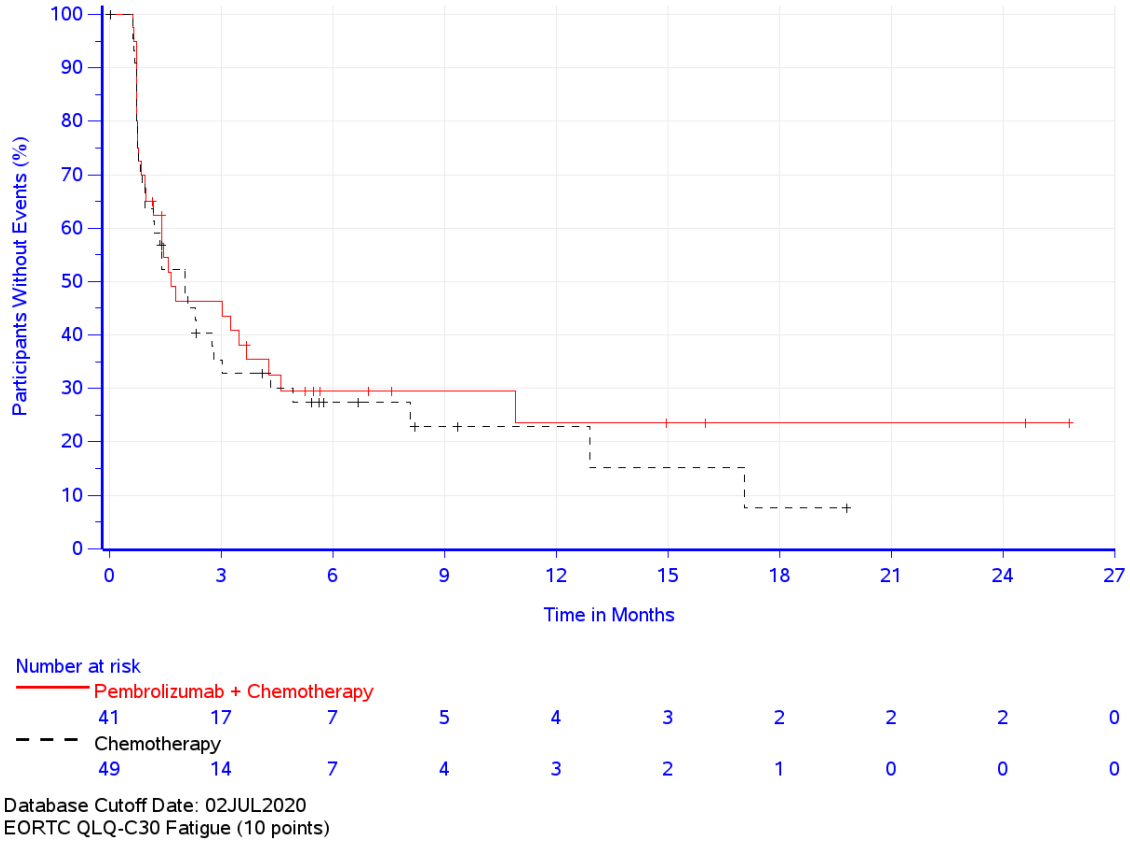


Abbildung 4-55: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

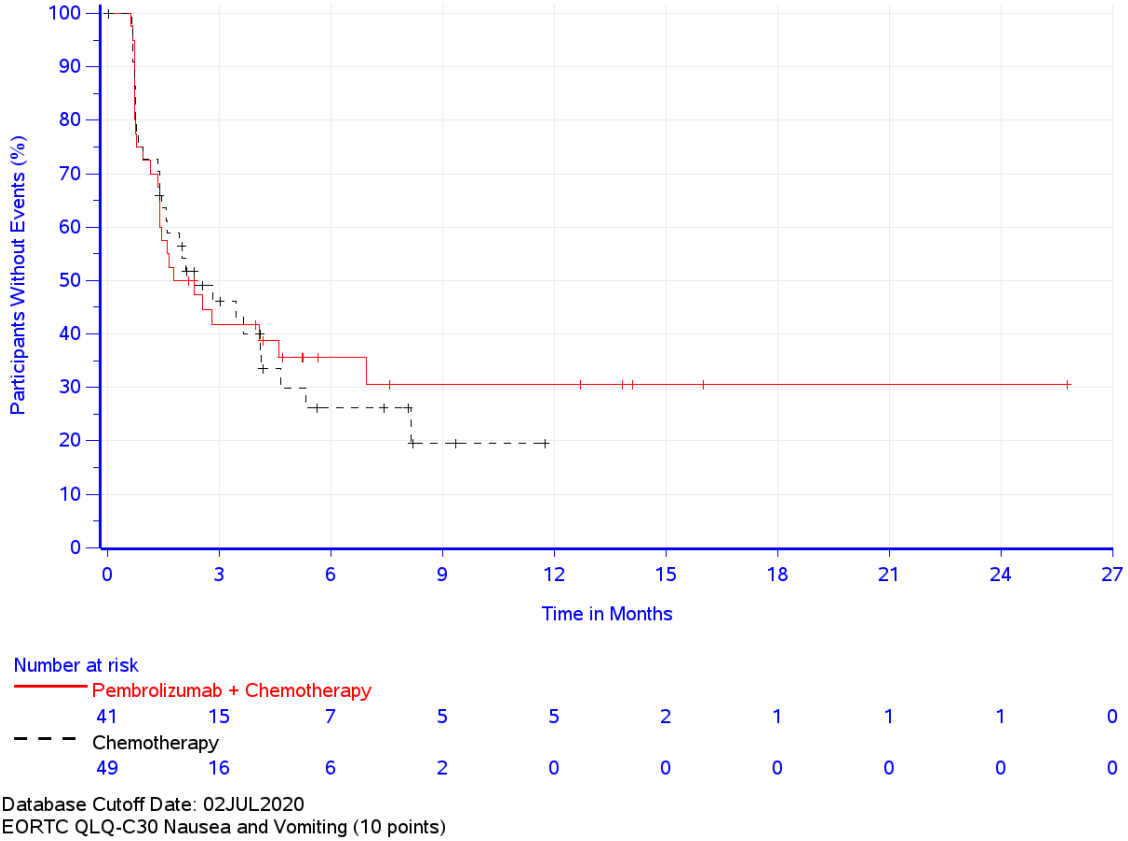


Abbildung 4-56: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

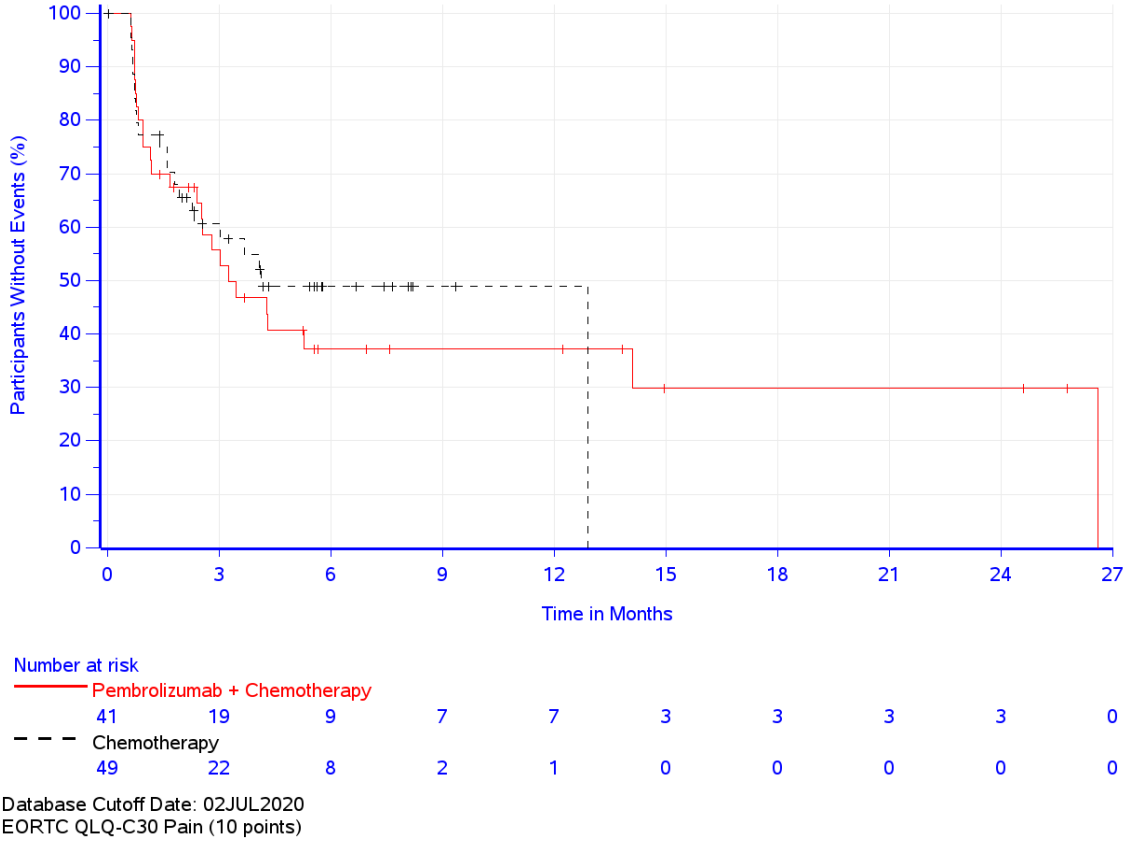


Abbildung 4-57: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

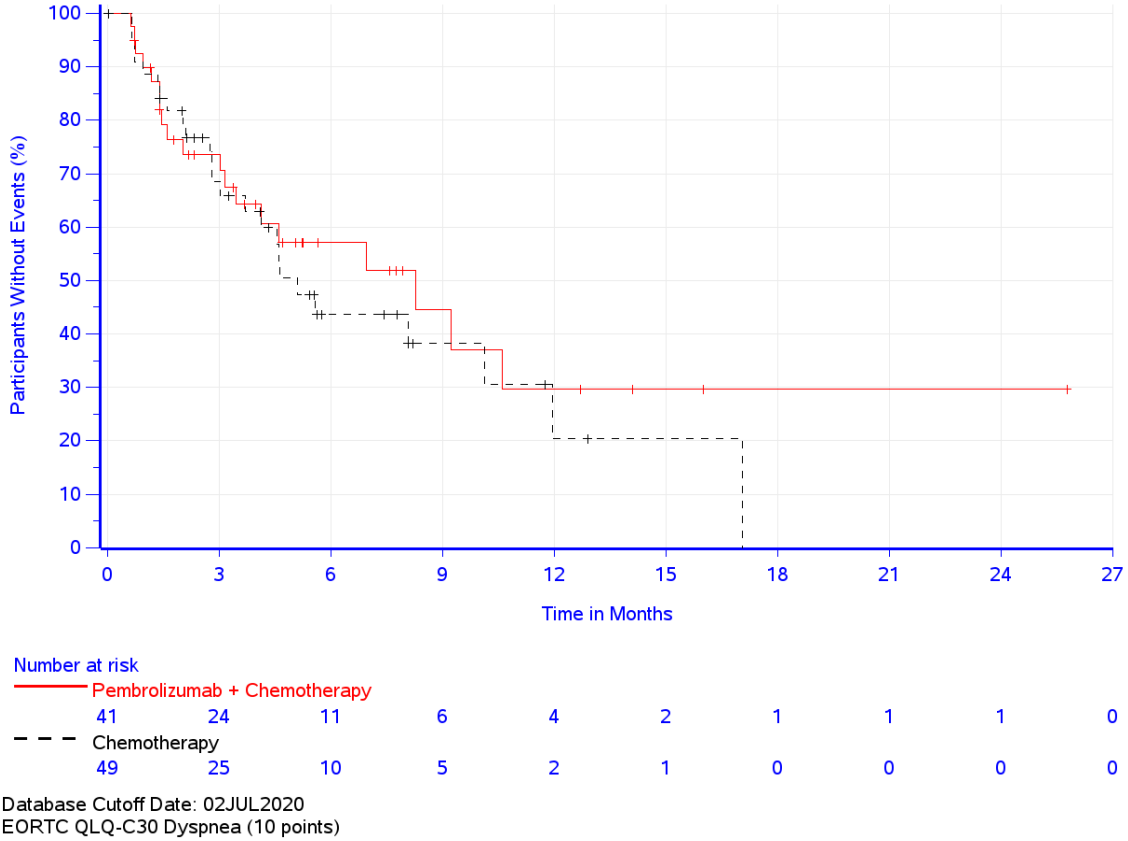


Abbildung 4-58: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

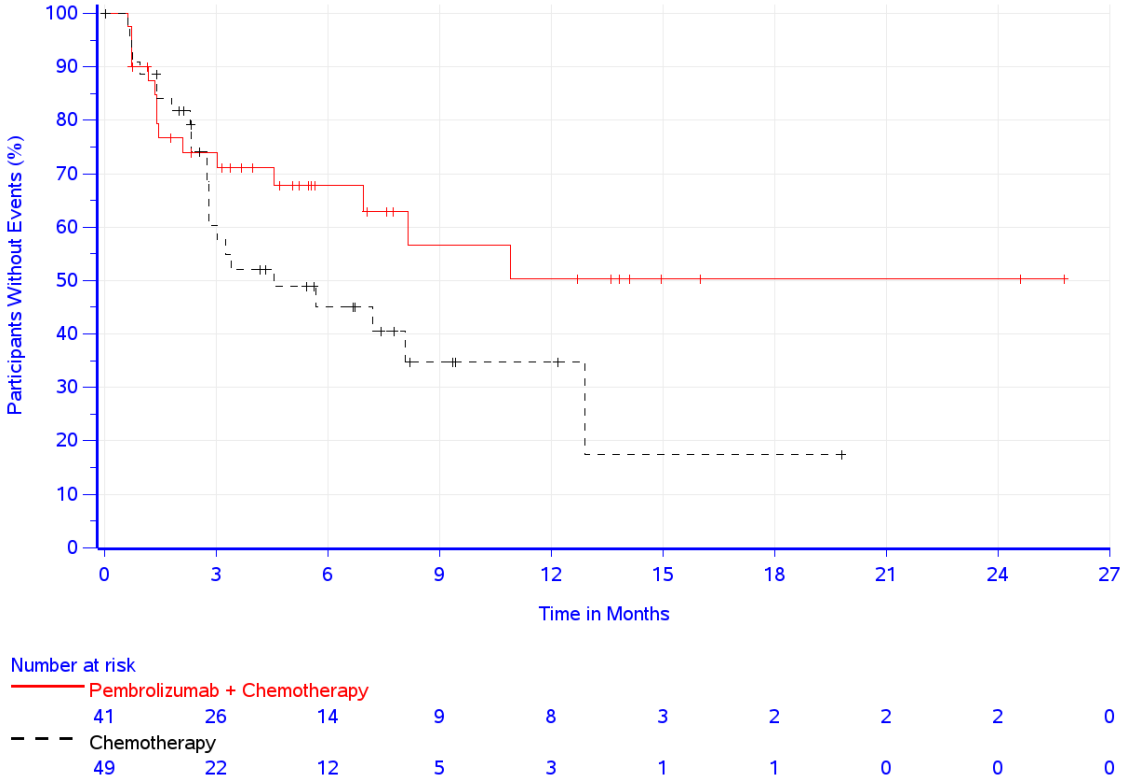


Abbildung 4-59: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

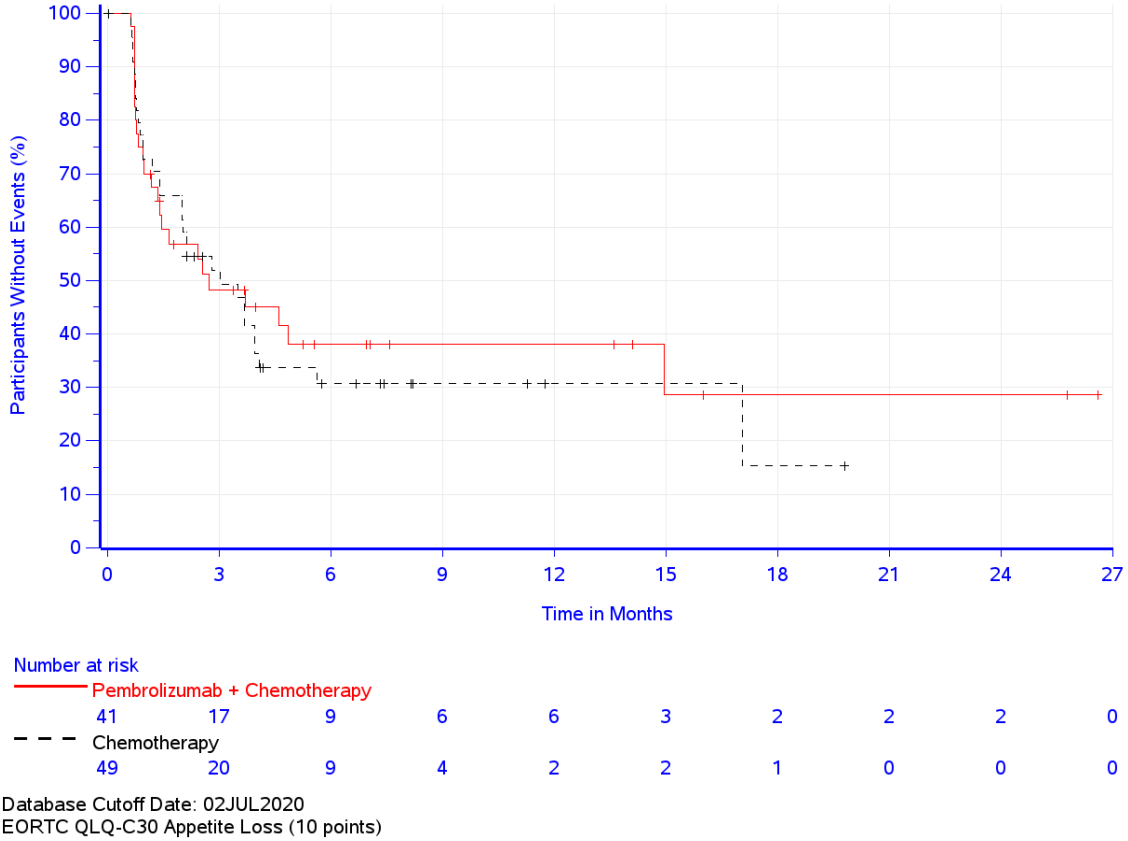


Abbildung 4-60: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

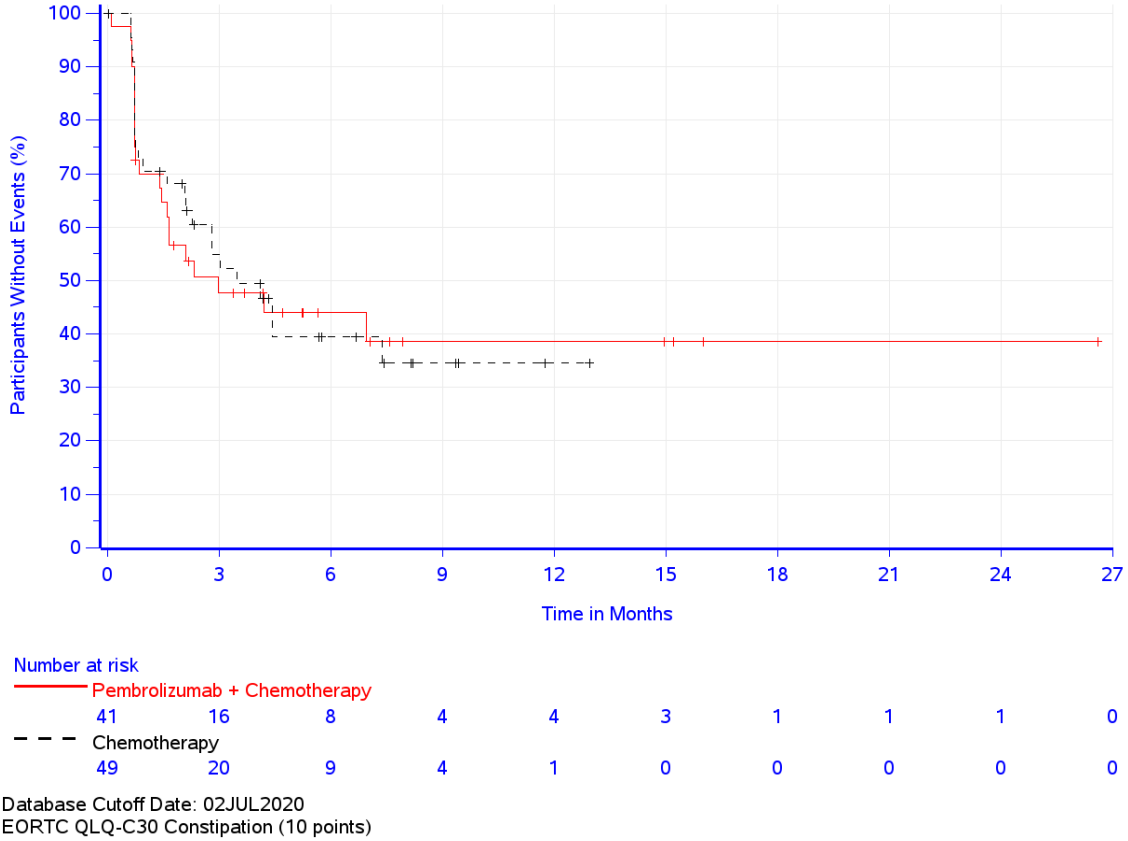


Abbildung 4-61: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

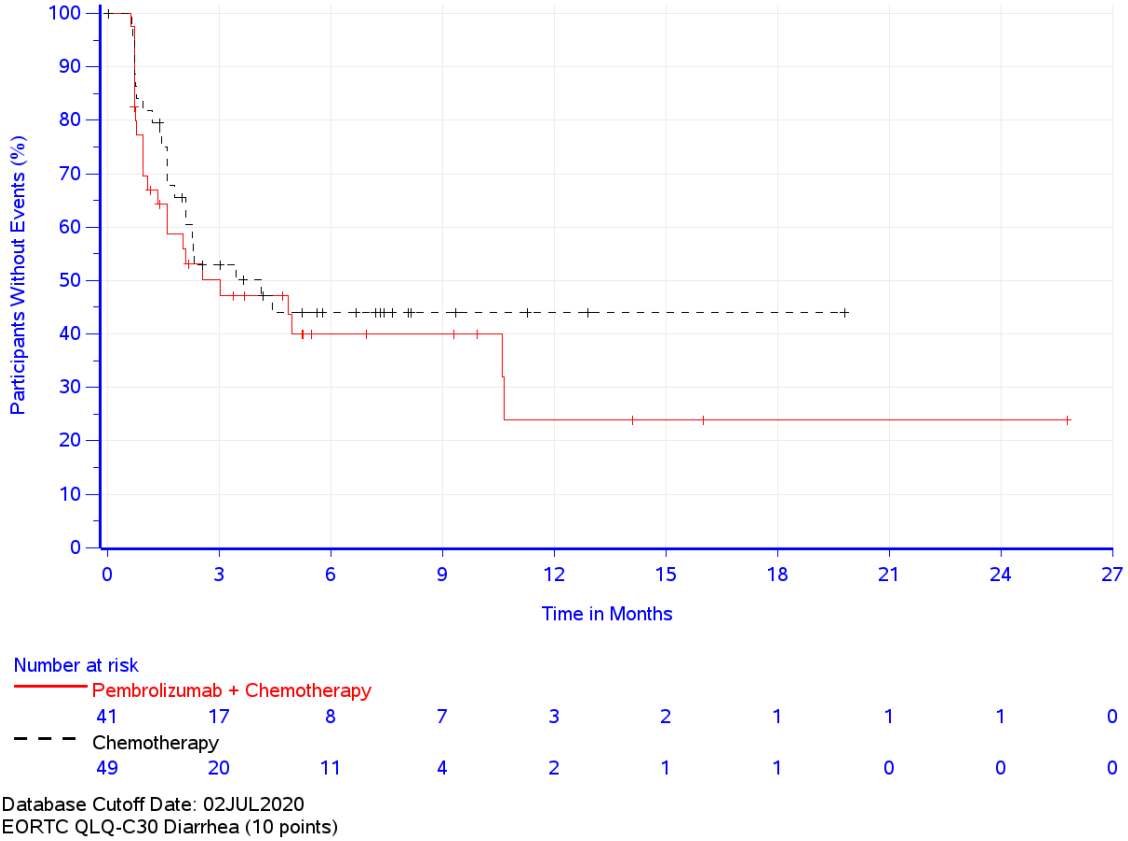


Abbildung 4-62: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskalen des EORTC QLQ-OES18 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

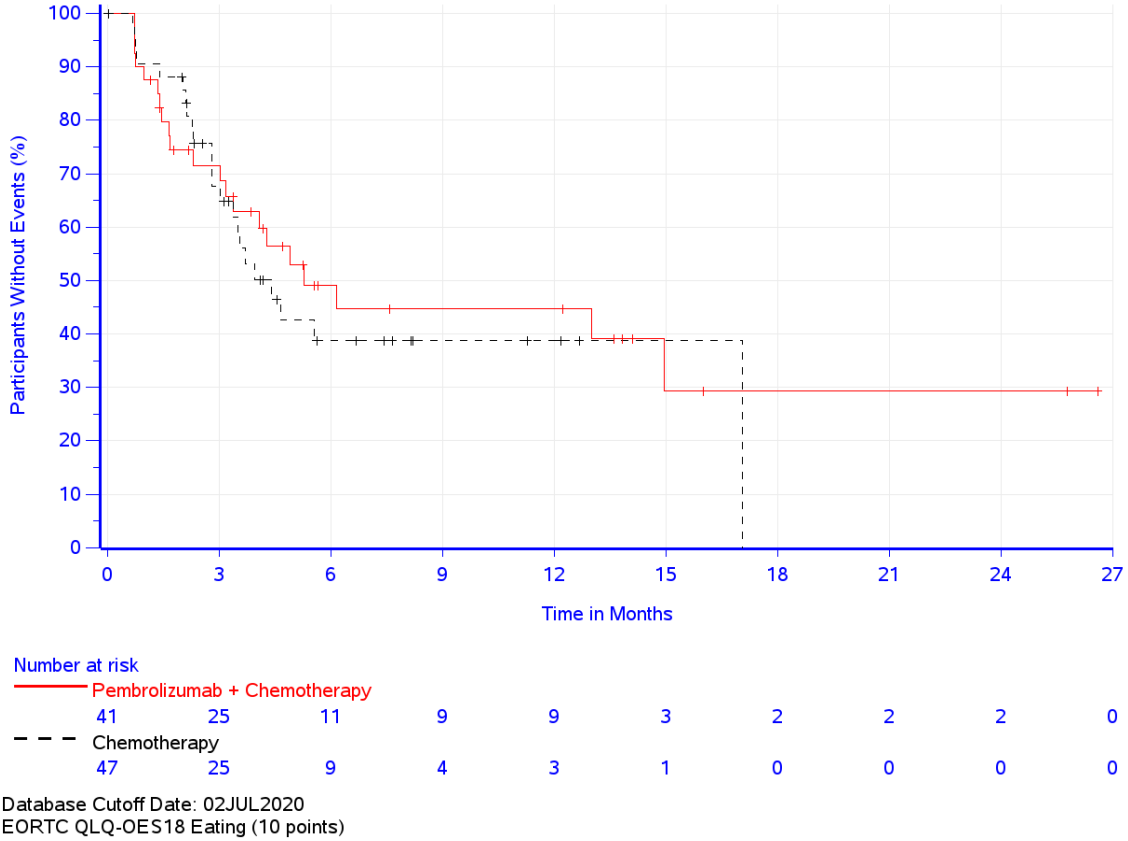


Abbildung 4-63: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Essen des EORTC QLQ-OES18 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

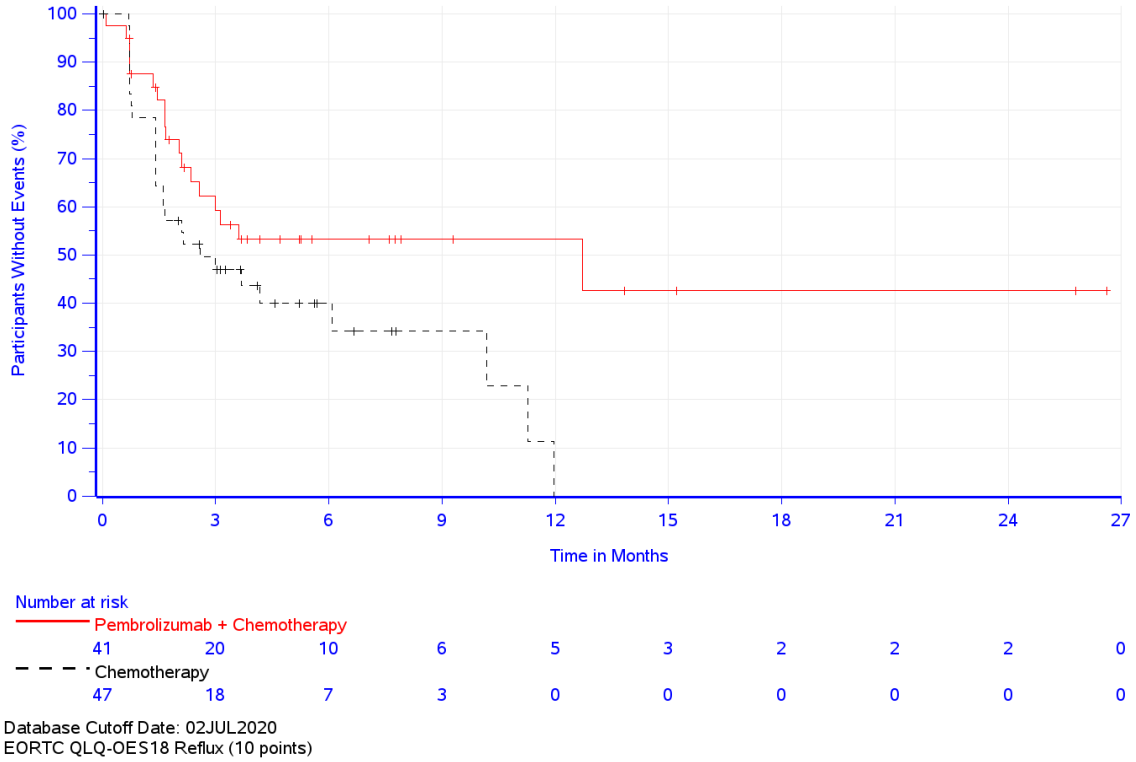


Abbildung 4-64: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-OES18 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

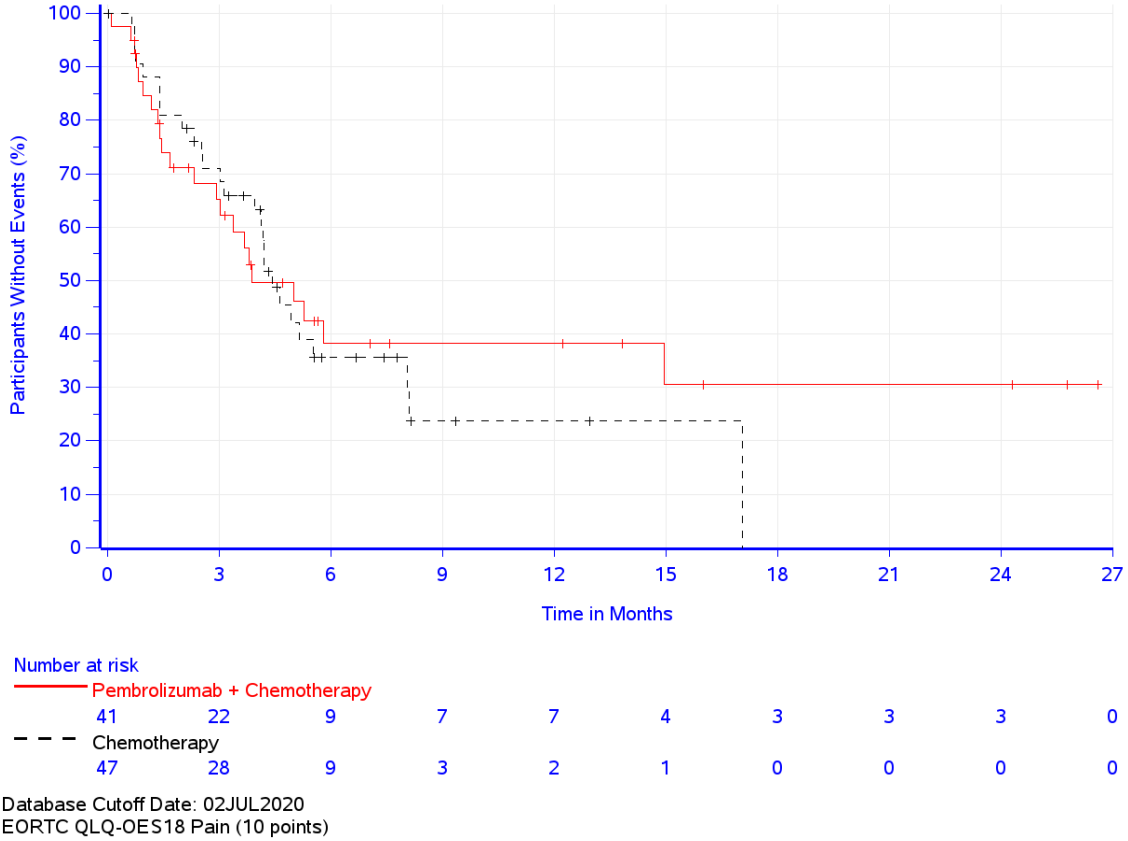


Abbildung 4-65: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-OES18 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

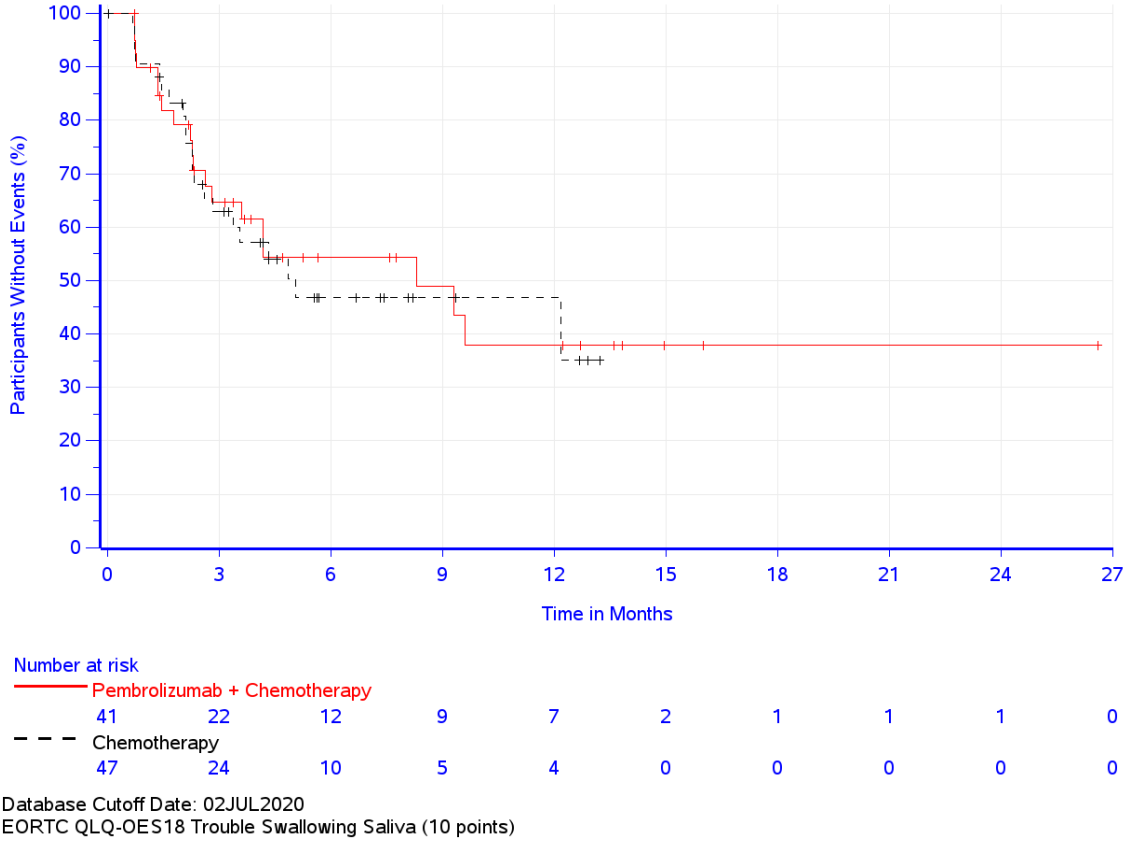


Abbildung 4-66: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

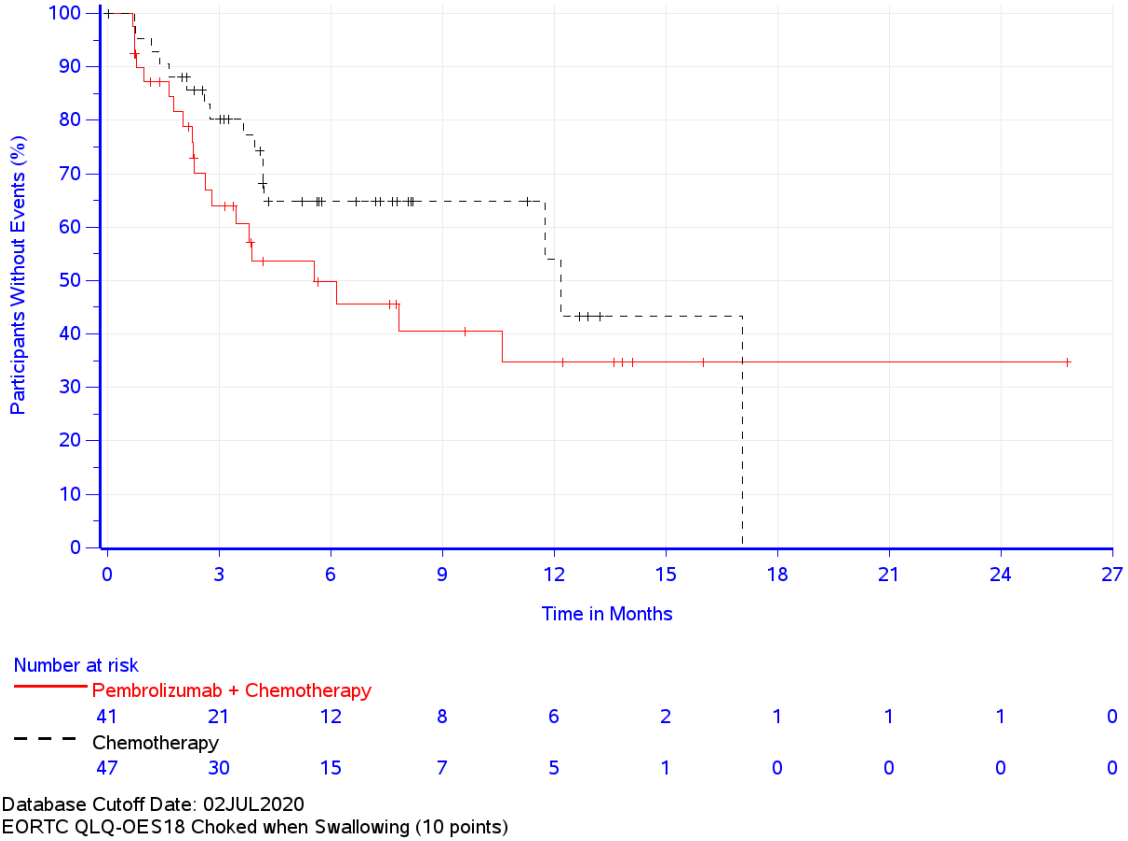


Abbildung 4-67: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

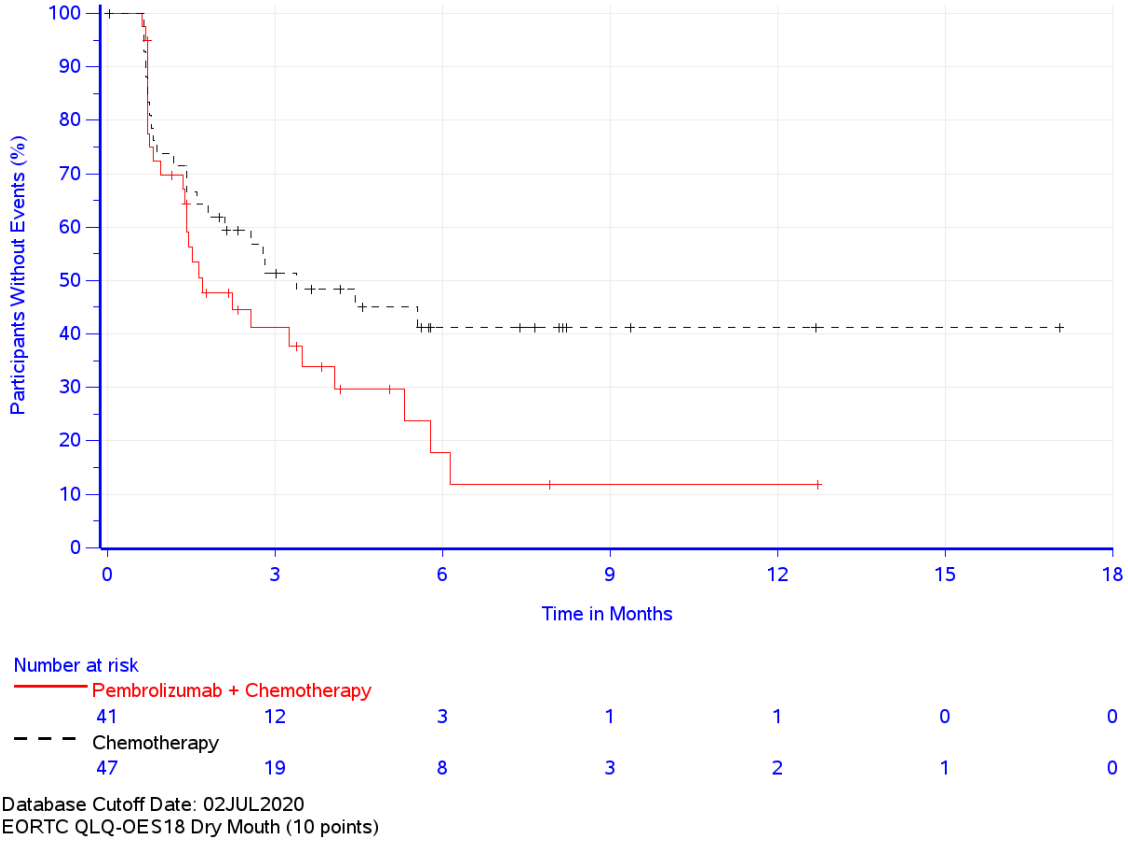


Abbildung 4-68: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

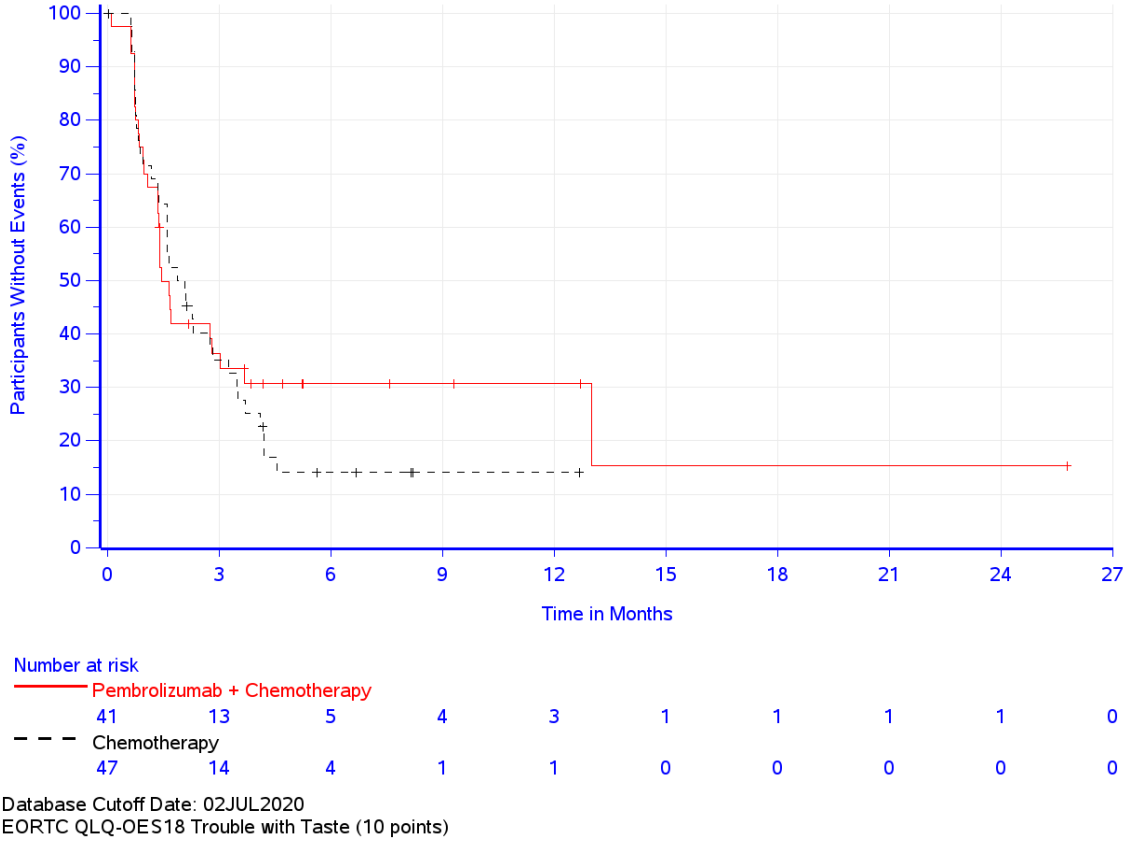


Abbildung 4-69: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Geschmackssinn des EORTC QLQ-OES18 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

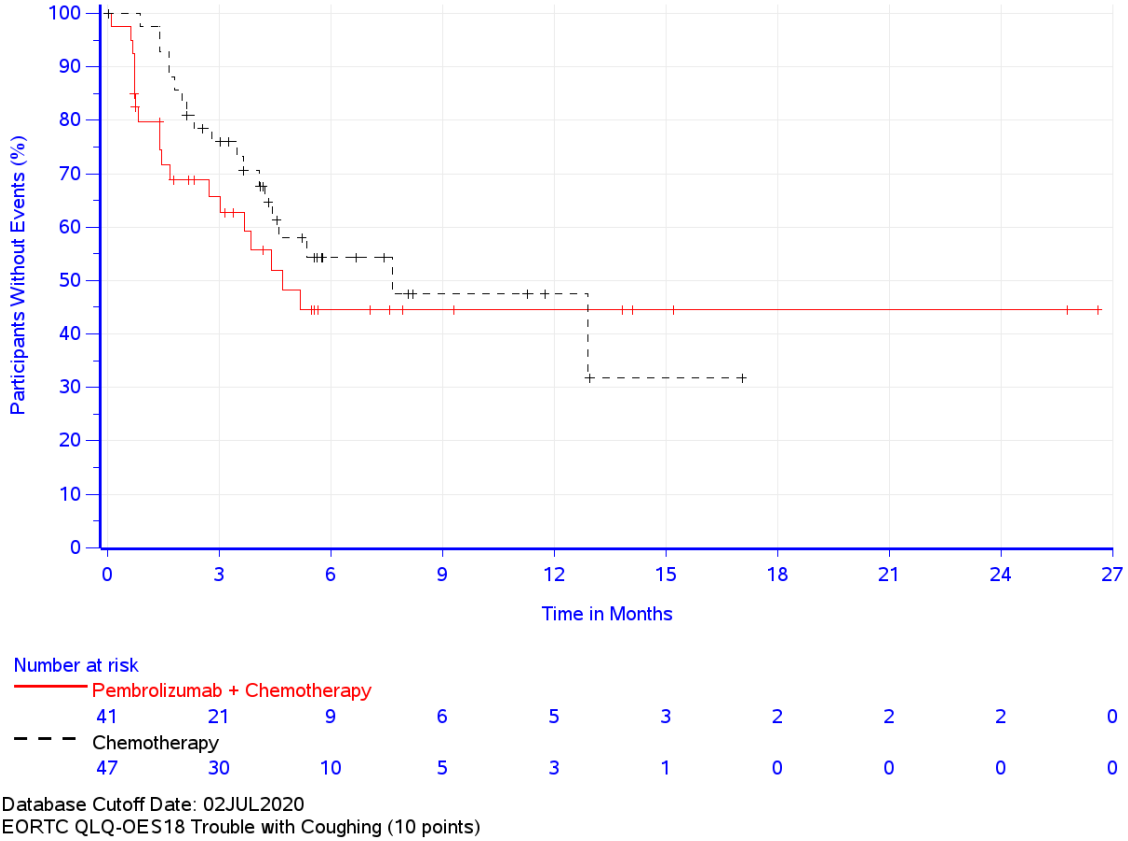


Abbildung 4-70: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

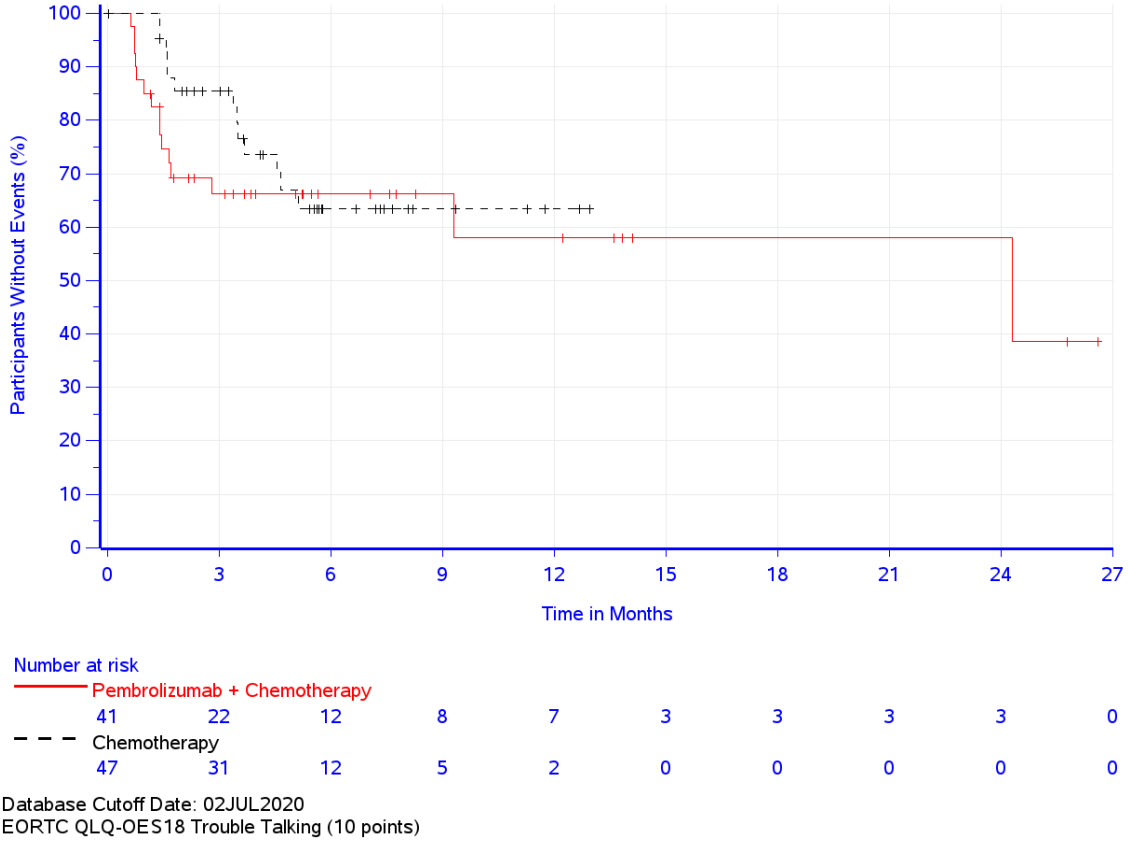


Abbildung 4-71: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Sprechen des EORTC QLQ-OES18 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

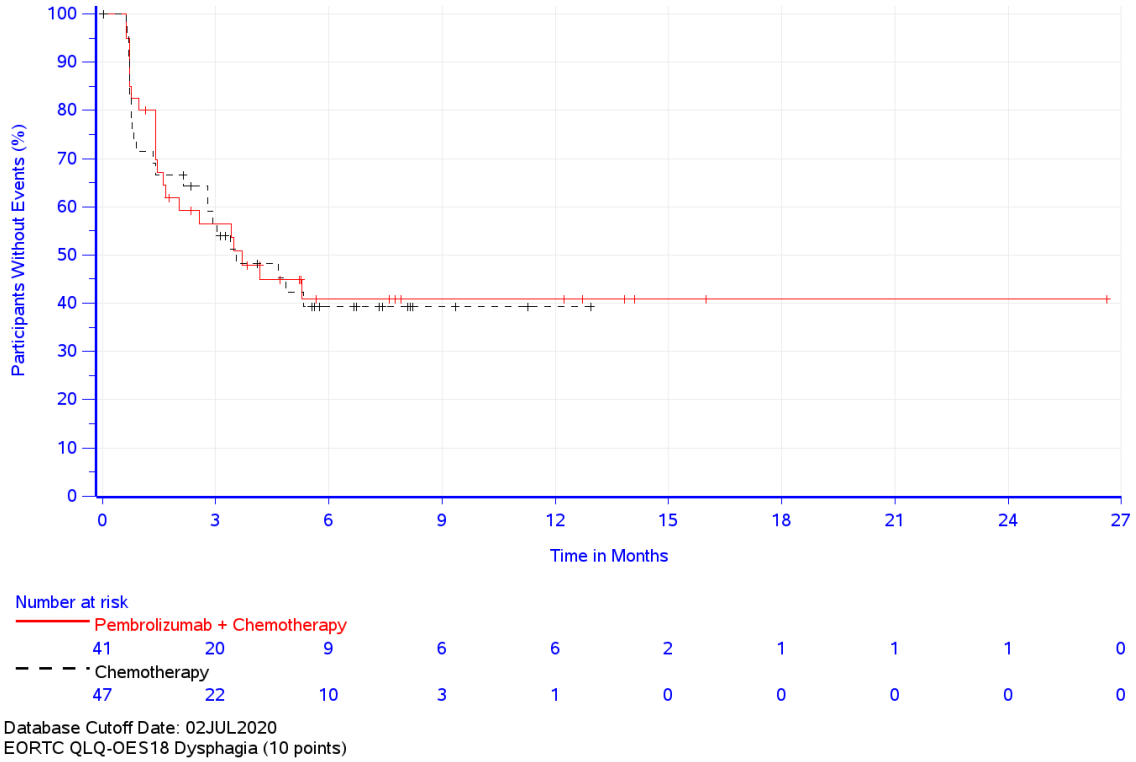


Abbildung 4-72: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Kaplan-Meier-Kurven für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

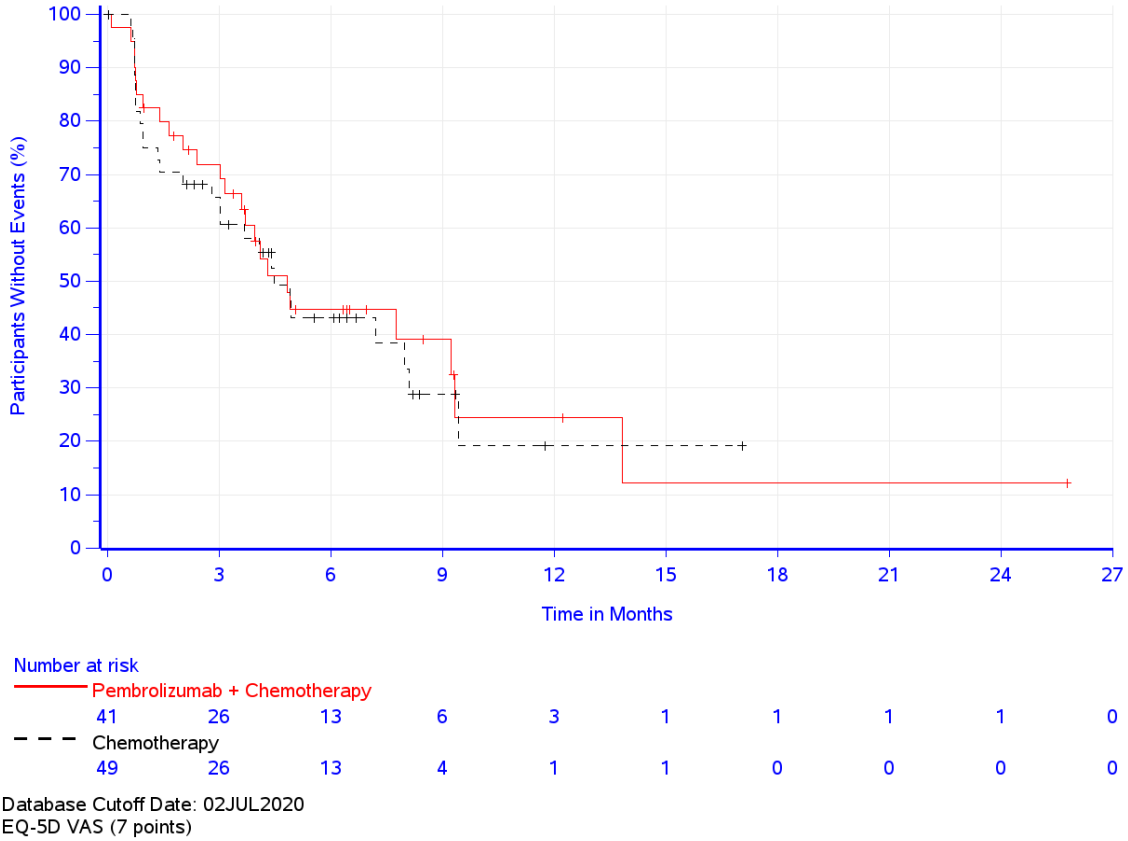


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (7 Punkte) – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

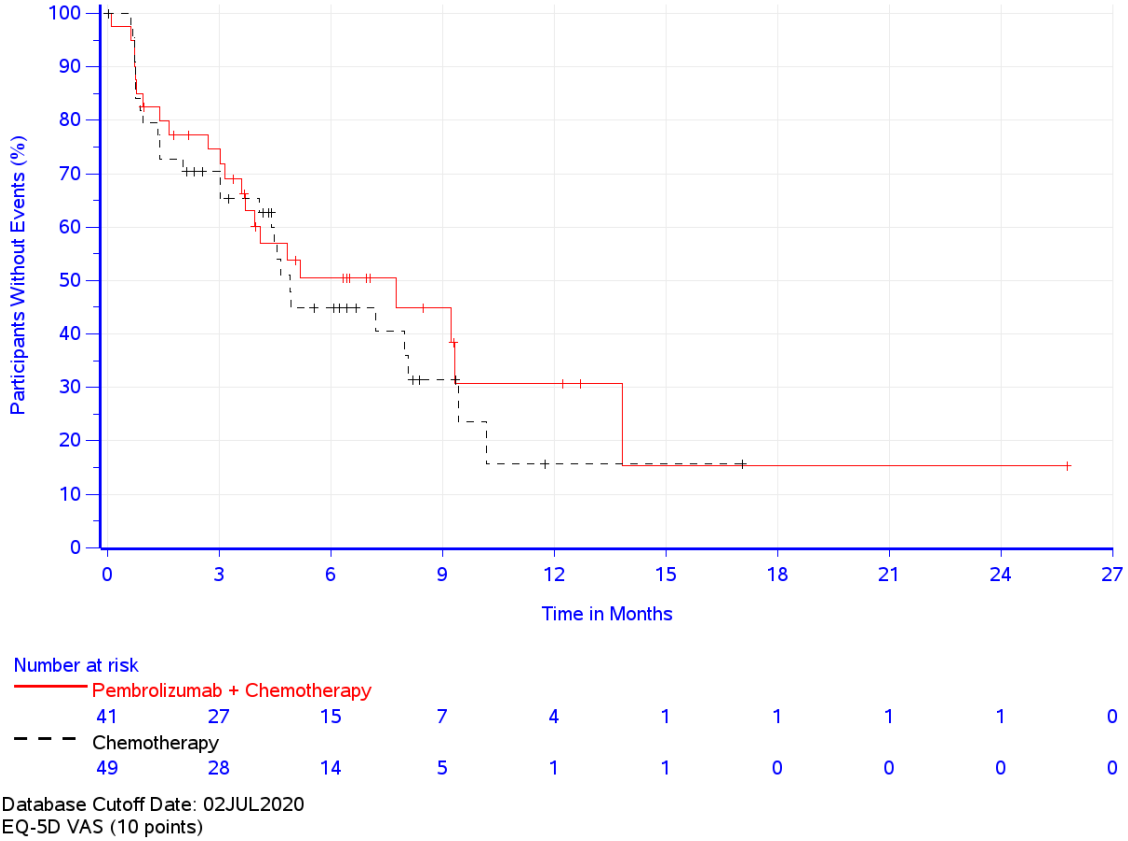


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (10 Punkte) – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 062[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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	28	24 (85,7)	1,4 [1,0; 2,3]	20	15 (75,0)	0,8 [0,7; 3,0]	0,84 [0,44; 1,61]	0,597
Übelkeit und Erbrechen	28	19 (67,9)	1,9 [0,8; 5,3]	20	17 (85,0)	1,4 [0,7; 1,6]	0,56 [0,29; 1,08]	0,085
Schmerzen	28	16 (57,1)	6,5 [2,4; 8,8]	20	12 (60,0)	3,3 [1,5; -]	0,80 [0,38; 1,69]	0,551
Dyspnoe	28	12 (42,9)	8,6 [4,4; -]	20	13 (65,0)	2,6 [0,8; 6,0]	0,43 [0,19; 0,94]	0,035

Studie: KEYNOTE 062[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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]
Schlaflosigkeit	28	11 (39,3)	Nicht erreicht [2,7; -]	20	10 (50,0)	6,0 [0,7; -]	0,64 [0,27; 1,52]	0,315
Appetitverlust	28	18 (64,3)	5,8 [1,4; 10,2]	20	13 (65,0)	3,4 [1,5; 6,0]	0,65 [0,31; 1,37]	0,257
Verstopfung	28	15 (53,6)	3,0 [1,4; -]	20	14 (70,0)	3,2 [1,4; 6,1]	0,76 [0,36; 1,57]	0,454
Diarrhö	28	15 (53,6)	4,4 [1,4; -]	20	9 (45,0)	Nicht erreicht [0,7; -]	1,04 [0,45; 2,38]	0,924
EORTC QLQ-STO22 Symptomskalen (10 Punkte)								
Dysphagie	27	12 (44,4)	8,6 [4,4; -]	20	13 (65,0)	1,9 [0,8; 10,4]	0,44 [0,20; 0,97]	0,042
Schmerzen	27	11 (40,7)	9,7 [6,7; -]	20	12 (60,0)	3,4 [1,6; -]	0,55 [0,24; 1,25]	0,153
Reflux	27	14 (51,9)	8,3 [2,1; -]	20	15 (75,0)	1,9 [1,5; 7,1]	0,49 [0,23; 1,03]	0,061
Einschränkungen beim Essen	27	14 (51,9)	8,3 [3,5; -]	20	13 (65,0)	2,6 [1,6; 4,4]	0,50 [0,23; 1,09]	0,081
Angst	27	16 (59,3)	2,1 [1,4; -]	20	11 (55,0)	3,3 [0,9; -]	1,02 [0,47; 2,21]	0,964
Mundtrockenheit	27	17 (63,0)	2,1 [1,4; 8,8]	20	11 (55,0)	3,3 [0,9; -]	1,06 [0,49; 2,26]	0,890
Geschmacksstörungen	27	24 (88,9)	1,8 [1,2; 2,3]	20	12 (60,0)	1,5 [0,7; -]	1,41 [0,70; 2,84]	0,330
Körperbild	27	15 (55,6)	2,0 [1,4; -]	20	9 (45,0)	4,9 [0,8; -]	1,27 [0,55; 2,90]	0,576
Haarausfall[h]	27	11 (40,7)	Nicht erreicht [1,4; -]	20	3 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	3,45 [0,96; 12,39]	0,058
EQ-5D (7 Punkte)								
VAS	29	21 (72,4)	2,3 [1,0; 8,3]	20	14 (70,0)	2,8 [0,8; 6,1]	1,02 [0,51; 2,00]	0,966
EQ-5D (10 Punkte)								
VAS	29	21 (72,4)	2,4 [1,4; 8,3]	20	11 (55,0)	3,0 [1,9; -]	1,38 [0,66; 2,87]	0,387

a: Datenschnitt: 26. März 2019

b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10, Patienten mit Werten zu Baseline

d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22, und bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 7 / 10 Punkte gegenüber Baseline für die EQ-5D VAS.

e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

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: Bei Patienten ohne Haarausfall wurde die Frage "Nur bei Haarausfall ausfüllen: Hat Sie der Haarausfall belastet?" imputiert

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; VAS: Visuelle Analogskala

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik der Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in der Symptomskala Dyspnoe (HR [95 %-KI]: 0,43 [0,19; 0,94]; p = 0,035) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin. (Tabelle 4-55, Abbildung 4-78). Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lässt sich in der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-STO22 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,20; 0,97]; p = 0,042) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin feststellen Tabelle 4-55, Abbildung 4-83). Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-STO22 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung bei der VAS des EQ-5D bei der Auswertung zur Verschlechterung sowohl um 7 Punkte als auch um 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-55).

Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

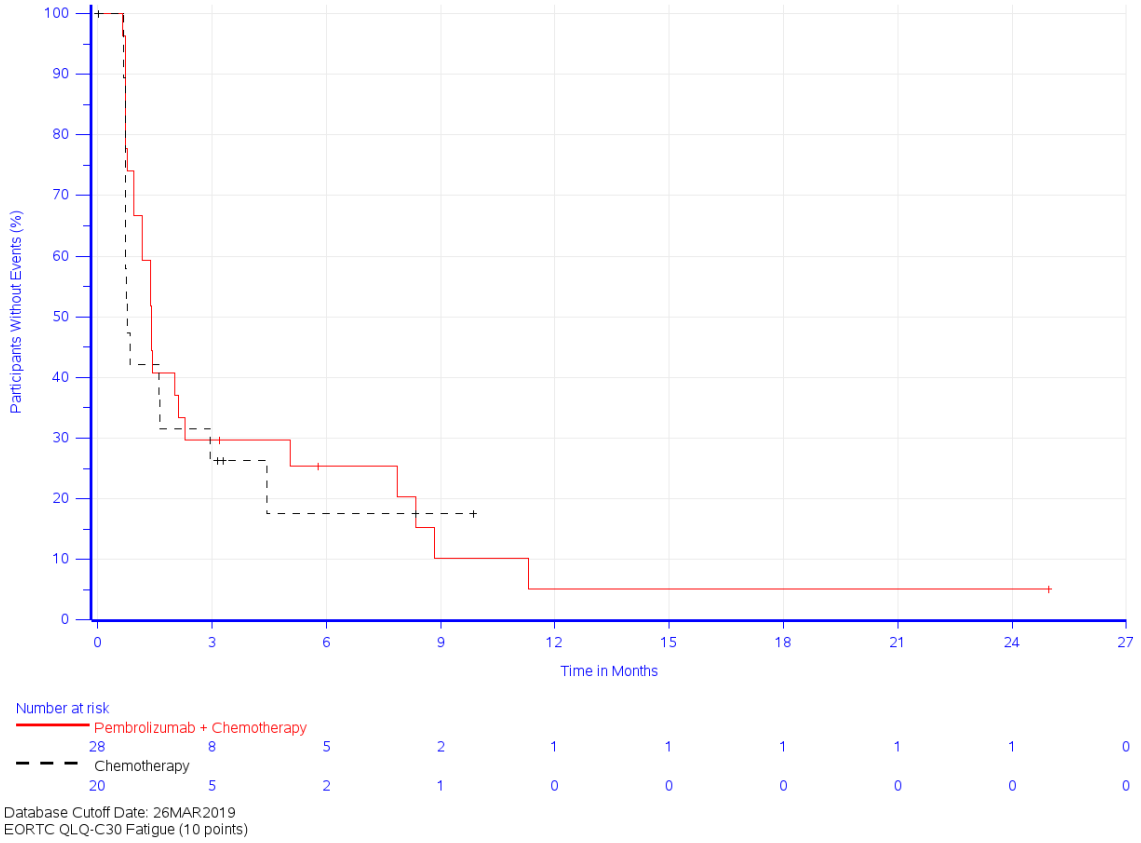


Abbildung 4-75: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

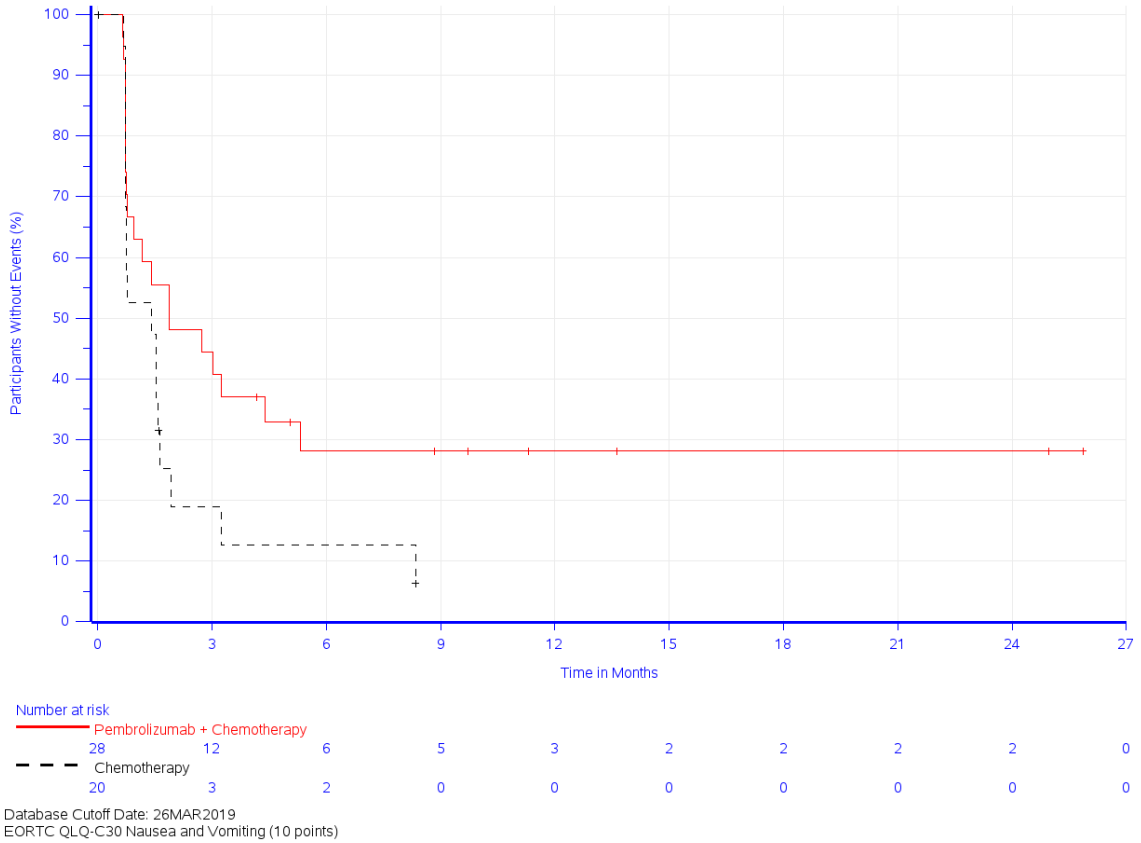


Abbildung 4-76: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

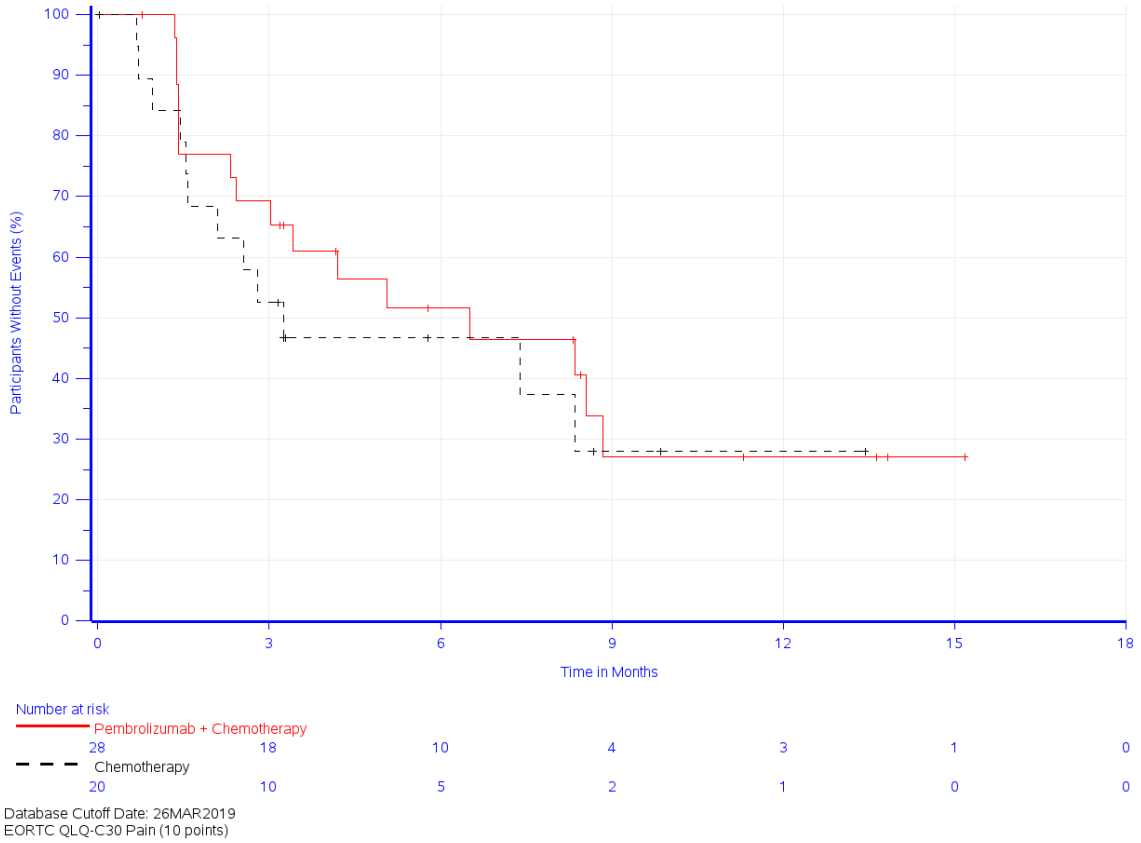


Abbildung 4-77: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

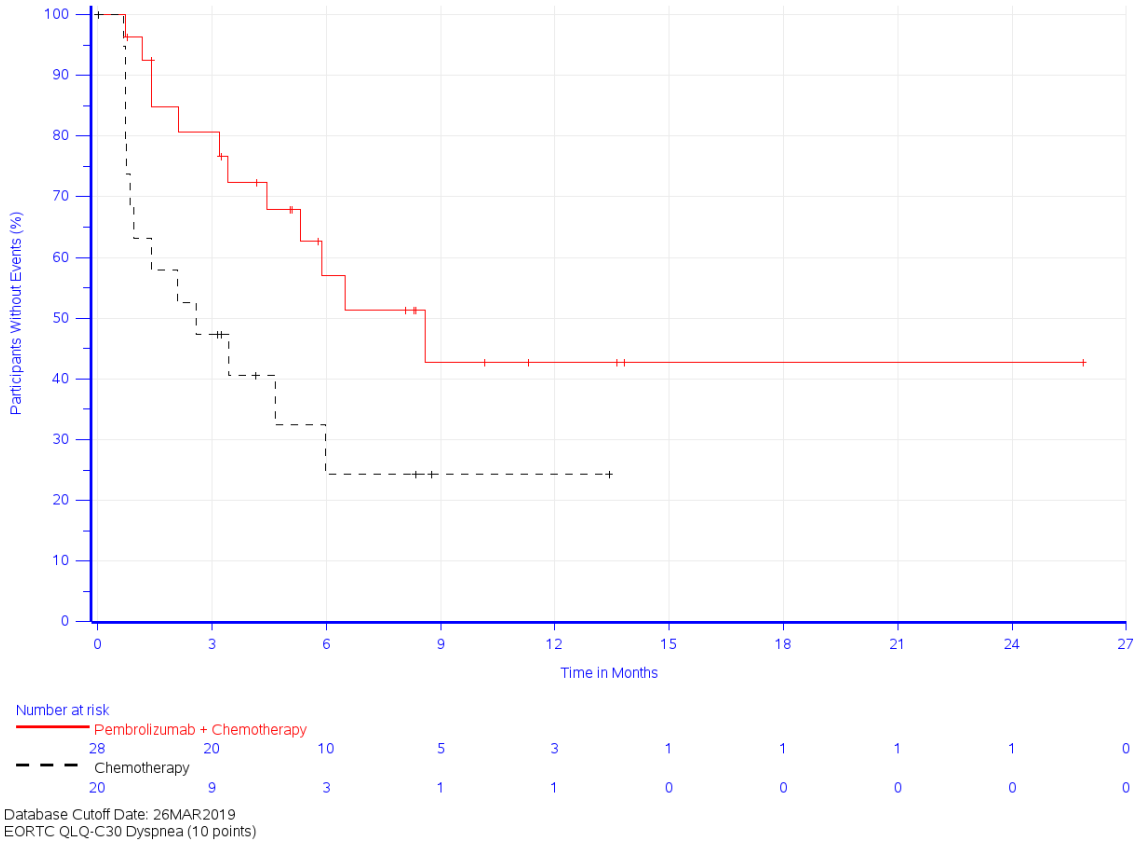


Abbildung 4-78: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

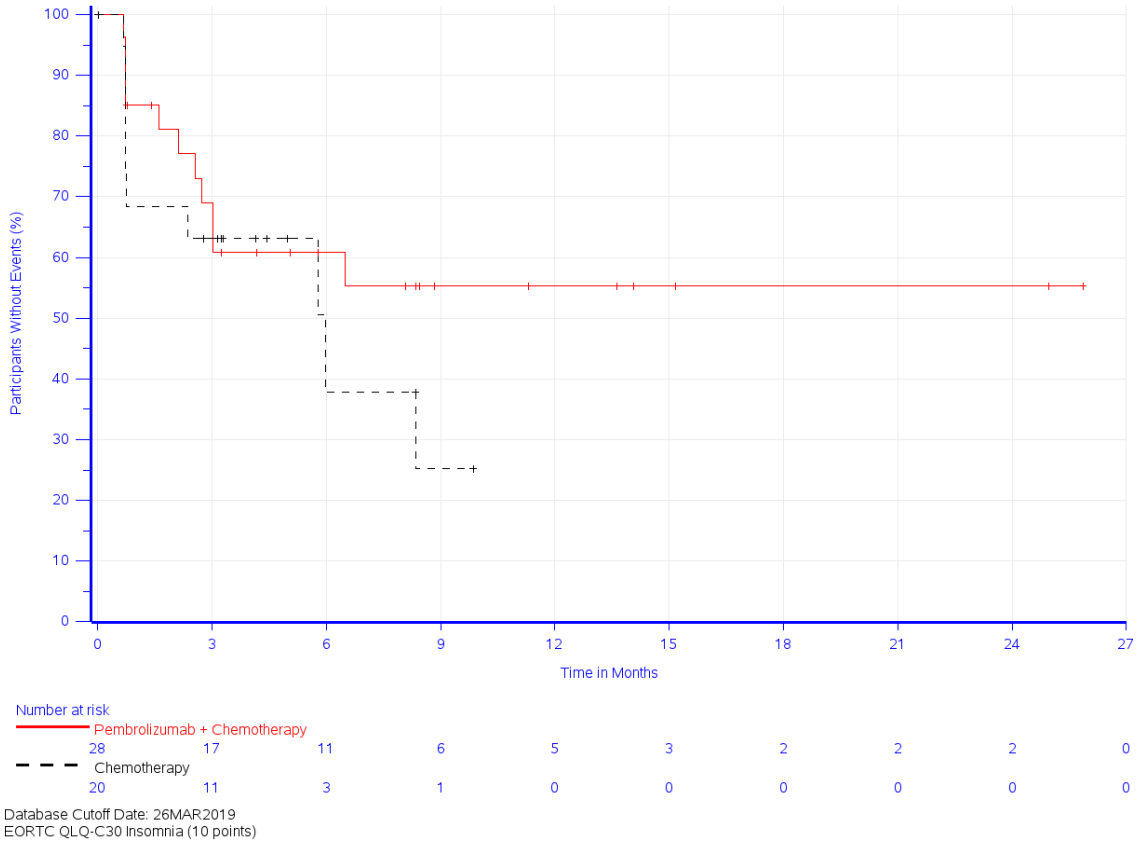


Abbildung 4-79: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

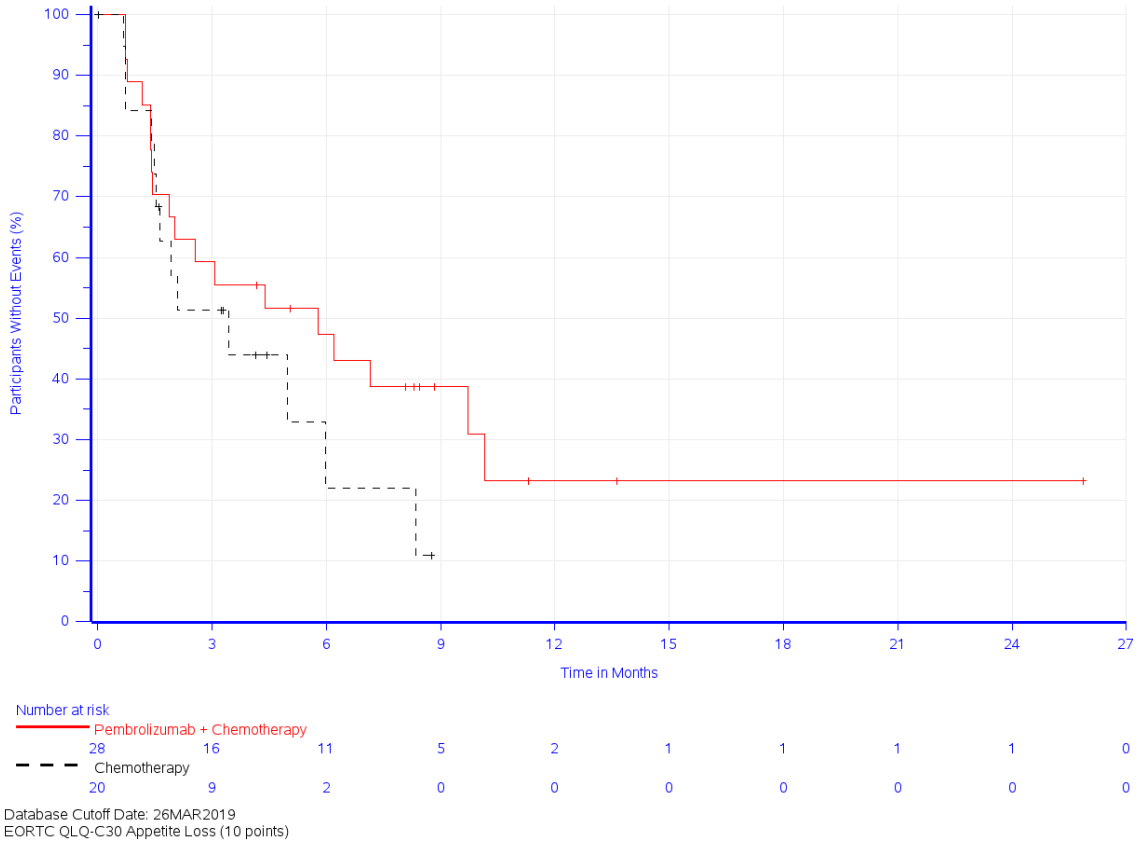


Abbildung 4-80: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

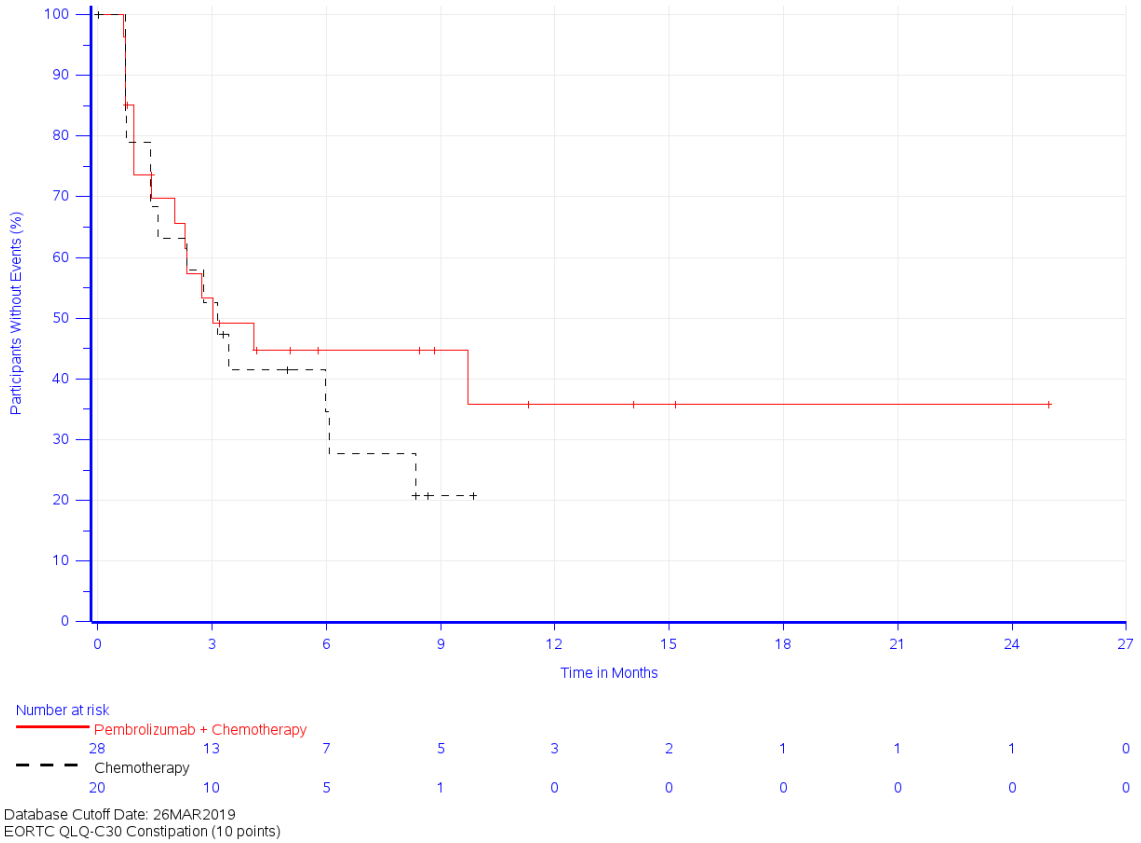


Abbildung 4-81: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

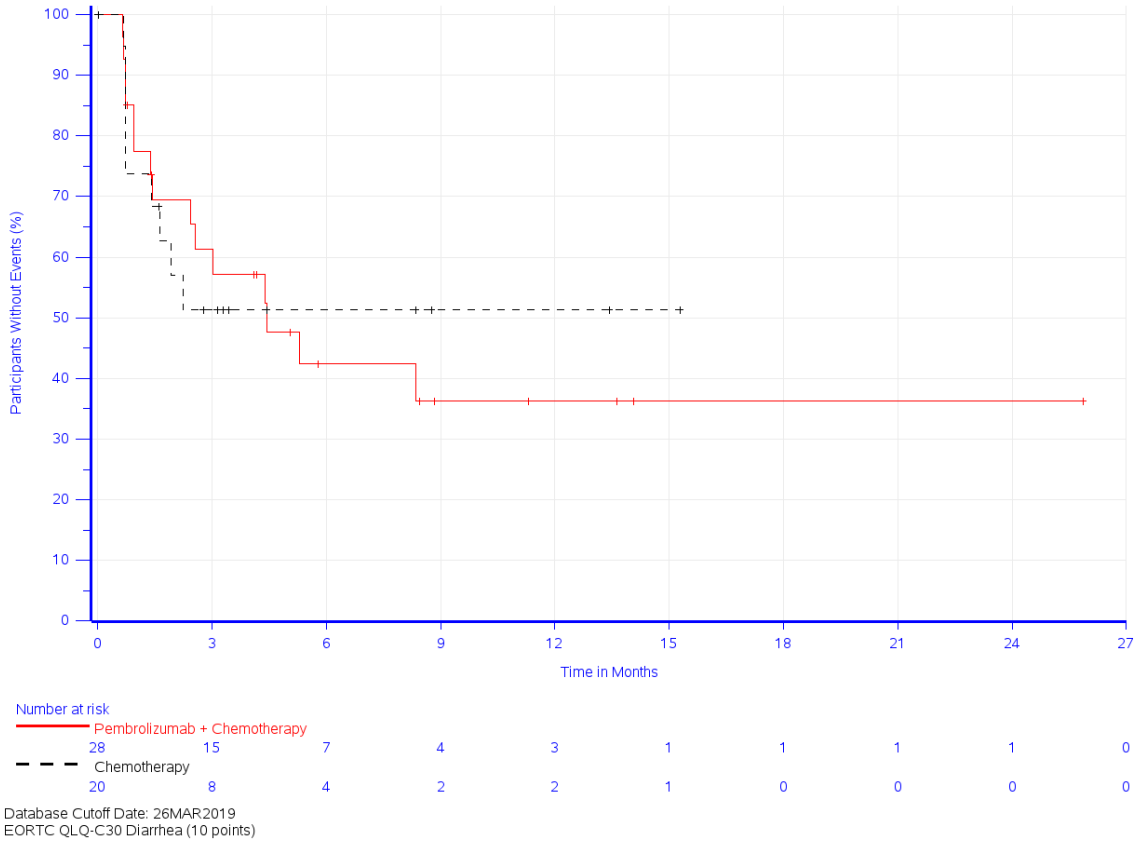


Abbildung 4-82: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskalen des EORTC QLQ-STO22 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

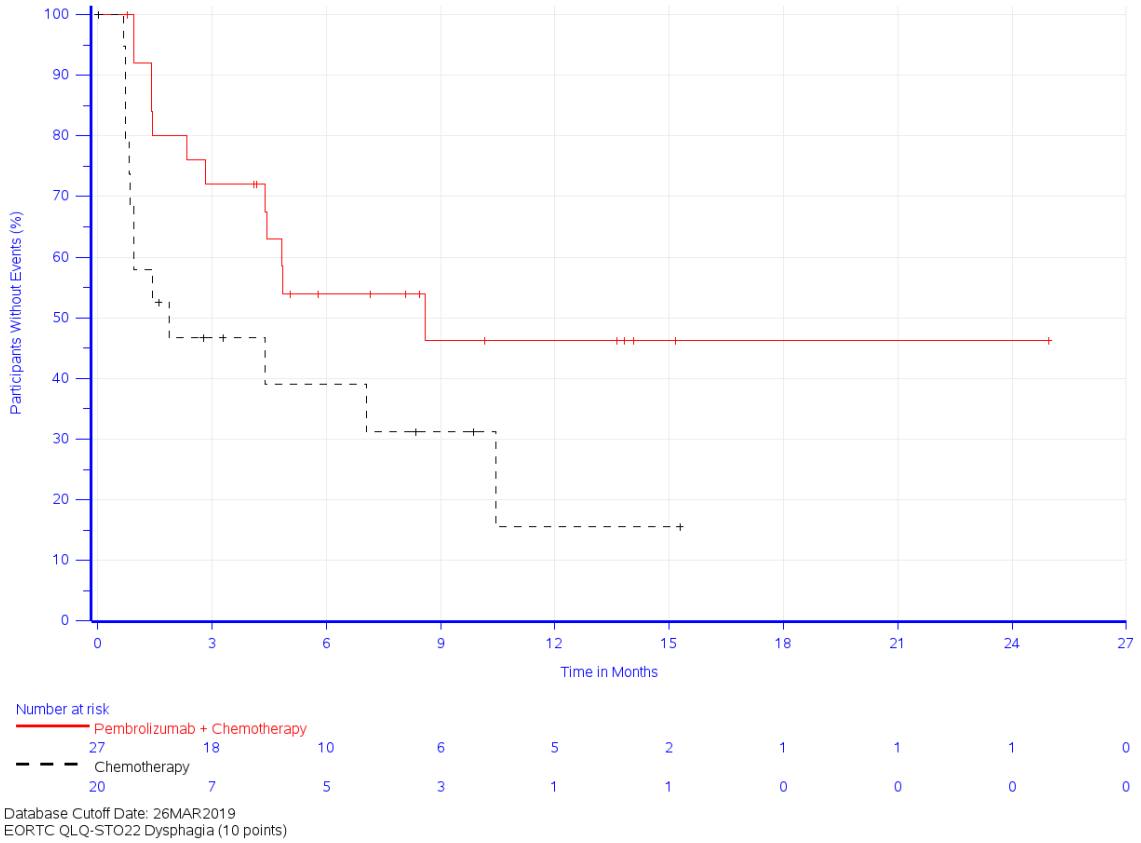


Abbildung 4-83: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-STO22 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

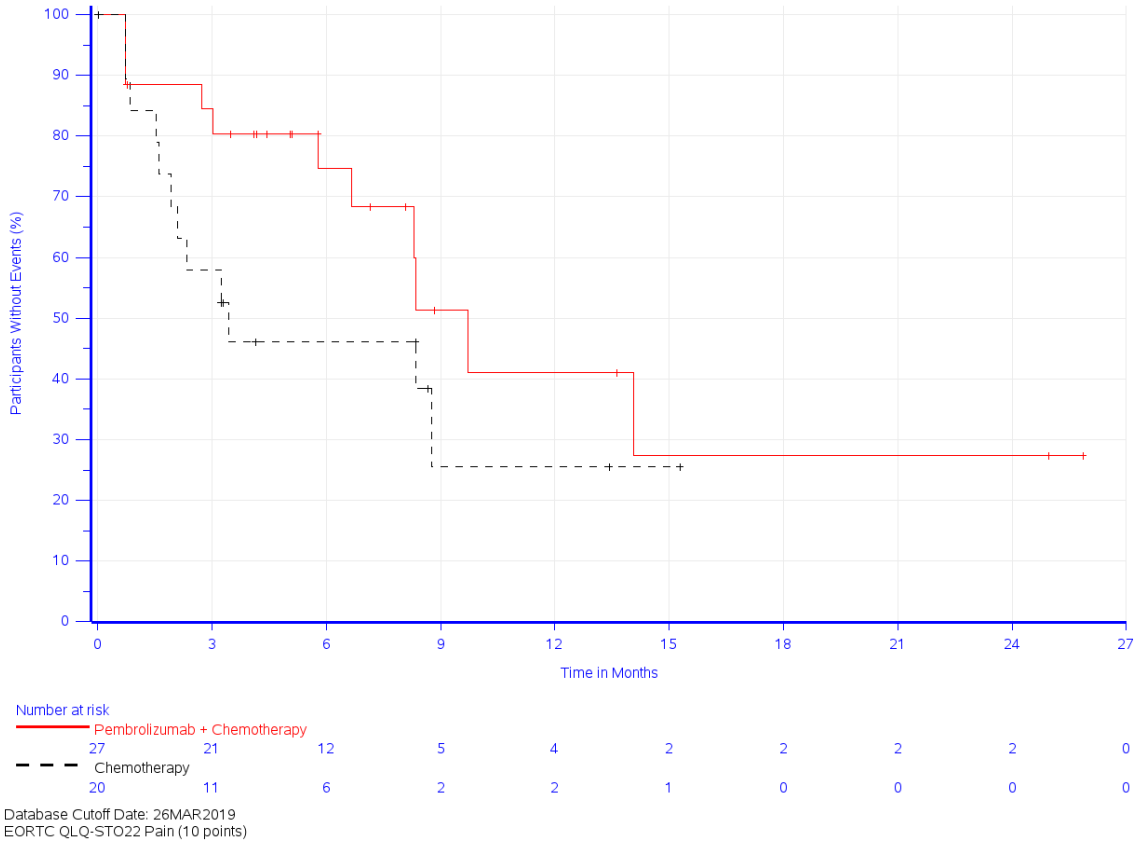


Abbildung 4-84: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-OES18 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

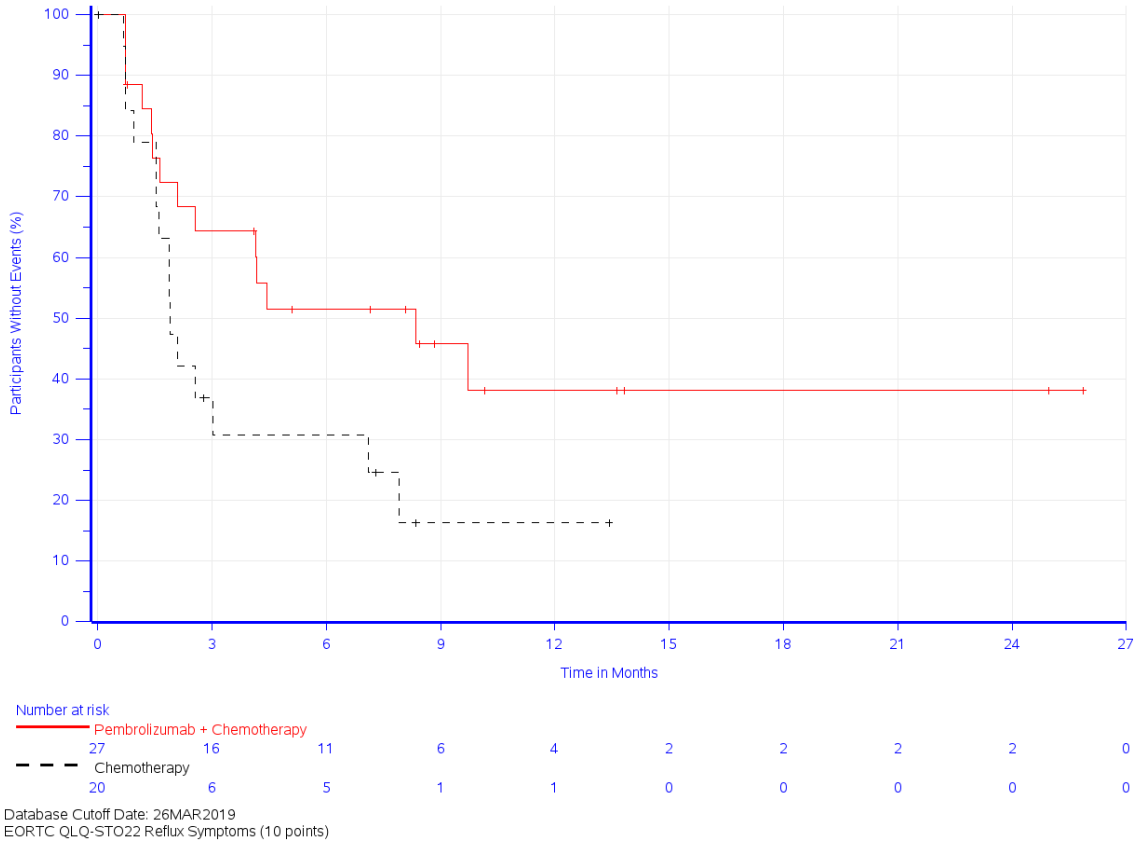


Abbildung 4-85: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

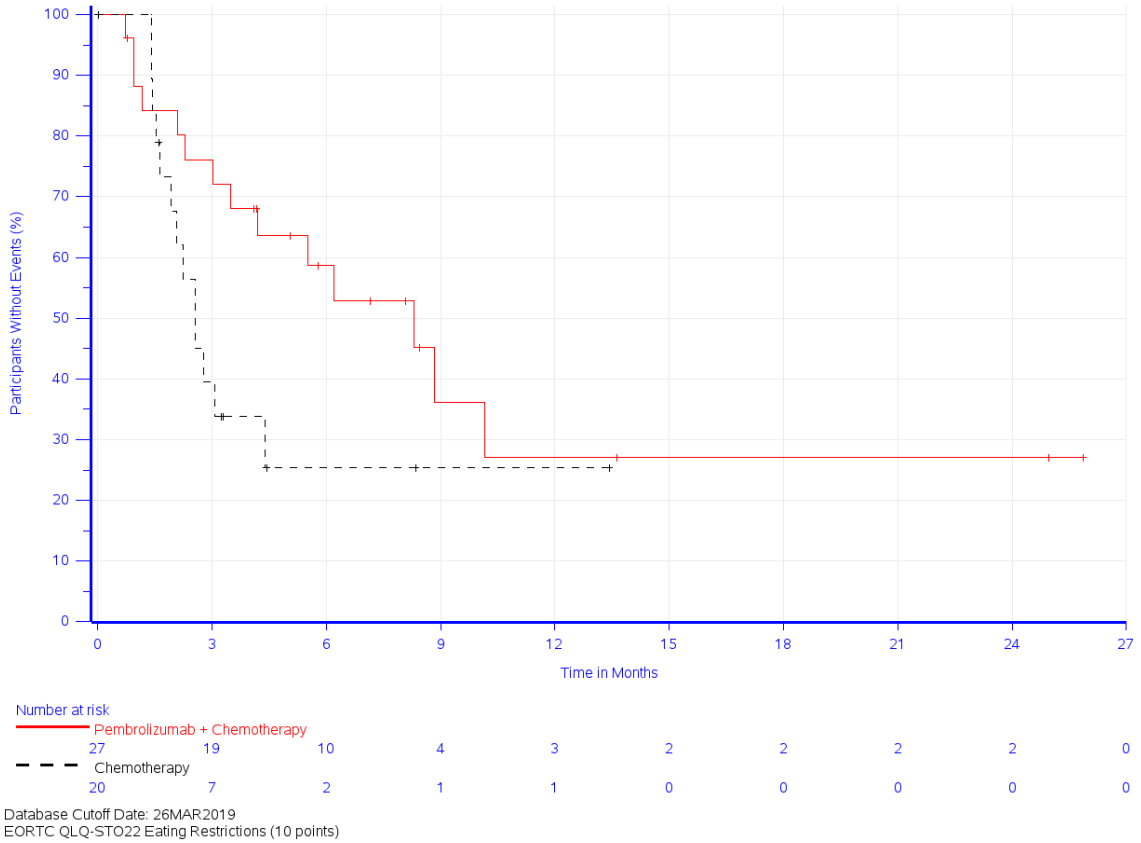


Abbildung 4-86: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Einschränkungen beim Essen des EORTC QLQ-STO22 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

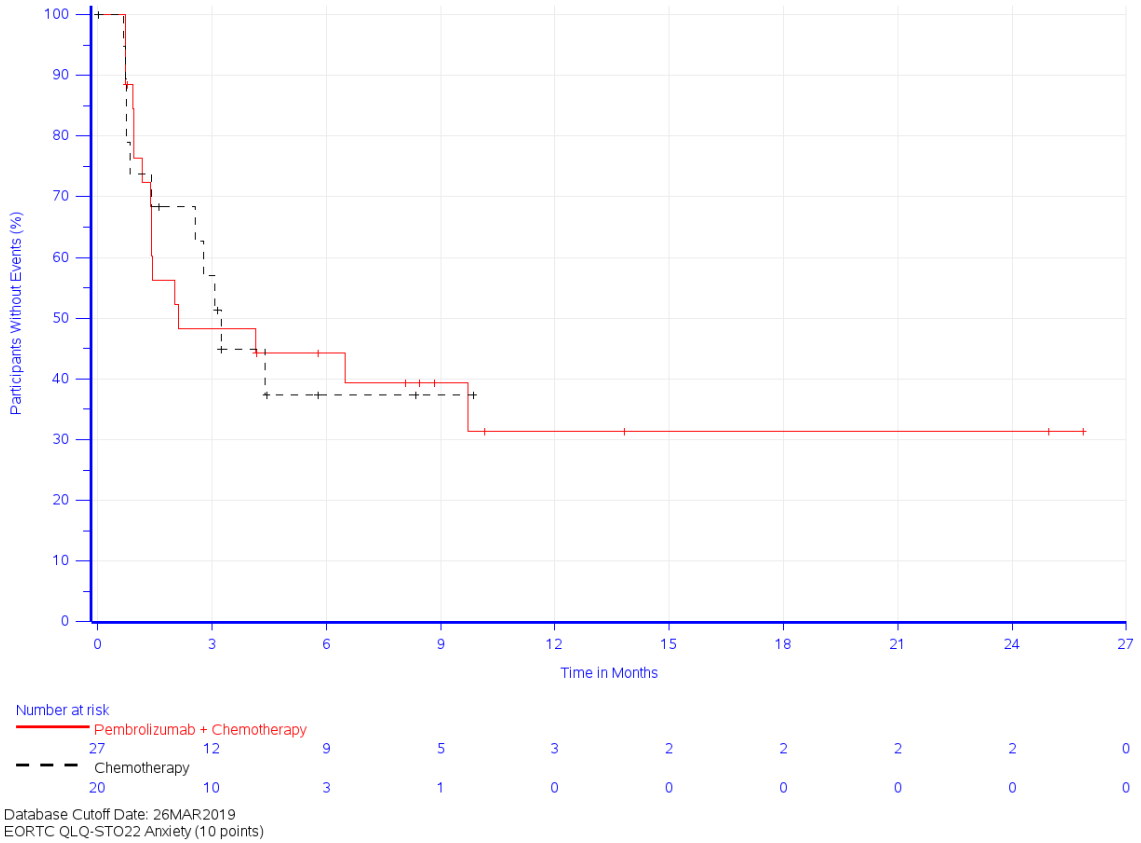


Abbildung 4-87: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Angst des EORTC QLQ-STO22 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

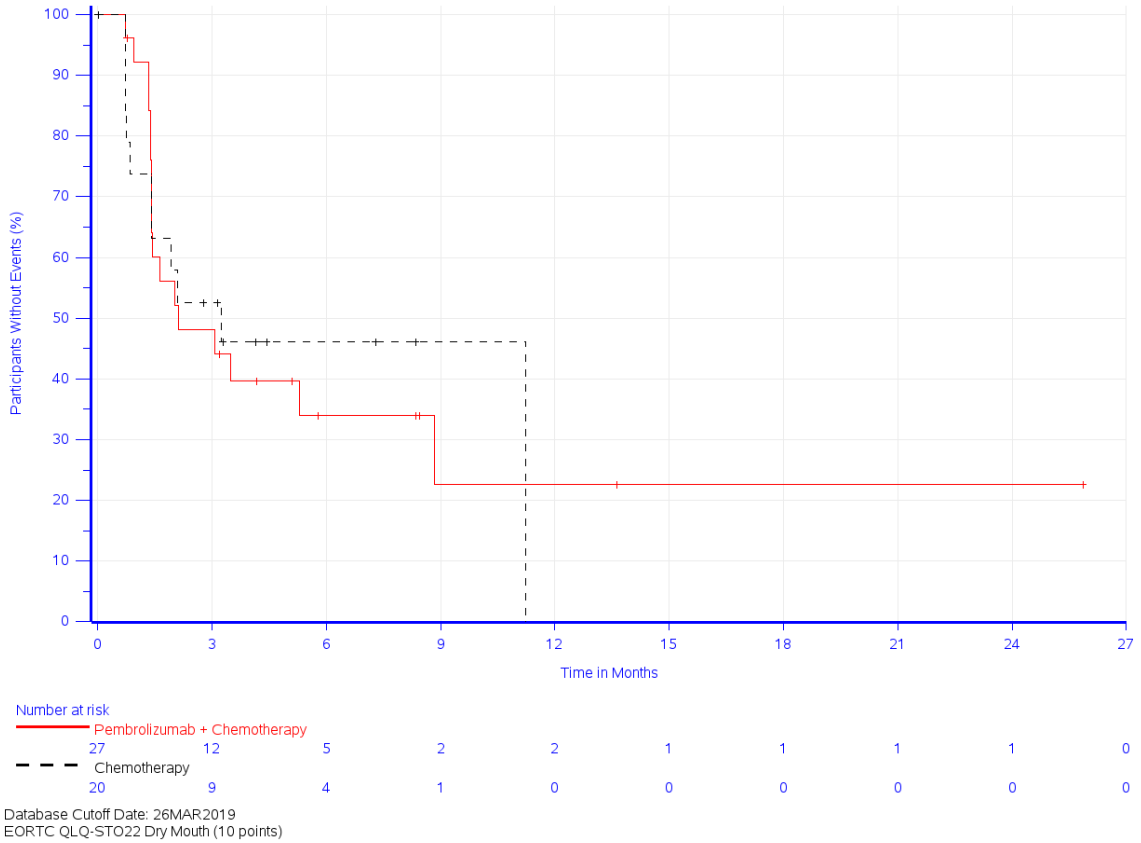


Abbildung 4-88: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-STO22 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

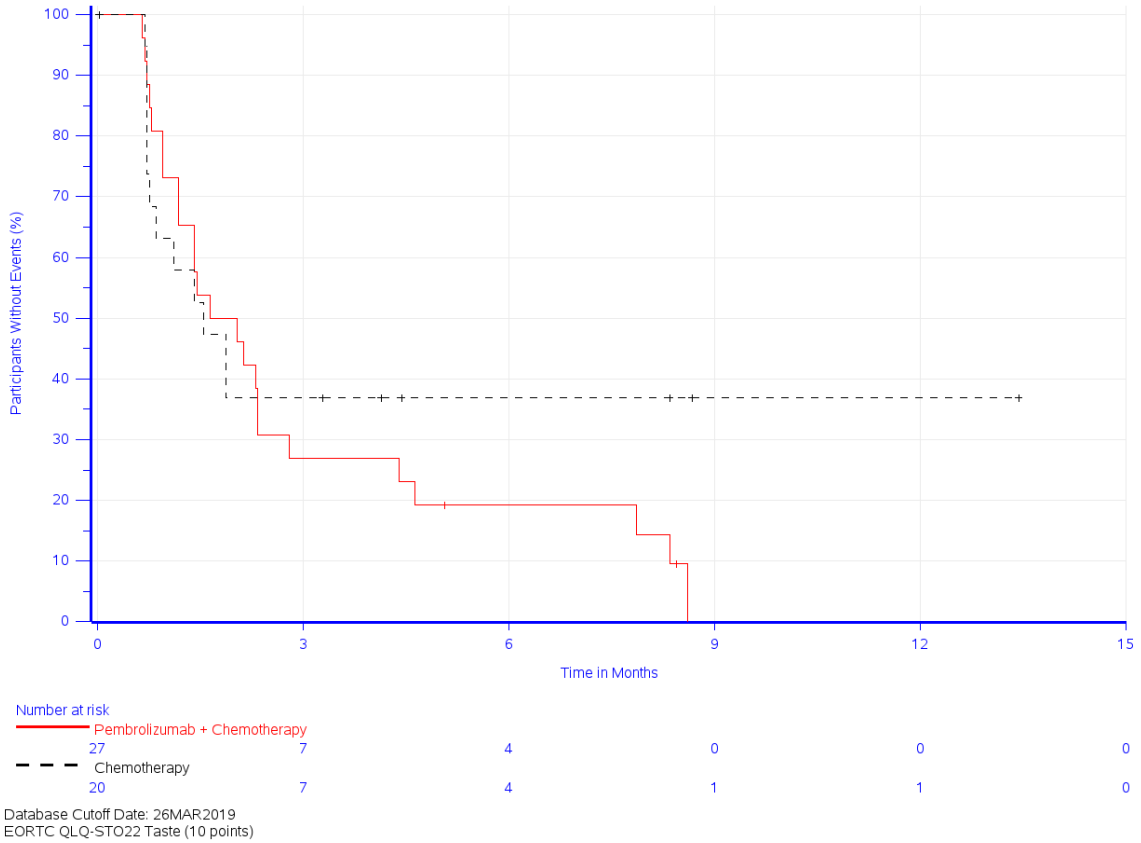


Abbildung 4-89: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-STO22 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

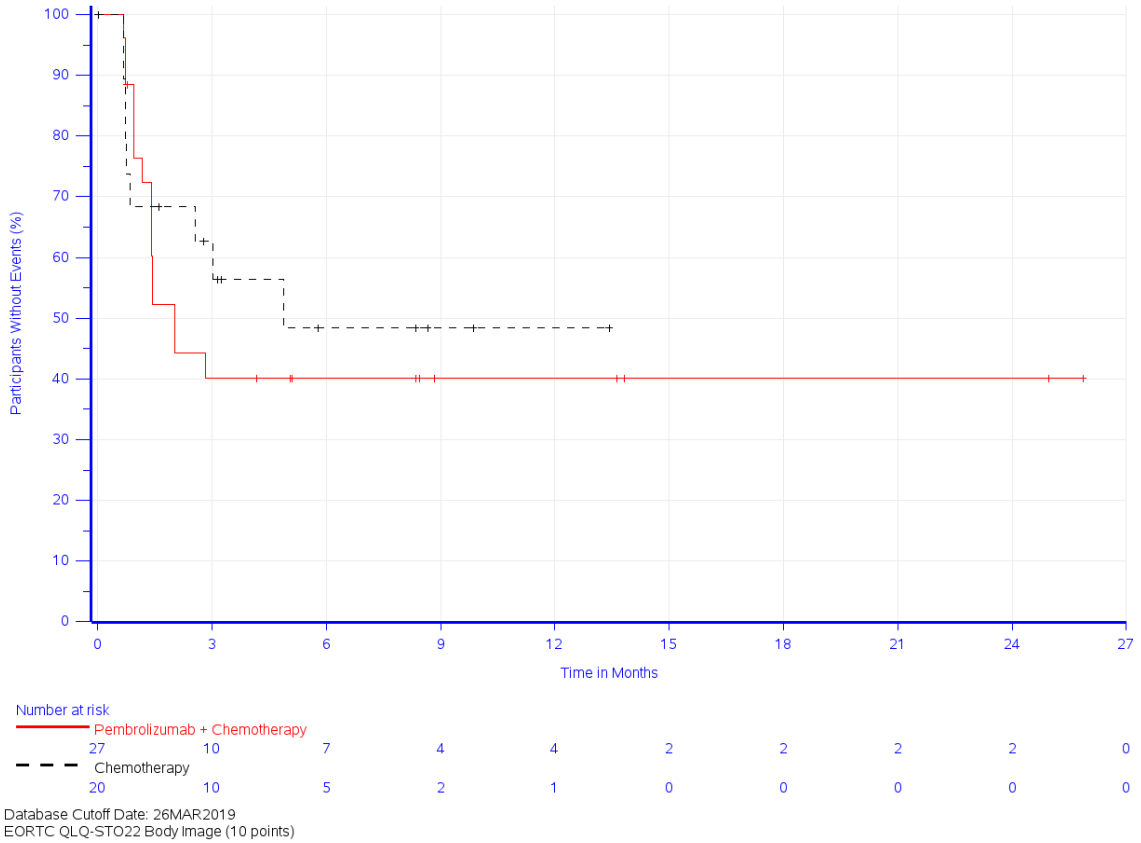


Abbildung 4-90: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-STO22 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

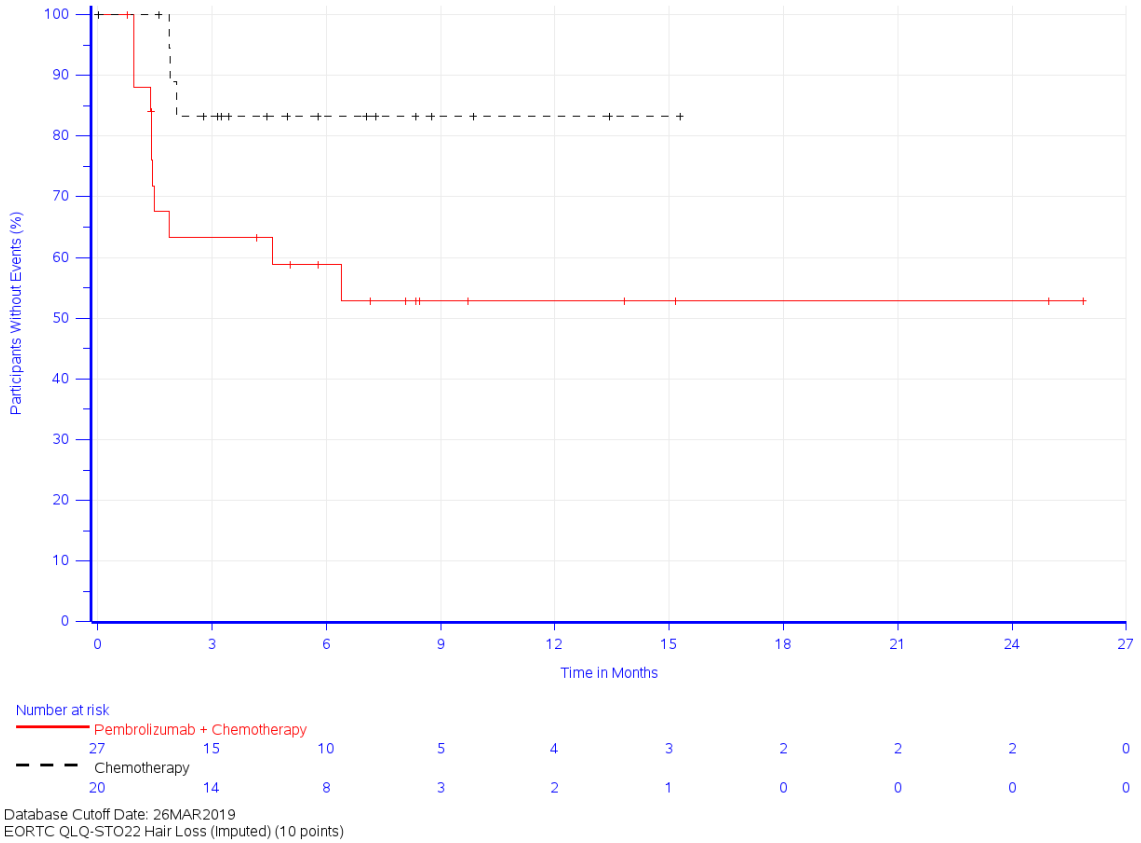


Abbildung 4-91: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-STO22 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Kaplan-Meier-Kurven für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

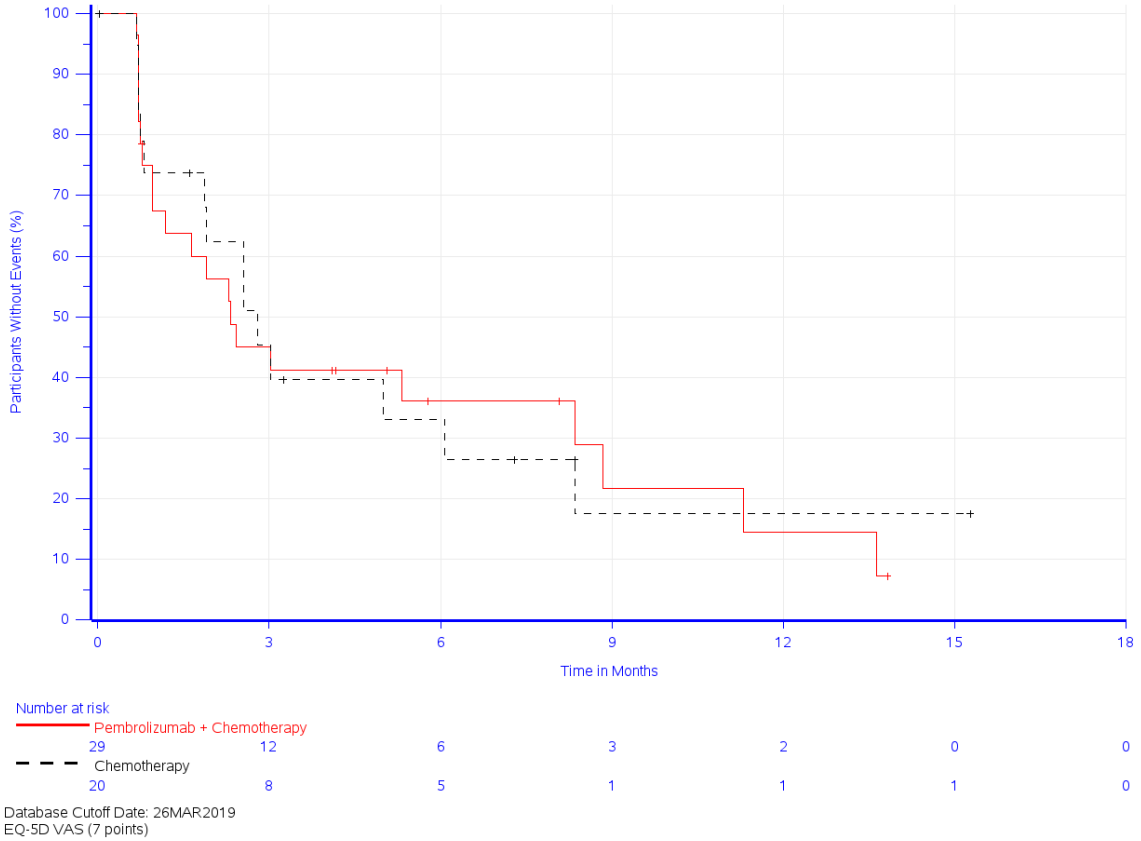


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (7 Punkte) – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

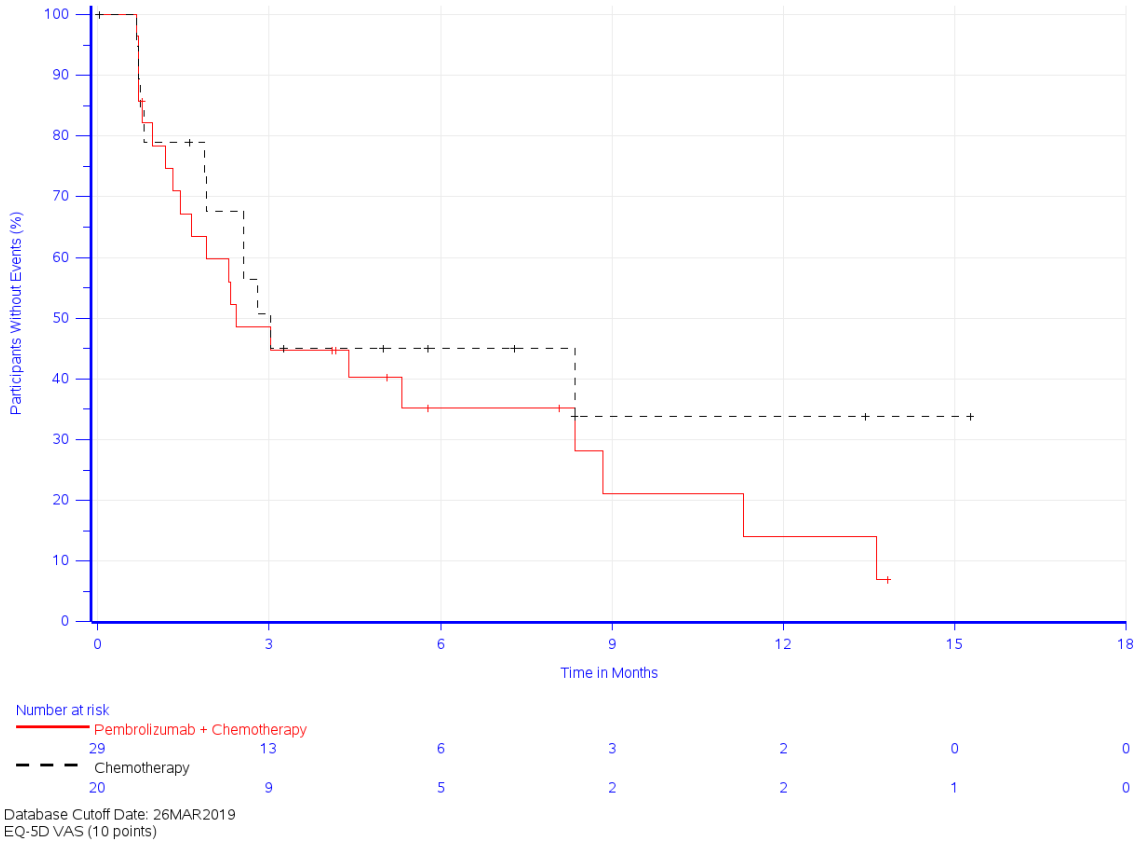


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (10 Punkte) – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Auswertung über den Studienverlauf

Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30

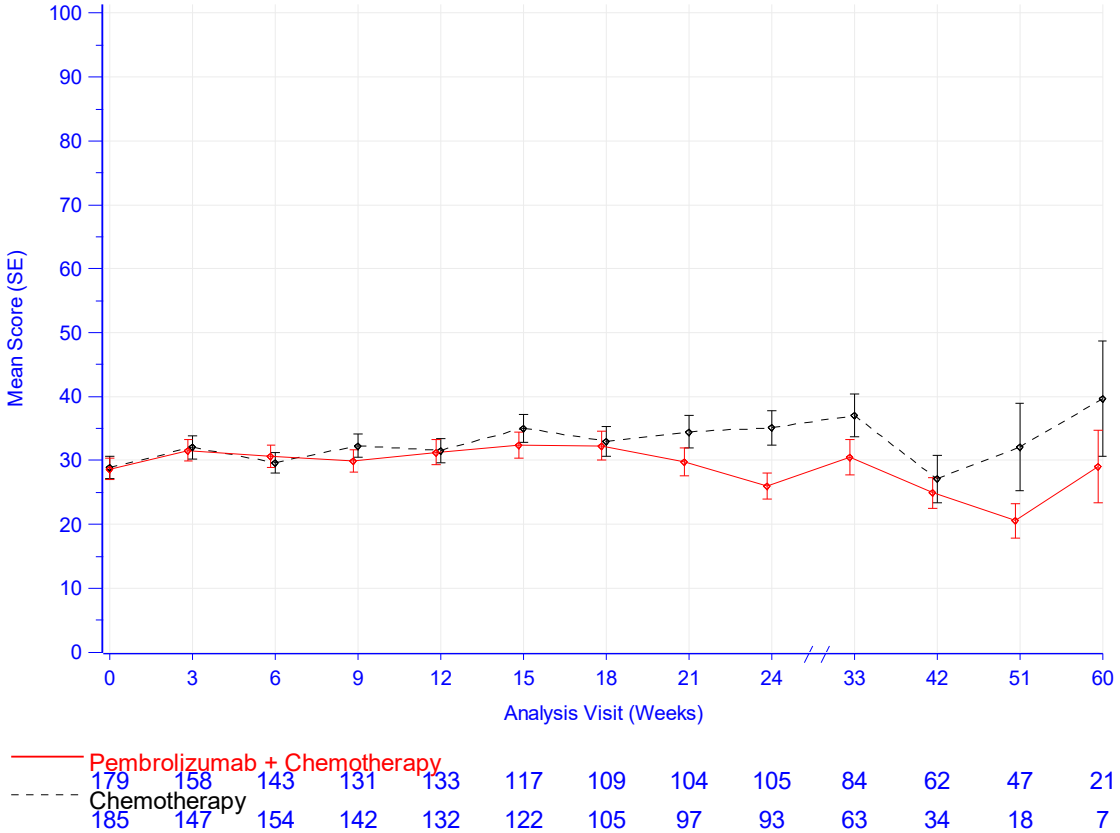
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Tabelle 4-56: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 192
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	179 28,7 (22,8) 33,3 (11,1; 33,3) 0; 100	185 28,9 (23,8) 22,2 (11,1; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	158 31,6 (21,5) 33,3 (11,1; 44,4) 0; 100	147 32 (22) 33,3 (22,2; 44,4) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	143 30,7 (21,2) 33,3 (11,1; 33,3) 0; 100	154 29,7 (19,5) 33,3 (11,1; 33,3) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	131 29,9 (20,5) 33,3 (11,1; 44,4) 0; 88,9	142 32,3 (21,5) 33,3 (22,2; 44,4) 0; 88,9
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	133 31,2 (22,5) 33,3 (11,1; 44,4) 0; 100	132 31,6 (21,6) 33,3 (16,7; 44,4) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	117 32,4 (22,1) 33,3 (11,1; 44,4) 0; 100	122 35,1 (24,3) 33,3 (22,2; 55,6) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	109 32,3 (23) 33,3 (11,1; 44,4) 0; 100	105 33 (23,8) 33,3 (22,2; 44,4) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 192
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	104 29,8 (22,2) 33,3 (11,1; 44,4) 0; 100	97 34,5 (25,3) 33,3 (11,1; 44,4) 0; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	105 26 (20,9) 33,3 (11,1; 33,3) 0; 100	93 35,1 (25,8) 33,3 (11,1; 44,4) 0; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	84 30,6 (25,5) 33,3 (11,1; 44,4) 0; 100	63 37 (26,5) 33,3 (11,1; 55,6) 0; 100
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	62 24,9 (19,2) 33,3 (11,1; 33,3) 0; 77,8	34 27,1 (21,6) 33,3 (0; 44,4) 0; 66,7
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	47 20,6 (18,4) 11,1 (0; 33,3) 0; 66,7	18 32,1 (29) 22,2 (11,1; 55,6) 0; 88,9
Woche 60		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	21 29,1 (25,9) 22,2 (11,1; 33,3) 0; 88,9	7 39,7 (23,9) 44,4 (11,1; 55,6) 11,1; 77,8

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-94: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-56 und Abbildung 4-94 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

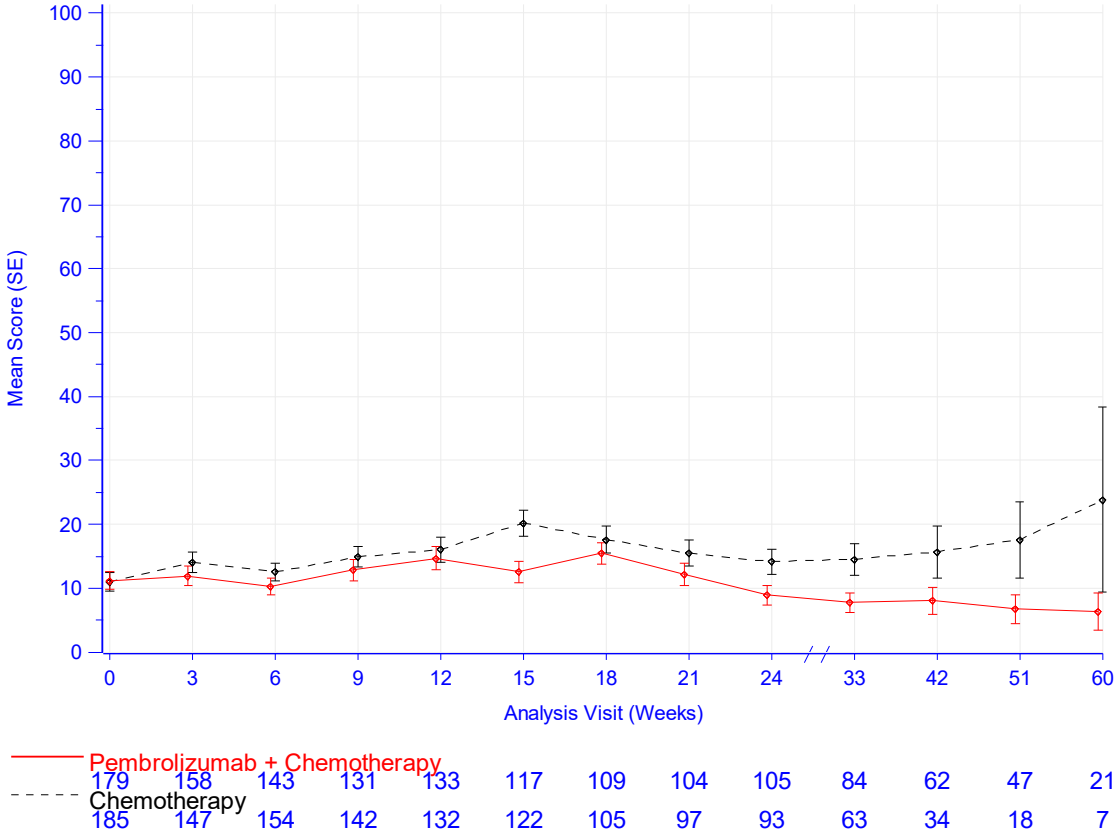
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 4-57: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 192
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	179 11,2 (18,3) 0 (0; 16,7) 0; 100	185 11 (19,6) 0 (0; 16,7) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	158 11,9 (18,7) 0 (0; 16,7) 0; 100	147 14,1 (19,3) 0 (0; 16,7) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	143 10,3 (15,3) 0 (0; 16,7) 0; 66,7	154 12,6 (17,4) 0 (0; 16,7) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	131 12,8 (19,1) 0 (0; 16,7) 0; 100	142 14,9 (19,1) 16,7 (0; 16,7) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	133 14,7 (20,9) 0 (0; 33,3) 0; 100	132 16 (22,3) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	117 12,5 (17,5) 0 (0; 16,7) 0; 100	122 20,2 (22,7) 16,7 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	109 15,4 (17,5) 16,7 (0; 33,3) 0; 66,7	105 17,6 (21) 16,7 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	104 12,2 (17,7) 0 (0; 16,7) 0; 83,3	97 15,5 (20,3) 0 (0; 33,3) 0; 83,3

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 192
Woche 24		
N[d]	105	93
Mittelwert (SD)	8,9 (15,3)	14,2 (18,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 83,3
Woche 33		
N[d]	84	63
Mittelwert (SD)	7,7 (14,5)	14,6 (19,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 83,3
Woche 42		
N[d]	62	34
Mittelwert (SD)	8,1 (16,7)	15,7 (23,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 51		
N[d]	47	18
Mittelwert (SD)	6,7 (15,4)	17,6 (25,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	8,3 (0; 16,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 83,3
Woche 60		
N[d]	21	7
Mittelwert (SD)	6,3 (13,4)	23,8 (38,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 50)
Min, Max	0; 50	0; 100

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-95: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-57 und Abbildung 4-95 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte trennen sich leicht ab Woche 18, bleiben jedoch im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

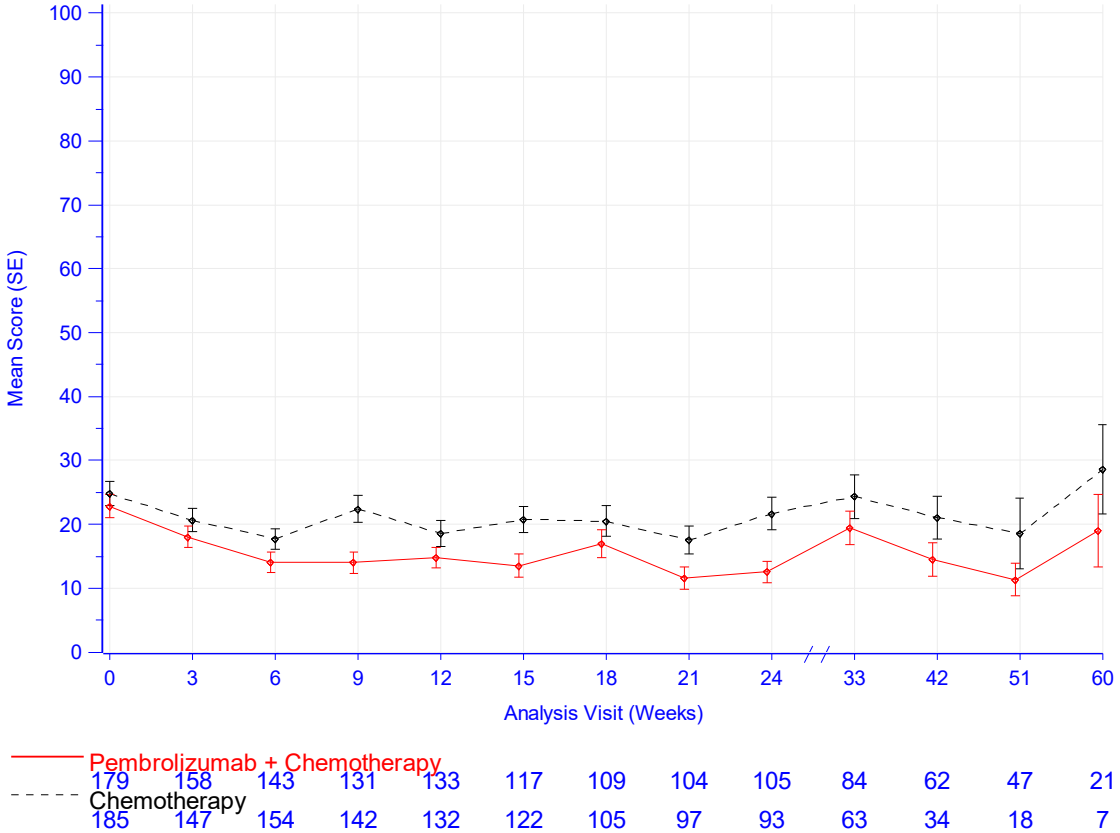
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4-58: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 192
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	179 22,8 (24,6) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	185 24,8 (25,8) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	158 18 (21,2) 16,7 (0; 33,3) 0; 83,3	147 20,6 (22,2) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	143 14,1 (19,3) 0 (0; 33,3) 0; 83,3	154 17,7 (20) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	131 14 (19,3) 0 (0; 33,3) 0; 100	142 22,4 (25,3) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	133 14,8 (18,5) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	132 18,6 (23,5) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	117 13,5 (19,4) 0 (0; 33,3) 0; 83,3	122 20,8 (23,1) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	109 17 (23) 0 (0; 33,3) 0; 100	105 20,5 (24,6) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	104 11,5 (17,5) 0 (0; 16,7) 0; 66,7	97 17,5 (21,6) 0 (0; 33,3) 0; 83,3

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 192
Woche 24		
N[d]	105	93
Mittelwert (SD)	12,5 (17,7)	21,7 (25,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 33		
N[d]	84	63
Mittelwert (SD)	19,4 (23,7)	24,3 (27,1)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 42		
N[d]	62	34
Mittelwert (SD)	14,5 (20,6)	21,1 (19,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 51		
N[d]	47	18
Mittelwert (SD)	11,3 (17,8)	18,5 (23,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	8,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 60		
N[d]	21	7
Mittelwert (SD)	19 (26)	28,6 (18,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (16,7; 50)
Min, Max	0; 83,3	0; 50

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-96: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-58 und Abbildung 4-96 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, zu Woche 3 leicht trennen. Sie verweilen im weiteren Studienverlauf auf einem leichten Niveauunterschied, wobei Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten niedrigere Werte erreichten.

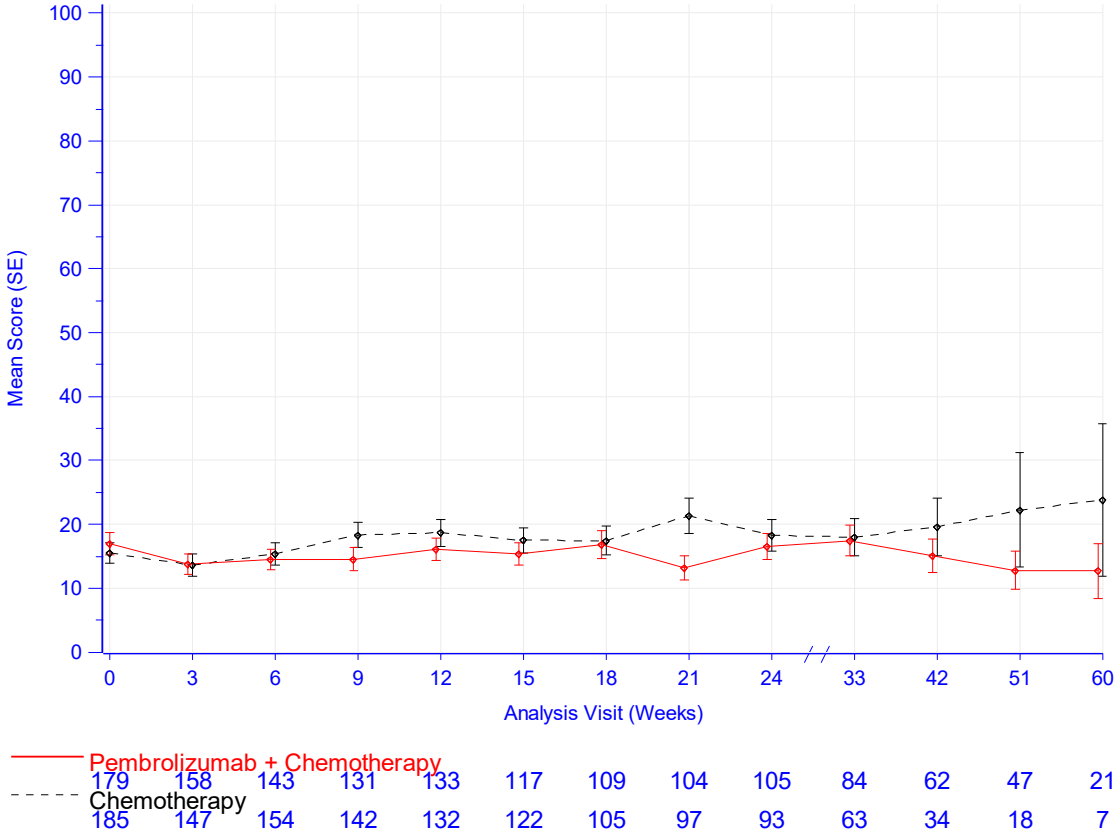
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Dyspnoe

Tabelle 4-59: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 192
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	179 16,9 (22,7) 0 (0; 33,3) 0; 100	185 15,5 (22) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	158 13,7 (20,3) 0 (0; 33,3) 0; 100	147 13,6 (21,3) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	143 14,5 (19,2) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	154 15,4 (22,3) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	131 14,5 (20,7) 0 (0; 33,3) 0; 100	142 18,3 (23,3) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	133 16 (19,9) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	132 18,7 (24,1) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	117 15,4 (18,8) 0 (0; 33,3) 0; 100	122 17,5 (21,9) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	109 16,8 (23) 0 (0; 33,3) 0; 100	105 17,5 (23,6) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	104 13,1 (19,4) 0 (0; 33,3) 0; 100	97 21,3 (26,9) 0 (0; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 192
Woche 24		
N[d]	105	93
Mittelwert (SD)	16,5 (21,2)	18,3 (23,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[d]	84	63
Mittelwert (SD)	17,5 (21,6)	18 (23,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 42		
N[d]	62	34
Mittelwert (SD)	15,1 (20,6)	19,6 (26,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 51		
N[d]	47	18
Mittelwert (SD)	12,8 (20,3)	22,2 (37,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 60		
N[d]	21	7
Mittelwert (SD)	12,7 (19,7)	23,8 (31,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 66,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-97: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-59 und Abbildung 4-97 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, geringfügig unterscheiden. Zu Woche 9 und 21 sieht man eine deutliche Trennung beider Behandlungsarme, wobei Patienten im Interventionsarm eine Verbesserung erfahren. Zum Ende der Studie hin verschlechtern sich die Werte des Kontrollarms leicht, wobei der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen sind.

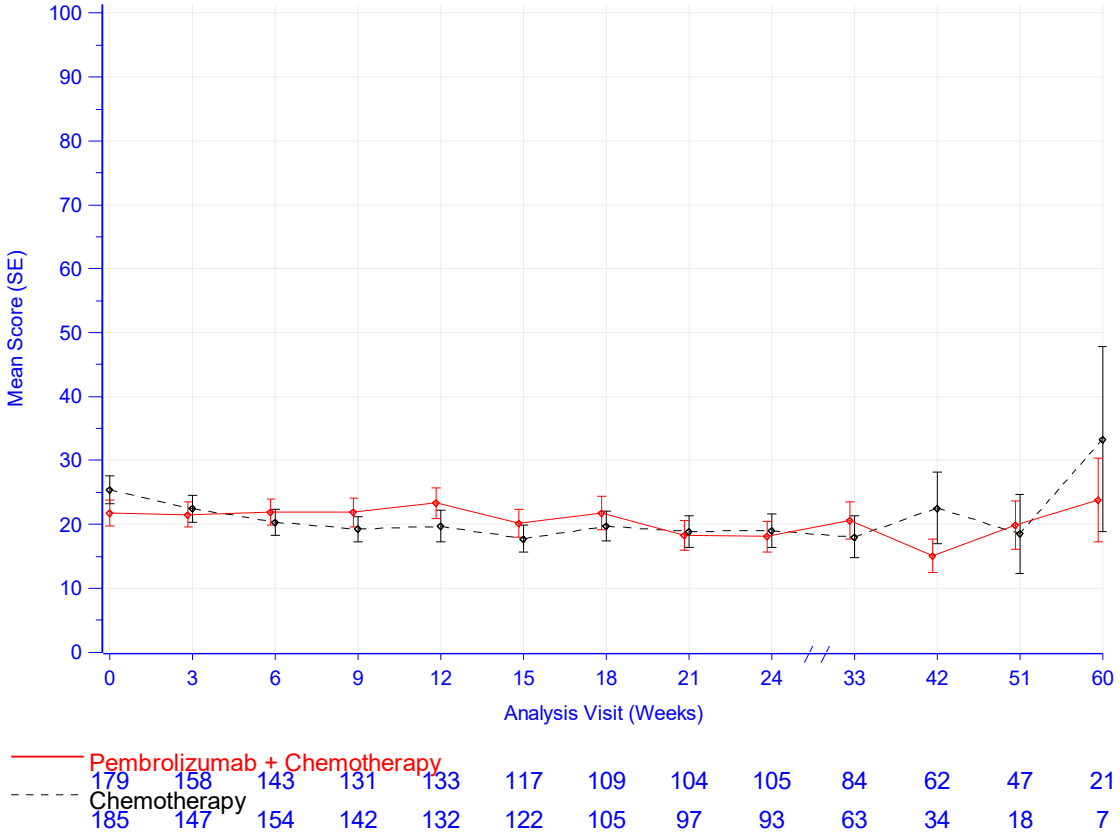
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Tabelle 4-60: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 192
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	179 21,8 (27,9) 0 (0; 33,3) 0; 100	185 25,4 (30,3) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	158 21,5 (25) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	147 22,4 (25) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	143 21,9 (24,7) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	154 20,3 (25,1) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	131 21,9 (26,1) 0 (0; 33,3) 0; 100	142 19,2 (23,6) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	133 23,3 (27,5) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	132 19,7 (28,2) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	117 20,2 (23,6) 0 (0; 33,3) 0; 100	122 17,8 (23,9) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	109 21,7 (27,4) 0 (0; 33,3) 0; 100	105 19,7 (23,9) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	104 18,3 (24,1) 0 (0; 33,3) 0; 100	97 18,9 (24,5) 0 (0; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 192
Woche 24		
N[d]	105	93
Mittelwert (SD)	18,1 (24,5)	19 (24,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[d]	84	63
Mittelwert (SD)	20,6 (26,3)	18 (26)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 42		
N[d]	62	34
Mittelwert (SD)	15,1 (20,6)	22,5 (32,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 51		
N[d]	47	18
Mittelwert (SD)	19,9 (25,7)	18,5 (26,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 60		
N[d]	21	7
Mittelwert (SD)	23,8 (30,1)	33,3 (38,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-98: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-60 und Abbildung 4-98 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

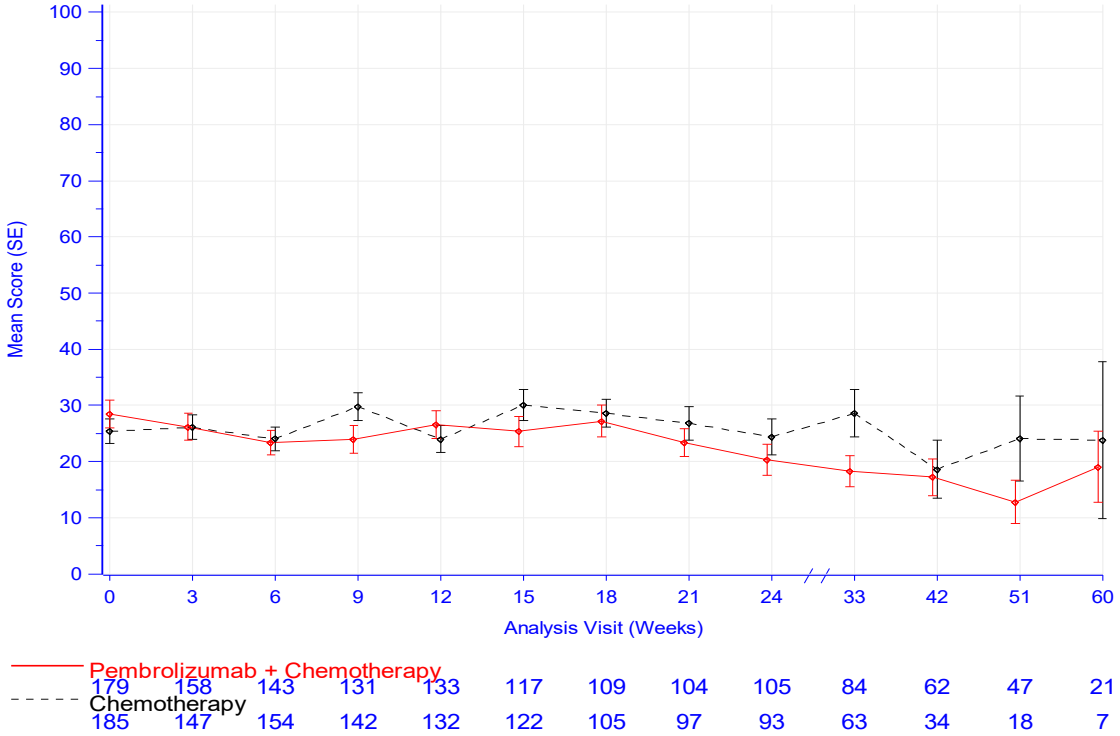
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust

Tabelle 4-61: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 192
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	179 28,5 (32,6) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	185 25,4 (30,3) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	158 26,2 (29,9) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	147 26,1 (26,3) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	143 23,3 (26,3) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	154 24 (25,7) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	131 23,9 (28,1) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	142 29,8 (29,1) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	133 26,6 (29,2) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	132 24 (27,7) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	117 25,4 (29,6) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	122 30,1 (30,4) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	109 27,2 (29,1) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	105 28,6 (25,1) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	104 23,4 (25,4) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	97 26,8 (29,9) 33,3 (0; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 192
Woche 24		
N[d]	105	93
Mittelwert (SD)	20,3 (27,9)	24,4 (30,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[d]	84	63
Mittelwert (SD)	18,3 (25,6)	28,6 (33,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 42		
N[d]	62	34
Mittelwert (SD)	17,2 (26,1)	18,6 (29,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[d]	47	18
Mittelwert (SD)	12,8 (26,5)	24,1 (31,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 60		
N[d]	21	7
Mittelwert (SD)	19 (29)	23,8 (37,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-99: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-61 und Abbildung 4-99 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden, wobei eine leichte Verbesserung ab Woche 18 im Interventionsarm zu beobachten ist, während die Werte im Kontrollarm leicht schwanken. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

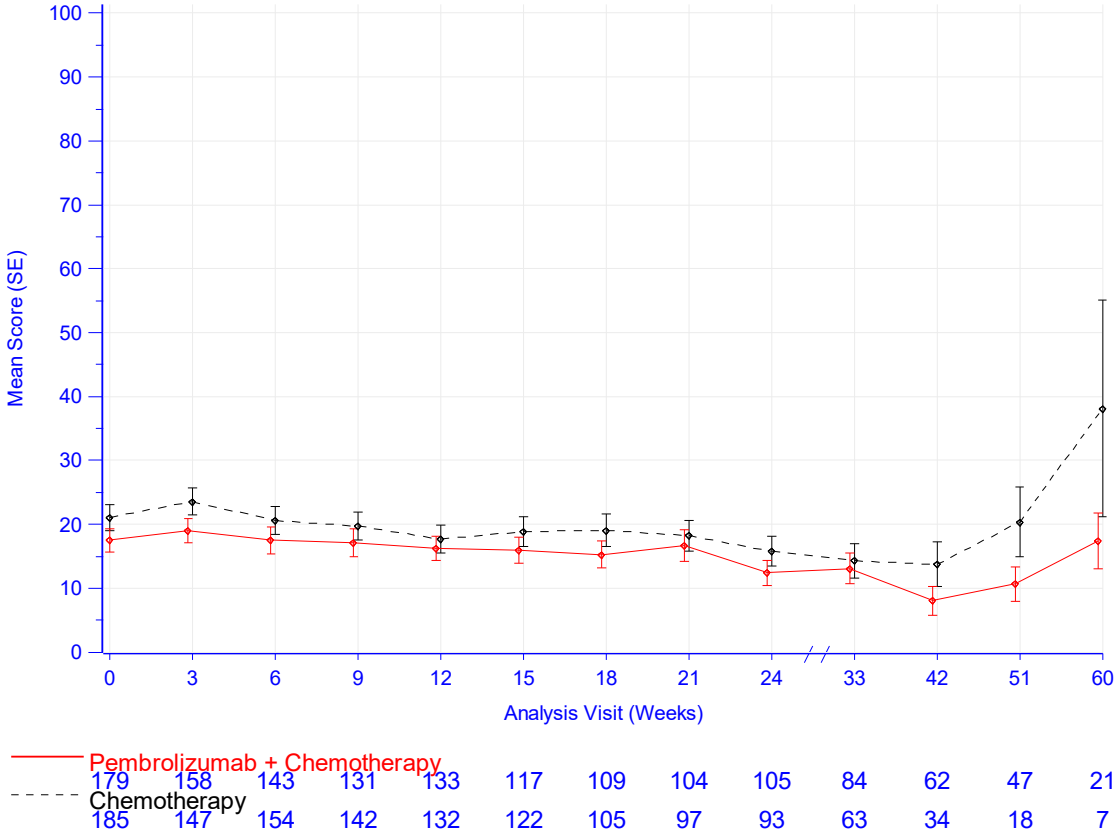
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

Tabelle 4-62: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 192
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	179 17,5 (24,8) 0 (0; 33,3) 0; 100	185 21,1 (27,9) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	158 19 (24,5) 0 (0; 33,3) 0; 100	147 23,6 (25,6) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	143 17,5 (25,3) 0 (0; 33,3) 0; 100	154 20,6 (27,3) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	131 17 (24,9) 0 (0; 33,3) 0; 100	142 19,7 (26,1) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	133 16,3 (21,9) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	132 17,7 (25,5) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	117 16 (22,6) 0 (0; 33,3) 0; 100	122 18,9 (25) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	109 15,3 (22) 0 (0; 33,3) 0; 100	105 19 (26,1) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	104 16,7 (25) 0 (0; 33,3) 0; 100	97 18,2 (23,1) 0 (0; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 192
Woche 24		
N[d]	105	93
Mittelwert (SD)	12,4 (20,8)	15,8 (22,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[d]	84	63
Mittelwert (SD)	13,1 (22)	14,3 (21,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 42		
N[d]	62	34
Mittelwert (SD)	8,1 (17,8)	13,7 (20,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 51		
N[d]	47	18
Mittelwert (SD)	10,6 (18,5)	20,4 (23,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 60		
N[d]	21	7
Mittelwert (SD)	17,5 (20,1)	38,1 (44,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 100)
Min, Max	0; 66,7	0; 100

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-100: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-62 und Abbildung 4-100 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau, wobei zum Ende der Studie eine Verschlechterung in beiden Behandlungsarmen auftritt. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

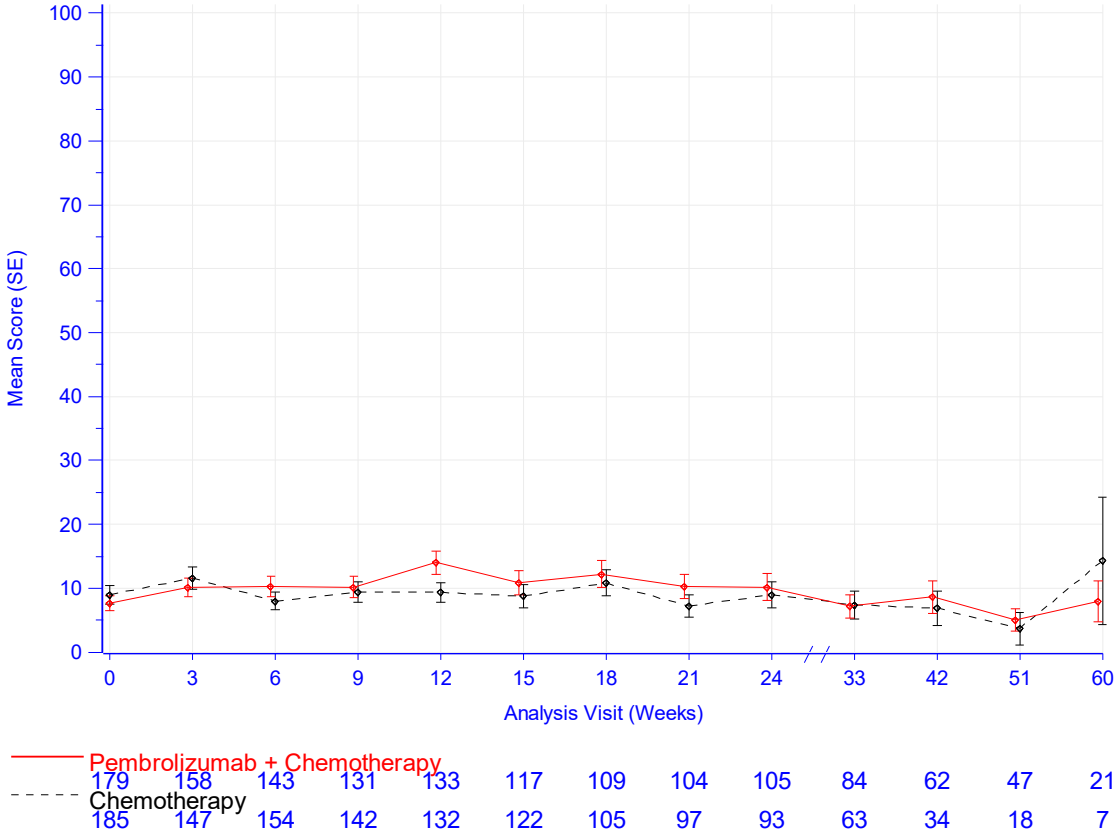
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhoe

Tabelle 4-63: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 192
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	179 7,6 (16,1) 0 (0; 0) 0; 66,7	185 9 (20) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	158 10,1 (18,3) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	147 11,6 (20,5) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	143 10,3 (18,7) 0 (0; 33,3) 0; 100	154 8 (16,6) 0 (0; 0) 0; 66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	131 10,2 (18,9) 0 (0; 33,3) 0; 100	142 9,4 (18,4) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	133 14 (21) 0 (0; 33,3) 0; 100	132 9,3 (18,1) 0 (0; 0) 0; 66,7
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	117 10,8 (20,4) 0 (0; 33,3) 0; 100	122 8,7 (19,5) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	109 12,2 (22,5) 0 (0; 33,3) 0; 100	105 10,8 (20,9) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	104 10,3 (19,7) 0 (0; 33,3) 0; 100	97 7,2 (17,5) 0 (0; 0) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 192
Woche 24		
N[d]	105	93
Mittelwert (SD)	10,2 (21,7)	9 (19,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[d]	84	63
Mittelwert (SD)	7,1 (16,4)	7,4 (17,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 42		
N[d]	62	34
Mittelwert (SD)	8,6 (20)	6,9 (16)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 51		
N[d]	47	18
Mittelwert (SD)	5 (12)	3,7 (10,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
Woche 60		
N[d]	21	7
Mittelwert (SD)	7,9 (14,5)	14,3 (26,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-101: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-63 und Abbildung 4-101 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-OES18

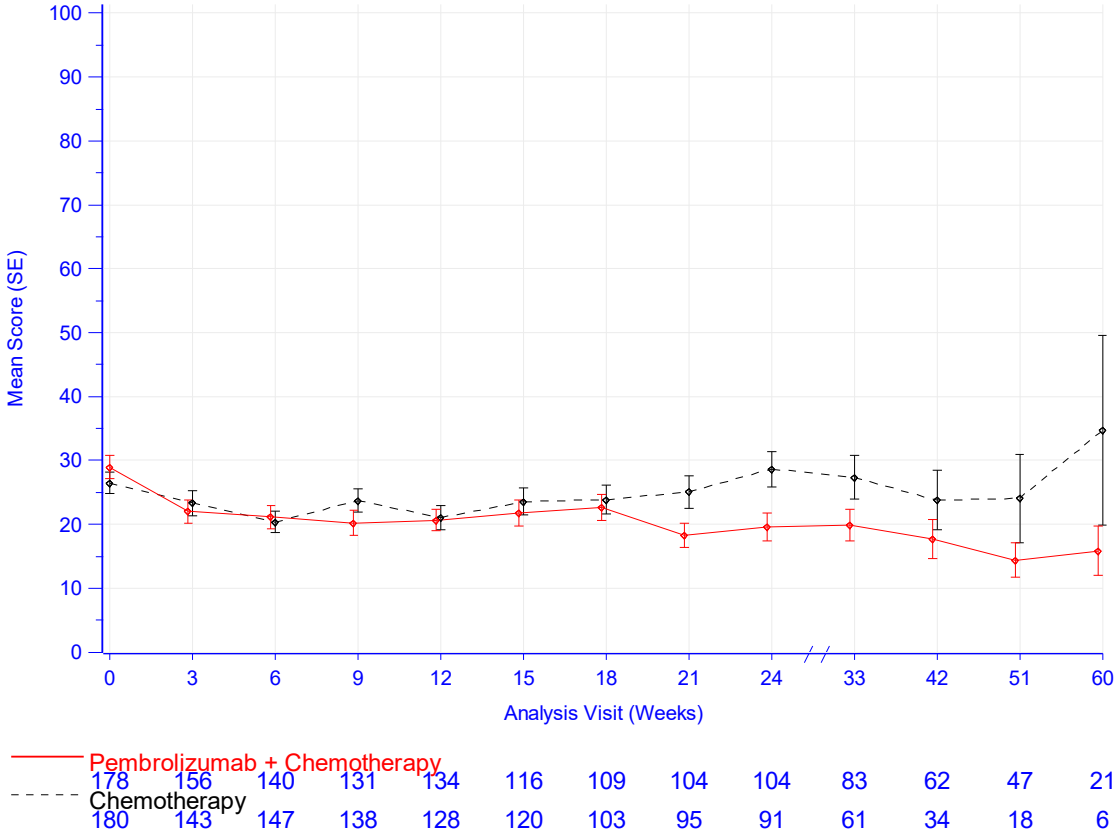
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Essen

Tabelle 4-64: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Essen des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Essen	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 188
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 28,9 (24,6) 25 (8,3; 41,7) 0; 100	180 26,5 (23) 25 (8,3; 41,7) 0; 91,7
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	156 22 (22,2) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	143 23,3 (23,5) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	140 21,1 (21,1) 16,7 (0; 33,3) 0; 91,7	147 20,4 (20,1) 16,7 (0; 33,3) 0; 75
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	131 20,2 (22,2) 8,3 (0; 33,3) 0; 91,7	138 23,7 (22) 16,7 (8,3; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 20,6 (19,8) 16,7 (0; 33,3) 0; 83,3	128 21 (21,3) 16,7 (0; 33,3) 0; 91,7
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	116 21,8 (21,5) 16,7 (0; 33,3) 0; 75	120 23,5 (23,3) 16,7 (8,3; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	109 22,6 (21,7) 16,7 (0; 33,3) 0; 83,3	103 23,9 (22,7) 16,7 (8,3; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-OES18 Essen	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 188
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	104 18,3 (18,7) 16,7 (0; 25) 0; 66,7	95 25,1 (24,9) 16,7 (0; 33,3) 0; 91,7
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	104 19,6 (22,5) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	91 28,7 (26,4) 25 (0; 50) 0; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	83 19,9 (23) 16,7 (0; 33,3) 0; 91,7	61 27,3 (26,8) 16,7 (8,3; 41,7) 0; 100
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	62 17,7 (24,2) 8,3 (0; 25) 0; 91,7	34 23,8 (27) 12,5 (0; 41,7) 0; 91,7
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	47 14,4 (18,5) 8,3 (0; 25) 0; 75	18 24,1 (29,4) 12,5 (0; 25) 0; 100
Woche 60		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	21 15,9 (17,5) 8,3 (0; 33,3) 0; 50	6 34,7 (36,3) 29,2 (8,3; 41,7) 0; 100

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-102: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Essen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-64 und Abbildung 4-102 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Essen des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, ab Woche 18 leicht unterscheiden. Die Kurven trennen sich, wobei sich bei Patienten im Interventionsarm eine Verbesserung einstellt und im Kontrollarm leichte Schwankungen der Kurve zu beobachten ist. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

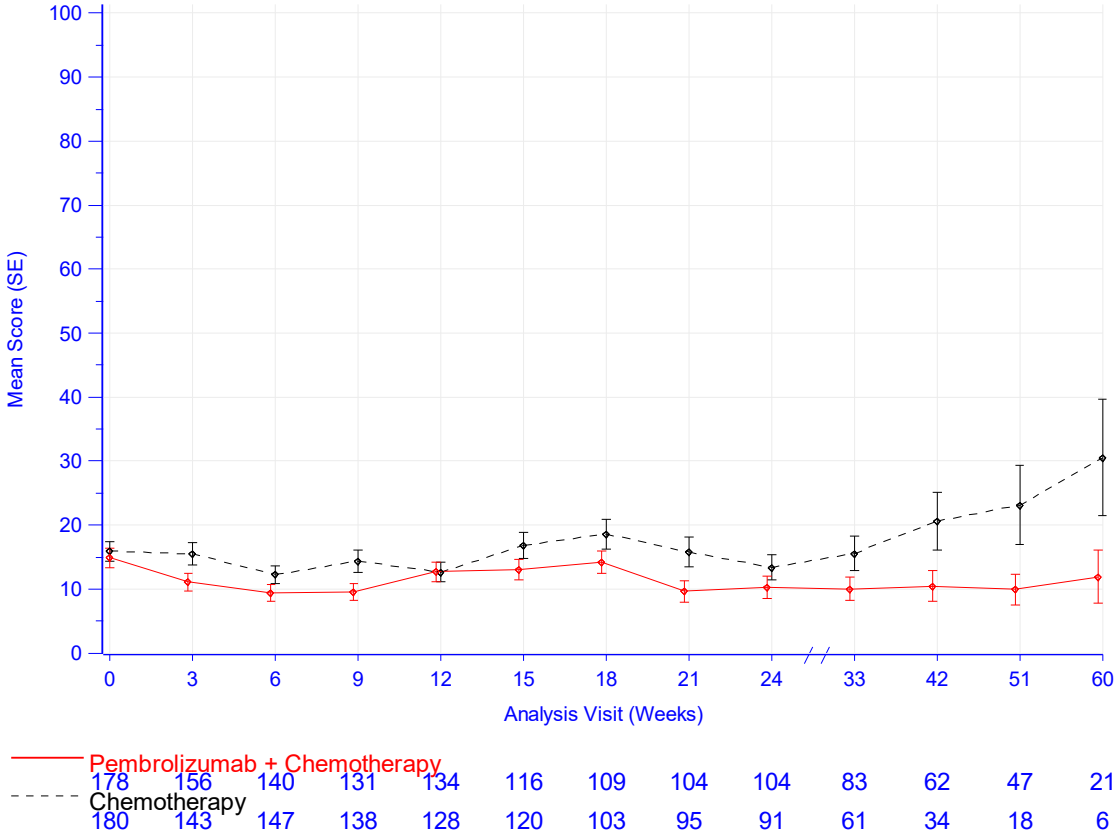
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Reflux

Tabelle 4-65: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Reflux	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 188
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 14,9 (20,3) 0 (0; 33,3) 0; 100	180 15,9 (20,5) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	156 11,1 (17,4) 0 (0; 16,7) 0; 83,3	143 15,5 (21,3) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	140 9,4 (15) 0 (0; 16,7) 0; 66,7	147 12,2 (17,5) 0 (0; 16,7) 0; 83,3
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	131 9,5 (14,6) 0 (0; 16,7) 0; 66,7	138 14,4 (20,3) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 12,7 (18) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	128 12,6 (17,6) 0 (0; 16,7) 0; 66,7
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	116 13,1 (17,6) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	120 16,8 (22,7) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	109 14,2 (18,7) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	103 18,6 (23,4) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	104 9,6 (17,2) 0 (0; 16,7) 0; 66,7	95 15,8 (23,1) 0 (0; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-OES18 Reflux	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 188
Woche 24		
N[d]	104	91
Mittelwert (SD)	10,3 (17,9)	13,4 (18,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 33		
N[d]	83	61
Mittelwert (SD)	10 (16,2)	15,6 (21,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 42		
N[d]	62	34
Mittelwert (SD)	10,5 (18,9)	20,6 (26,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[d]	47	18
Mittelwert (SD)	9,9 (16,2)	23,1 (26,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 60		
N[d]	21	6
Mittelwert (SD)	11,9 (19,1)	30,6 (22,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	33,3 (16,7; 50)
Min, Max	0; 66,7	0; 50

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS≥10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-103: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Reflux zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-65 und Abbildung 4-103 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Der Behandlungsarm bleibt über den Studienverlauf unter leichten Schwankungen auf einem gleichem Niveau, während sich die Werte im Kontrollarm zum Ende der Beobachtungszeit leicht verschlechtern. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

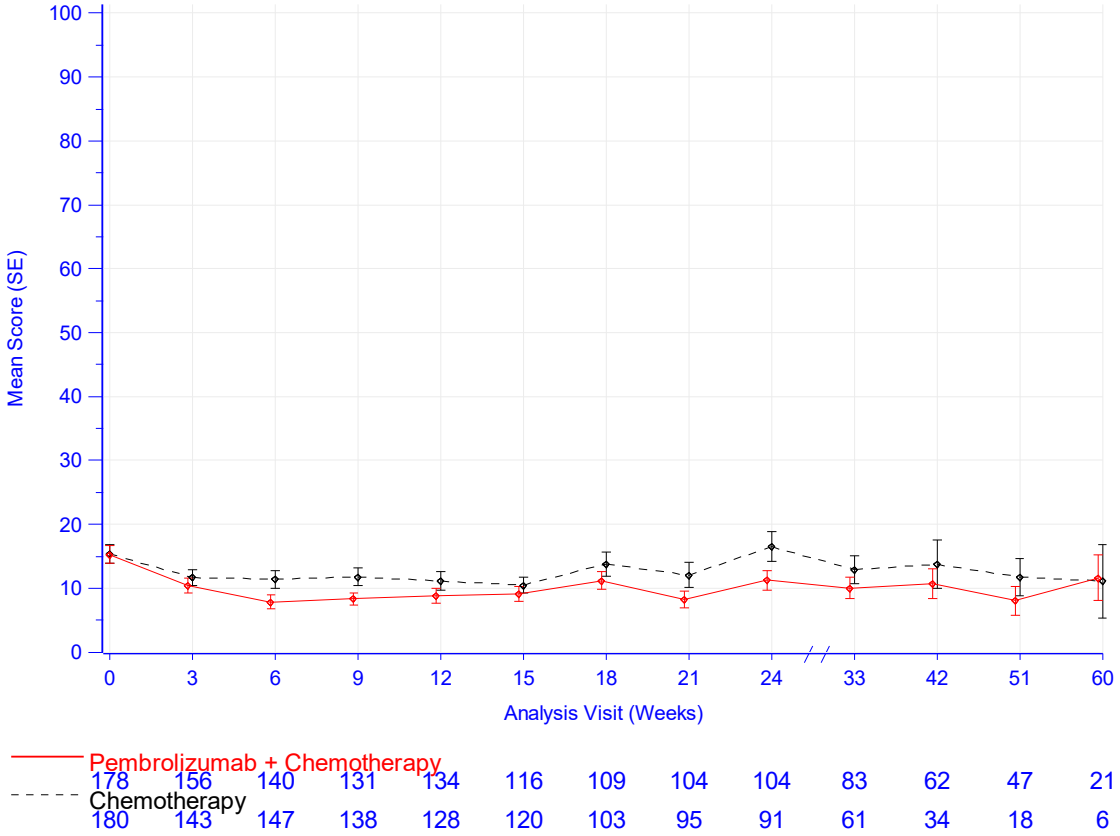
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4-66: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Schmerzen	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 188
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 15,2 (18,6) 11,1 (0; 22,2) 0; 100	180 15,4 (19,3) 11,1 (0; 22,2) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	156 10,4 (15,1) 0 (0; 22,2) 0; 88,9	143 11,7 (15,5) 0 (0; 22,2) 0; 66,7
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	140 7,9 (12,6) 0 (0; 11,1) 0; 88,9	147 11,4 (17) 0 (0; 11,1) 0; 66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	131 8,3 (11,6) 0 (0; 11,1) 0; 55,6	138 11,8 (16,4) 0 (0; 22,2) 0; 77,8
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 8,8 (13,1) 0 (0; 11,1) 0; 77,8	128 11,1 (16,9) 0 (0; 22,2) 0; 77,8
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	116 9,1 (12,8) 0 (0; 11,1) 0; 55,6	120 10,5 (13,9) 0 (0; 22,2) 0; 55,6
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	109 11,2 (14,9) 0 (0; 22,2) 0; 77,8	103 13,8 (19) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	104 8,2 (13) 0 (0; 11,1) 0; 55,6	95 12 (19,2) 0 (0; 22,2) 0; 88,9

EORTC QLQ-OES18 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 188
Woche 24		
N[d]	104	91
Mittelwert (SD)	11,2 (16,3)	16,5 (22,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 22,2)	11,1 (0; 22,2)
Min, Max	0; 88,9	0; 88,9
Woche 33		
N[d]	83	61
Mittelwert (SD)	10 (15,7)	12,9 (17,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 11,1)	11,1 (0; 22,2)
Min, Max	0; 77,8	0; 88,9
Woche 42		
N[d]	62	34
Mittelwert (SD)	10,8 (18,2)	13,7 (21,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 11,1)	0 (0; 22,2)
Min, Max	0; 77,8	0; 100
Woche 51		
N[d]	47	18
Mittelwert (SD)	8 (15,5)	11,7 (12,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 11,1)	11,1 (0; 22,2)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
Woche 60		
N[d]	21	6
Mittelwert (SD)	11,6 (16,3)	11,1 (14,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 22,2)	5,6 (0; 22,2)
Min, Max	0; 55,6	0; 33,3

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-104: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-66 und Abbildung 4-104 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

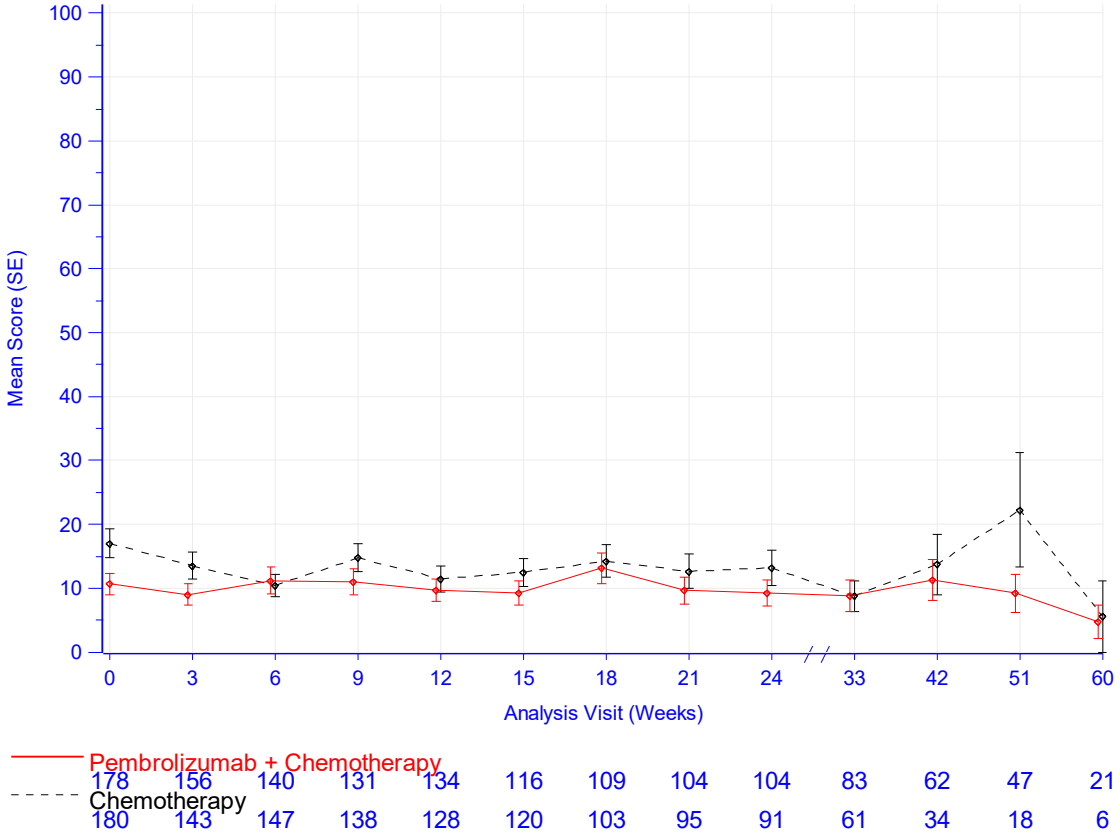
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Speichelschlucken

Tabelle 4-67: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Speichelschlucken	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 188
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 10,7 (22,2) 0 (0; 0) 0; 100	180 17 (29,6) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	156 9 (20,9) 0 (0; 0) 0; 100	143 13,5 (25,7) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	140 11,2 (24,8) 0 (0; 0) 0; 100	147 10,4 (21,7) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	131 10,9 (23,2) 0 (0; 0) 0; 100	138 14,7 (25,5) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 9,7 (20,4) 0 (0; 0) 0; 100	128 11,5 (22,7) 0 (0; 16,7) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	116 9,2 (20,4) 0 (0; 0) 0; 100	120 12,5 (23,7) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	109 13,1 (25,3) 0 (0; 33,3) 0; 100	103 14,2 (25,8) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	104 9,6 (21,6) 0 (0; 0) 0; 100	95 12,6 (26,3) 0 (0; 0) 0; 100

EORTC QLQ-OES18 Speichelschlucken	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 188
Woche 24		
N[d]	104	91
Mittelwert (SD)	9,3 (21)	13,2 (25,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[d]	83	61
Mittelwert (SD)	8,8 (22,1)	8,7 (19,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 42		
N[d]	62	34
Mittelwert (SD)	11,3 (24,8)	13,7 (27,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[d]	47	18
Mittelwert (SD)	9,2 (20,5)	22,2 (37,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 60		
N[d]	21	6
Mittelwert (SD)	4,8 (12)	5,6 (13,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-105: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Speichelschlucken zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-67 und Abbildung 4-105 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben unter leichten Schwankungen auf gleichem Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

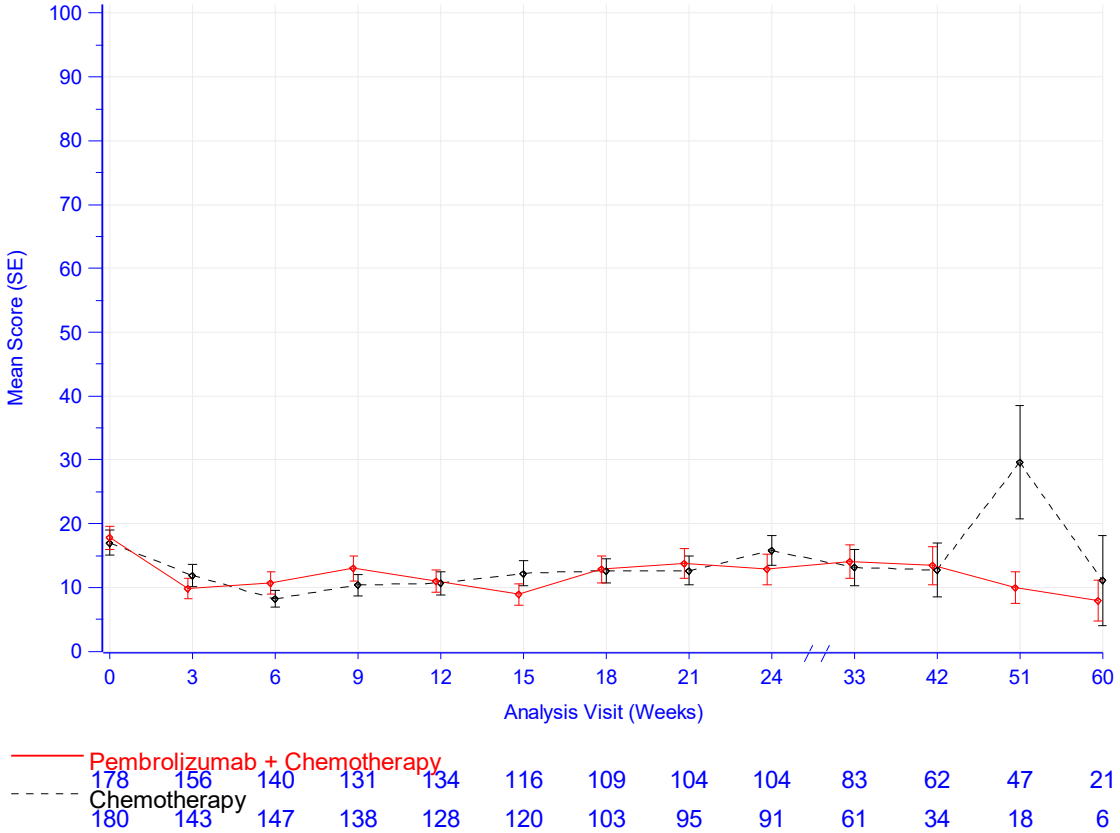
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Verschlucken

Tabelle 4-68: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Verschlucken	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 188
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 17,8 (23,8) 0 (0; 33,3) 0; 100	180 17 (26,9) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	156 9,8 (20,1) 0 (0; 0) 0; 100	143 11,9 (20,3) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	140 10,7 (20,1) 0 (0; 33,3) 0; 100	147 8,2 (15,9) 0 (0; 0) 0; 66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	131 13 (22,9) 0 (0; 33,3) 0; 100	138 10,4 (19,6) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 10,9 (20,3) 0 (0; 33,3) 0; 100	128 10,7 (20,9) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	116 8,9 (18,3) 0 (0; 0) 0; 100	120 12,2 (22) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	109 12,8 (22,2) 0 (0; 33,3) 0; 100	103 12,6 (19,3) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	104 13,8 (24) 0 (0; 33,3) 0; 100	95 12,6 (21,8) 0 (0; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-OES18 Verschlucken	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 188
Woche 24		
N[d]	104	91
Mittelwert (SD)	12,8 (24,3)	15,8 (22,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[d]	83	61
Mittelwert (SD)	14,1 (23,4)	13,1 (22,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 42		
N[d]	62	34
Mittelwert (SD)	13,4 (23,7)	12,7 (24,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[d]	47	18
Mittelwert (SD)	9,9 (16,9)	29,6 (37,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 60		
N[d]	21	6
Mittelwert (SD)	7,9 (14,5)	11,1 (17,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-106: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verschlucken zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-68 und Abbildung 4-106 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

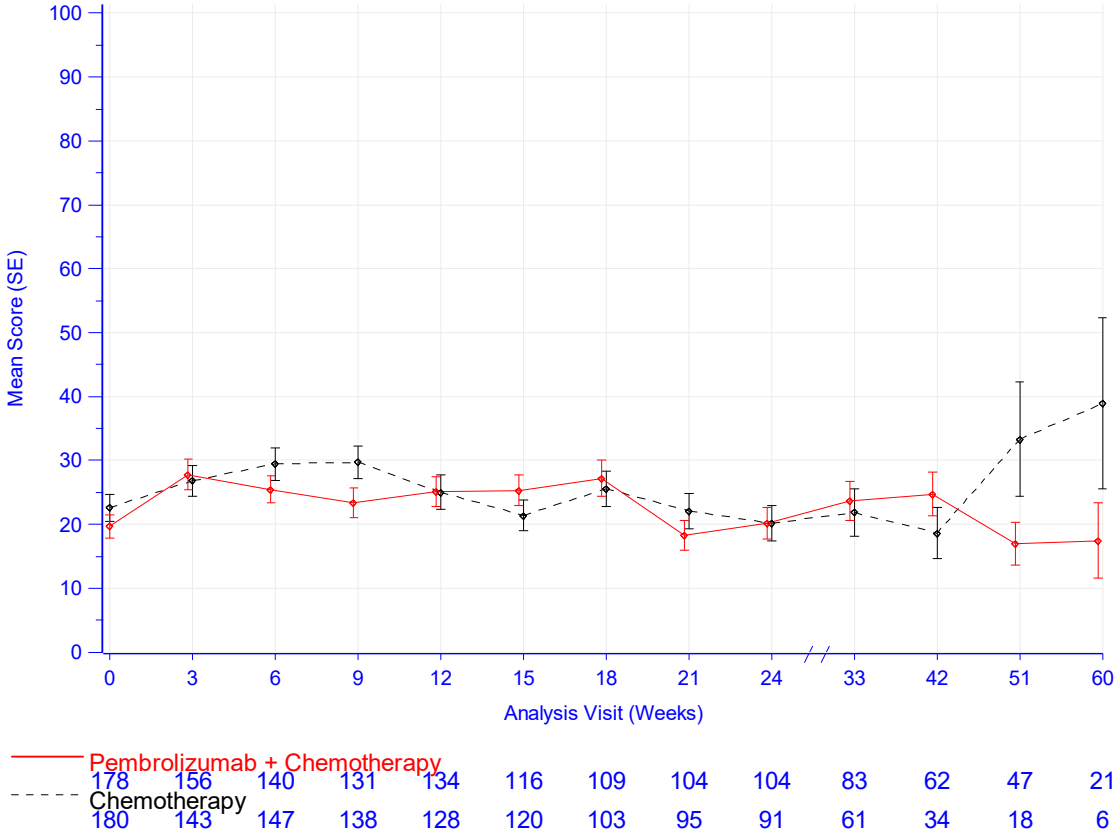
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Mundtrockenheit

Tabelle 4-69: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Mundtrockenheit	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 188
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 19,7 (24,4) 0 (0; 33,3) 0; 100	180 22,6 (28,3) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	156 27,8 (29,5) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	143 26,8 (29,1) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	140 25,5 (25,2) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	147 29,5 (30,8) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	131 23,4 (26,4) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	138 29,7 (30,3) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 25,1 (27,6) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	128 25 (30,2) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	116 25,3 (25,9) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	120 21,4 (26,2) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	109 27,2 (29,1) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	103 25,6 (28,1) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	104 18,3 (23,6) 0 (0; 33,3) 0; 100	95 22,1 (26,9) 0 (0; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-OES18 Mundtrockenheit	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 188
Woche 24		
N[d]	104	91
Mittelwert (SD)	20,2 (25,2)	20,1 (26,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[d]	83	61
Mittelwert (SD)	23,7 (27,8)	21,9 (29,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 42		
N[d]	62	34
Mittelwert (SD)	24,7 (26,9)	18,6 (23,5)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 51		
N[d]	47	18
Mittelwert (SD)	17 (22,9)	33,3 (37,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 60		
N[d]	21	6
Mittelwert (SD)	17,5 (27,1)	38,9 (32,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	50 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 66,7

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-107: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Mundtrockenheit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-69 und Abbildung 4-107 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf unter leichten Schwankungen auf einem vergleichbaren Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

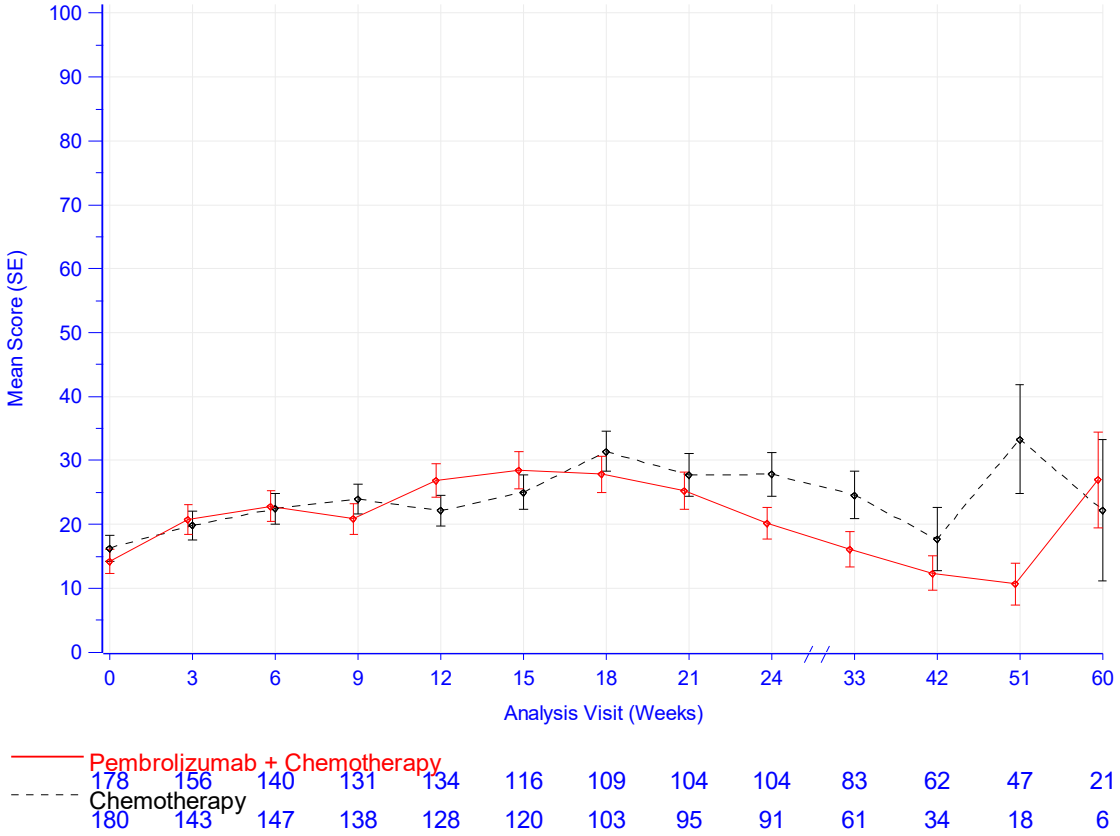
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Geschmackssinn

Tabelle 4-70: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Geschmackssinn des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Geschmackssinn	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 188
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 14,2 (25,5) 0 (0; 33,3) 0; 100	180 16,3 (27,4) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	156 20,7 (29,7) 0 (0; 33,3) 0; 100	143 19,8 (26,6) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	140 22,9 (28,6) 0 (0; 33,3) 0; 100	147 22,4 (29,2) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	131 20,9 (27,5) 0 (0; 33,3) 0; 100	138 23,9 (27) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 26,9 (29,9) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	128 22,1 (26,5) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	116 28,4 (31,2) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	120 25 (29,4) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	109 27,8 (29,6) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	103 31,4 (31,6) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	104 25,3 (29,6) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	95 27,7 (32,9) 33,3 (0; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-OES18 Geschmackssinn	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 188
Woche 24		
N[d]	104	91
Mittelwert (SD)	20,2 (25,2)	27,8 (32,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[d]	83	61
Mittelwert (SD)	16,1 (25,2)	24,6 (29,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 42		
N[d]	62	34
Mittelwert (SD)	12,4 (21,1)	17,6 (28,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[d]	47	18
Mittelwert (SD)	10,6 (22,1)	33,3 (36,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 60		
N[d]	21	6
Mittelwert (SD)	27 (34,3)	22,2 (27,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-108: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Geschmackssinn zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-70 und Abbildung 4-108 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Geschmackssinn des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte beider Behandlungsarme trennen sich ab Woche 18 leicht und zeigen über den Studienverlauf Schwankungen. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

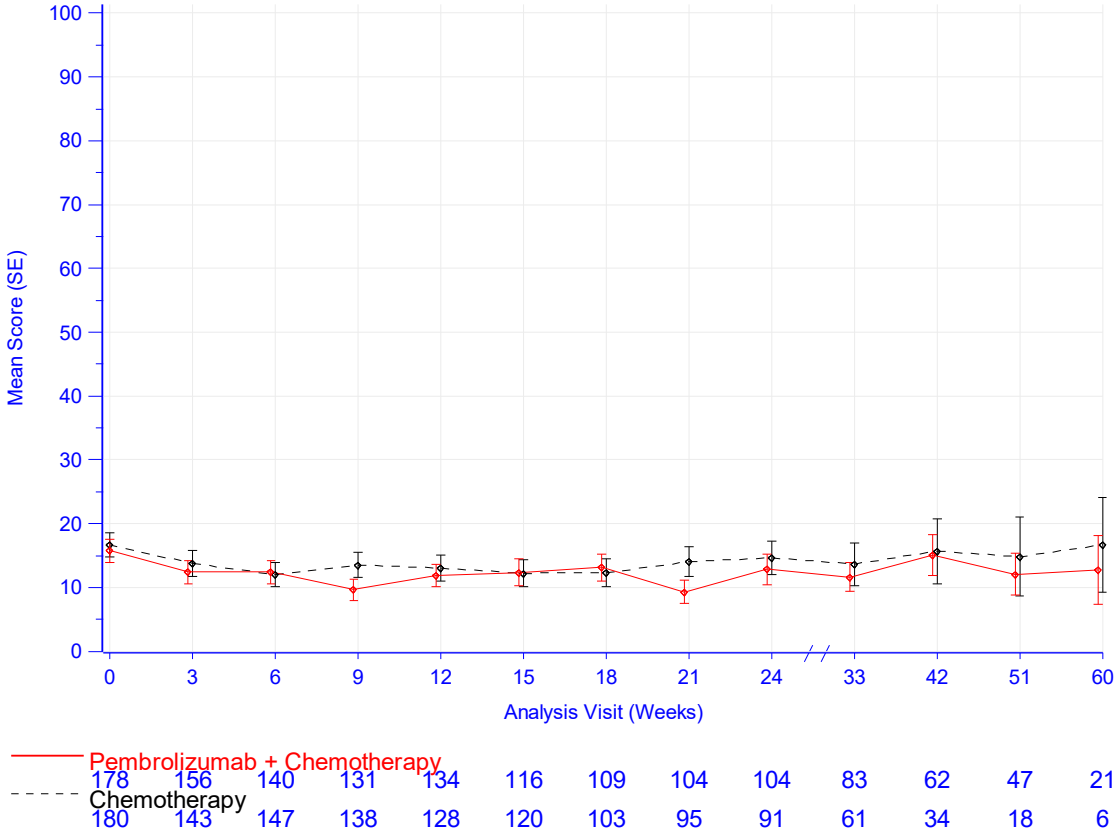
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Husten

Tabelle 4-71: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Husten	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 188
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 15,7 (23,8) 0 (0; 33,3) 0; 100	180 16,7 (25,5) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	156 12,4 (22,5) 0 (0; 33,3) 0; 100	143 13,8 (24,8) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	140 12,4 (22) 0 (0; 33,3) 0; 100	147 12 (22,4) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	131 9,7 (19,2) 0 (0; 0) 0; 100	138 13,5 (22,7) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 11,9 (20,2) 0 (0; 33,3) 0; 100	128 13 (22,6) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	116 12,4 (22,6) 0 (0; 33,3) 0; 100	120 12,2 (23,2) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	109 13,1 (21,8) 0 (0; 33,3) 0; 100	103 12,3 (21,9) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	104 9,3 (18,8) 0 (0; 0) 0; 100	95 14 (23,1) 0 (0; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-OES18 Husten	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 188
Woche 24		
N[d]	104	91
Mittelwert (SD)	12,8 (24,7)	14,7 (24,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[d]	83	61
Mittelwert (SD)	11,6 (21,1)	13,7 (26,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 42		
N[d]	62	34
Mittelwert (SD)	15,1 (25,4)	15,7 (29,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[d]	47	18
Mittelwert (SD)	12,1 (22,4)	14,8 (26,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 60		
N[d]	21	6
Mittelwert (SD)	12,7 (24,7)	16,7 (18,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 33,3

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-109: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-71 und Abbildung 4-109 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

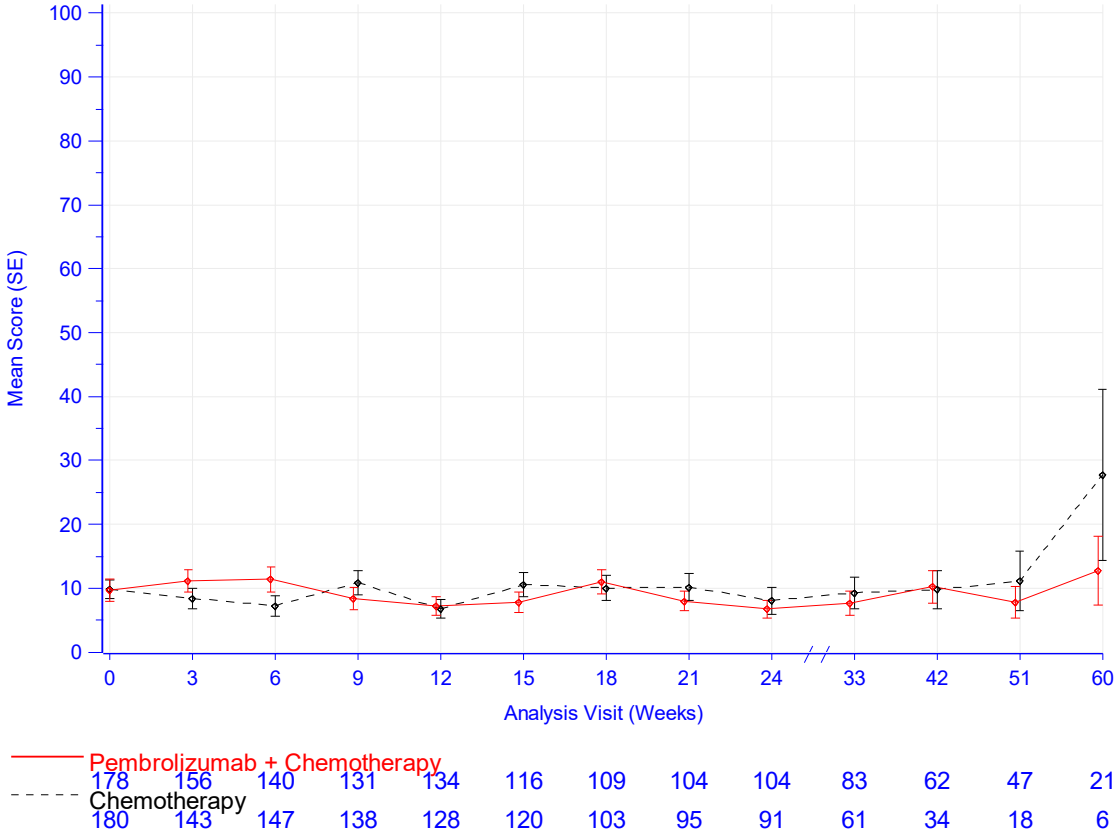
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Sprechen

Tabelle 4-72: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Sprechen des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Sprechen	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 188
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 9,7 (23,1) 0 (0; 0) 0; 100	180 9,8 (20,1) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	156 11,1 (22,2) 0 (0; 0) 0; 100	143 8,4 (19,6) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	140 11,4 (23,2) 0 (0; 0) 0; 100	147 7,3 (19,3) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	131 8,4 (20) 0 (0; 0) 0; 100	138 10,9 (22,8) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 7,2 (17,5) 0 (0; 0) 0; 100	128 6,8 (16,9) 0 (0; 0) 0; 66,7
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	116 7,8 (17,2) 0 (0; 0) 0; 66,7	120 10,6 (21,2) 0 (0; 16,7) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	109 11 (19,8) 0 (0; 33,3) 0; 100	103 10 (19,7) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	104 8 (15) 0 (0; 0) 0; 66,7	95 10,2 (20,7) 0 (0; 0) 0; 100

EORTC QLQ-OES18 Sprechen	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 188
Woche 24		
N[d]	104	91
Mittelwert (SD)	6,7 (14,2)	8,1 (20,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 33		
N[d]	83	61
Mittelwert (SD)	7,6 (17,5)	9,3 (19,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 42		
N[d]	62	34
Mittelwert (SD)	10,2 (19,6)	9,8 (17,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 51		
N[d]	47	18
Mittelwert (SD)	7,8 (17,3)	11,1 (19,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 60		
N[d]	21	6
Mittelwert (SD)	12,7 (24,7)	27,8 (32,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 66,7

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-110: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Sprechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-72 und Abbildung 4-110 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Sprechen des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben im Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

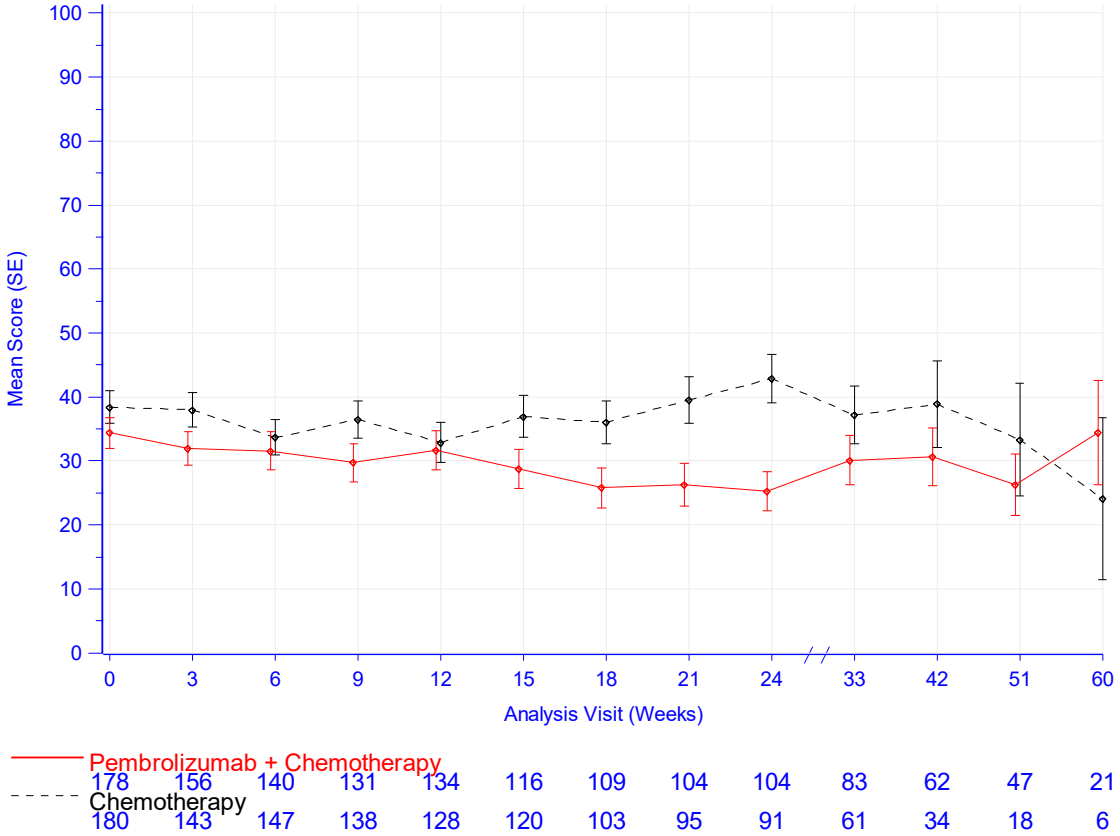
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Dysphagie

Tabelle 4-73: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Dysphagie	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 188
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 34,4 (32) 22,2 (11,1; 55,6) 0; 100	180 38,4 (34,6) 33,3 (11,1; 66,7) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	156 32 (32,3) 22,2 (0; 55,6) 0; 100	143 38 (32,4) 33,3 (11,1; 66,7) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	140 31,6 (35) 16,7 (0; 55,6) 0; 100	147 33,6 (33,6) 22,2 (0; 55,6) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	131 29,8 (34,1) 11,1 (0; 55,6) 0; 100	138 36,5 (33,5) 33,3 (0; 55,6) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 31,7 (35,8) 11,1 (0; 55,6) 0; 100	128 32,9 (36,1) 22,2 (0; 66,7) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	116 28,7 (33,1) 11,1 (0; 55,6) 0; 100	120 36,9 (35,9) 22,2 (0; 66,7) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	109 25,8 (32,7) 11,1 (0; 44,4) 0; 100	103 36 (34,1) 22,2 (0; 66,7) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	104 26,3 (34,1) 11,1 (0; 44,4) 0; 100	95 39,5 (35,7) 33,3 (0; 66,7) 0; 100

EORTC QLQ-OES18 Dysphagie	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 188
Woche 24		
N[d]	104	91
Mittelwert (SD)	25,3 (31,1)	42,9 (36)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0; 44,4)	33,3 (11,1; 77,8)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[d]	83	61
Mittelwert (SD)	30,1 (34,9)	37,2 (35,1)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0; 55,6)	33,3 (0; 55,6)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 42		
N[d]	62	34
Mittelwert (SD)	30,6 (35,3)	38,9 (39,2)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0; 55,6)	33,3 (0; 77,8)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[d]	47	18
Mittelwert (SD)	26,2 (32,9)	33,3 (37,3)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0; 44,4)	22,2 (0; 55,6)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 60		
N[d]	21	6
Mittelwert (SD)	34,4 (37,5)	24,1 (31)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0; 77,8)	11,1 (0; 44,4)
Min, Max	0; 100	0; 77,8

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS≥10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-111: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-73 und Abbildung 4-111 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Kurven trennen sich leicht ab Woche 12, wobei im Behandlungsarm eine leichte Verbesserung und im Kontrollarm eine leichte Verschlechterung eintritt. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer Volatilität der Werte einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

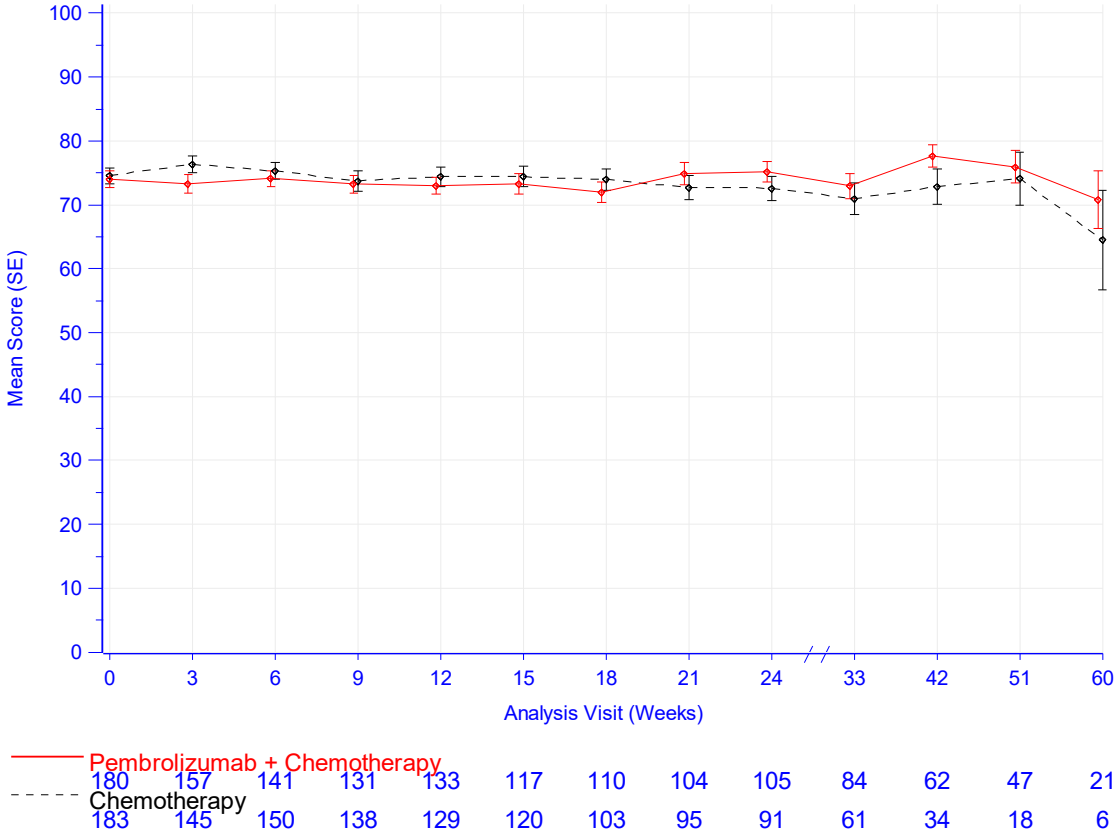
EQ-5D VAS

Tabelle 4-74: Auswertung über den Studienverlauf des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EQ-5D VAS Score	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 188
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	180 74 (17) 80 (65; 86,5) 18; 100	183 74,6 (16,8) 78 (69; 88) 10; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	157 73,3 (18,1) 79 (62; 89) 0; 100	145 76,4 (15,6) 80 (69; 89) 10; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	141 74,1 (14,6) 75 (70; 84) 20; 100	150 75,3 (15,8) 80 (68; 89) 20; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	131 73,2 (15,4) 75 (66; 83) 20; 100	138 73,7 (18,6) 80 (64; 90) 10; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	133 73 (15,4) 75 (62; 84) 30; 100	129 74,4 (17,3) 80 (65; 90) 14; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	117 73,3 (17) 80 (60; 89) 30; 100	120 74,4 (17,8) 80 (60,5; 90) 10; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	110 71,9 (16,9) 72,5 (60; 85) 25; 100	103 74 (17) 79 (60; 89) 10; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	104 74,9 (17,7) 80 (66; 90) 25; 100	95 72,7 (19) 75 (60; 90) 5; 100

EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 188
Woche 24		
N[d]	105	91
Mittelwert (SD)	75,2 (16,5)	72,6 (18)
Median (Q1; Q3)	80 (67; 90)	77 (60; 87)
Min, Max	25; 100	25; 99
Woche 33		
N[d]	84	61
Mittelwert (SD)	73 (18,3)	71 (18,9)
Median (Q1; Q3)	77 (60; 89,5)	75 (54; 90)
Min, Max	20; 99	29; 100
Woche 42		
N[d]	62	34
Mittelwert (SD)	77,7 (13,7)	72,9 (16,5)
Median (Q1; Q3)	80 (70; 90)	70 (60; 90)
Min, Max	40; 100	49; 98
Woche 51		
N[d]	47	18
Mittelwert (SD)	76 (17,9)	74,1 (17,4)
Median (Q1; Q3)	80 (66; 90)	79,5 (60; 90)
Min, Max	30; 100	40; 95
Woche 60		
N[d]	21	6
Mittelwert (SD)	70,9 (20,5)	64,5 (19,1)
Median (Q1; Q3)	74 (60; 89)	71 (42; 76)
Min, Max	17; 98	40; 87

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-112: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-74 und Abbildung 4-112 ist ersichtlich, dass die Werte des Gesundheitszustands der VAS des EQ-5D zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30

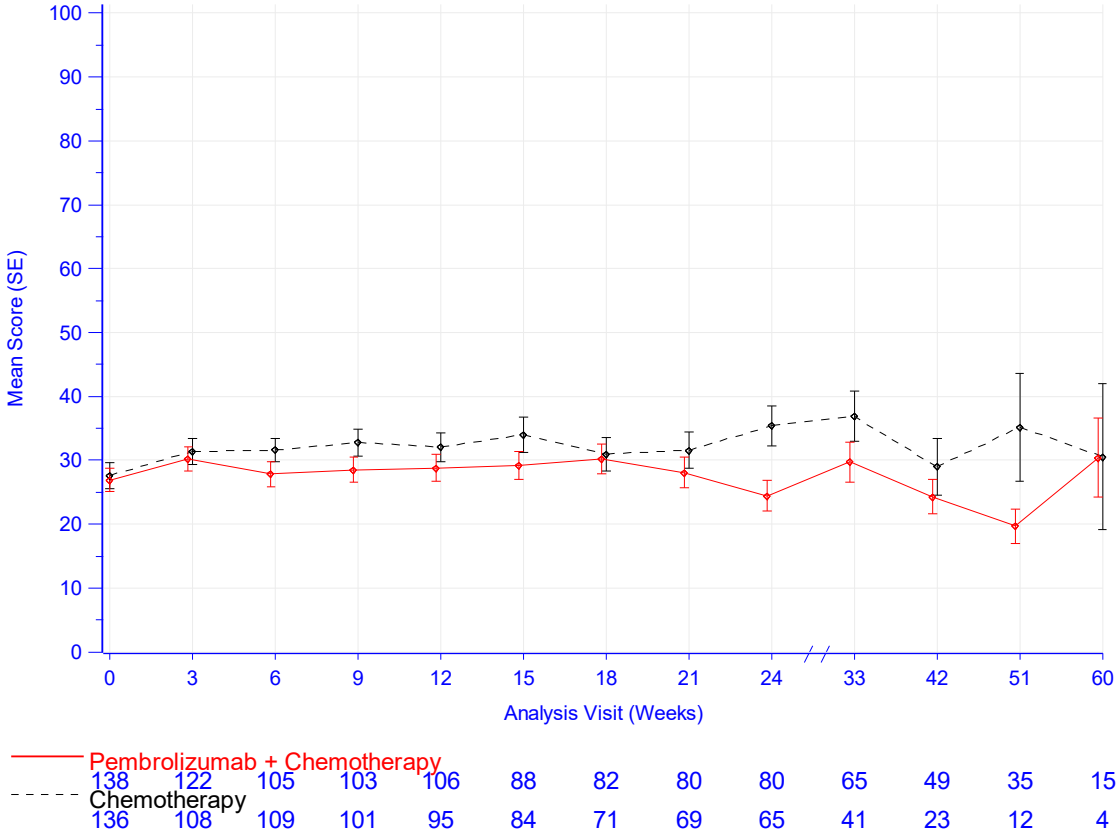
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Tabelle 4-75: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 139
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	138 26,9 (21,4) 27,8 (11,1; 33,3) 0; 88,9	136 27,6 (23,6) 22,2 (11,1; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	122 30,1 (20,9) 33,3 (11,1; 33,3) 0; 100	108 31,4 (21,6) 33,3 (22,2; 44,4) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	105 27,8 (20,4) 33,3 (11,1; 33,3) 0; 100	109 31,6 (19,7) 33,3 (11,1; 44,4) 0; 88,9
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 28,5 (20) 33,3 (11,1; 33,3) 0; 88,9	101 32,8 (21,6) 33,3 (22,2; 44,4) 0; 88,9
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	106 28,8 (22,4) 33,3 (11,1; 33,3) 0; 100	95 32 (22) 33,3 (22,2; 44,4) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	88 29,2 (20,3) 33,3 (11,1; 33,3) 0; 100	84 34 (25,2) 33,3 (22,2; 50) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	82 30,2 (21,6) 33,3 (11,1; 44,4) 0; 100	71 31 (22,1) 33,3 (22,2; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 139
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	80 28,1 (21,7) 33,3 (11,1; 33,3) 0; 100	69 31,6 (23,9) 33,3 (11,1; 44,4) 0; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	80 24,4 (21) 22,2 (11,1; 33,3) 0; 100	65 35,4 (25,1) 33,3 (22,2; 44,4) 0; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	65 29,7 (25,1) 33,3 (11,1; 44,4) 0; 100	41 36,9 (25) 33,3 (22,2; 55,6) 0; 88,9
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	49 24,3 (18,9) 33,3 (11,1; 33,3) 0; 77,8	23 29 (21,4) 33,3 (0; 44,4) 0; 66,7
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	35 19,7 (16,2) 22,2 (0; 33,3) 0; 55,6	12 35,2 (29,1) 27,8 (11,1; 61,1) 0; 88,9
Woche 60		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	15 30,4 (23,9) 22,2 (11,1; 33,3) 0; 88,9	4 30,6 (22,9) 27,8 (11,1; 50) 11,1; 55,6

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-113: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-75 und Abbildung 4-113 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, ab Woche 18 leicht unterschieden. Die Kurven beider Behandlungsarme trennen sich und zeigen unter leichten Schwankungen eine leichte Verbesserung für Patienten im Interventionsarm. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

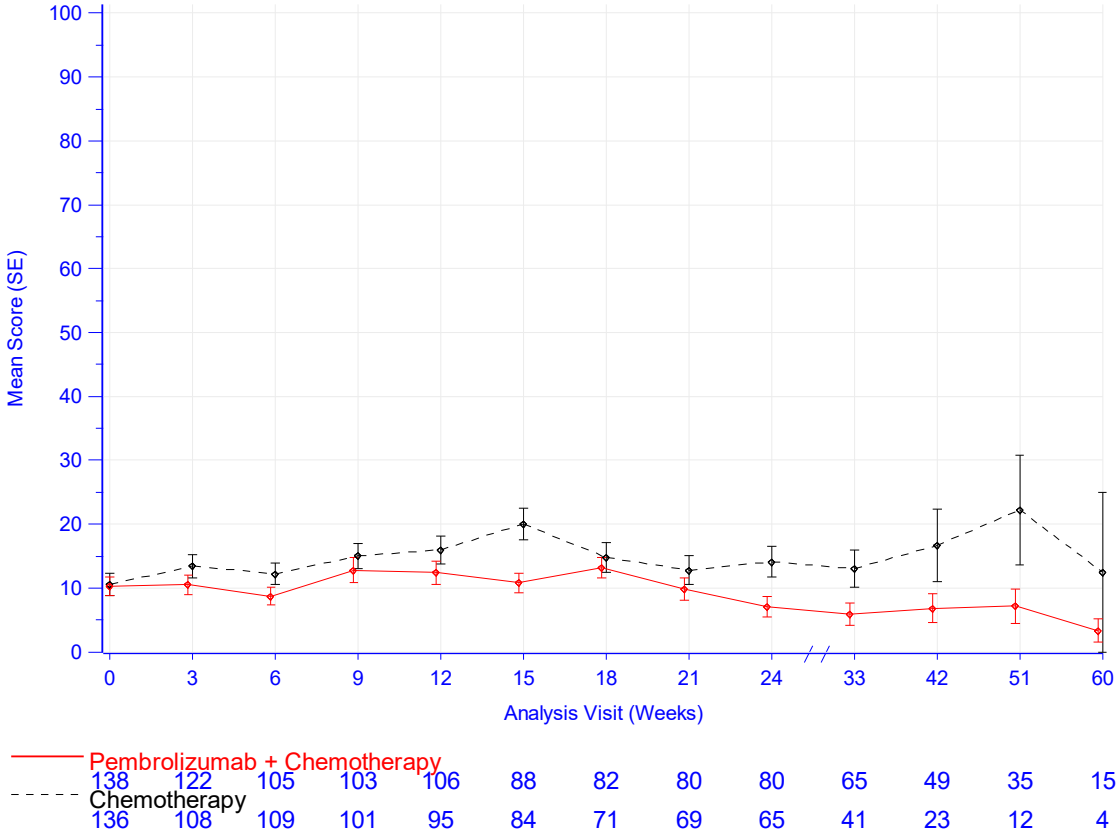
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 4-76: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 139
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	138 10,3 (17,5) 0 (0; 16,7) 0; 83,3	136 10,5 (20,1) 0 (0; 16,7) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	122 10,5 (16,6) 0 (0; 16,7) 0; 100	108 13,4 (19) 0 (0; 16,7) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	105 8,7 (13,9) 0 (0; 16,7) 0; 50	109 12,2 (17,1) 0 (0; 16,7) 0; 66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 12,8 (19,7) 0 (0; 16,7) 0; 100	101 15 (19,9) 16,7 (0; 16,7) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	106 12,4 (18,4) 0 (0; 16,7) 0; 100	95 16 (21,7) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	88 10,8 (14,7) 0 (0; 16,7) 0; 66,7	84 20 (22,8) 16,7 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	82 13,2 (14,3) 16,7 (0; 16,7) 0; 50	71 14,8 (19,6) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	80 9,8 (15,8) 0 (0; 16,7) 0; 83,3	69 12,8 (19,2) 0 (0; 16,7) 0; 66,7

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 139
Woche 24		
N[d]	80	65
Mittelwert (SD)	7,1 (14,2)	14,1 (19,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 83,3
Woche 33		
N[d]	65	41
Mittelwert (SD)	5,9 (13,6)	13 (18,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 42		
N[d]	49	23
Mittelwert (SD)	6,8 (15,9)	16,7 (27,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 51		
N[d]	35	12
Mittelwert (SD)	7,1 (15,8)	22,2 (29,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	8,3 (0; 41,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 83,3
Woche 60		
N[d]	15	4
Mittelwert (SD)	3,3 (6,9)	12,5 (25)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 25)
Min, Max	0; 16,7	0; 50

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-114: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-76 und Abbildung 4-114 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 für die Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten ab Woche 18 leicht verbessern, während die Kurve des Kontrollarms unter leichten Schwankungen auf einem vergleichbaren Niveau bleibt. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

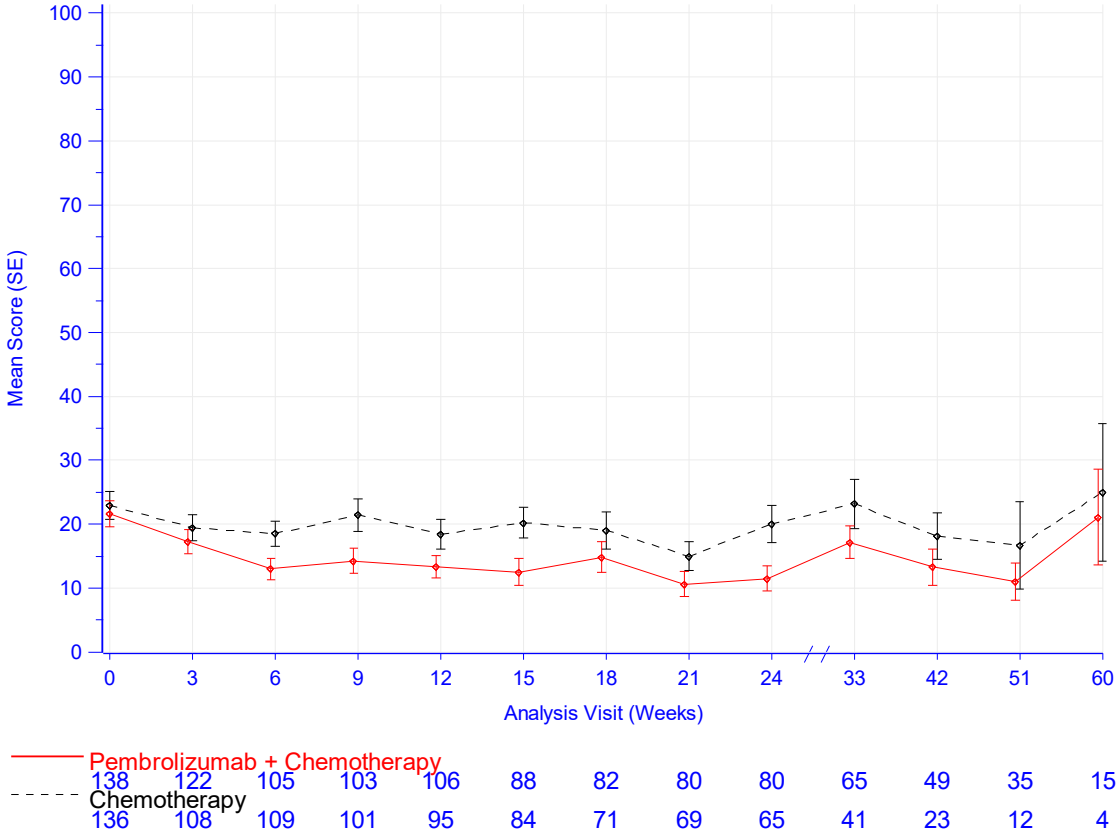
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4-77: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 139
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	138 21,6 (24,2) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	136 22,9 (25,6) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	122 17,2 (20,7) 16,7 (0; 33,3) 0; 83,3	108 19,4 (21,4) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	105 13 (17,3) 0 (0; 16,7) 0; 66,7	109 18,5 (20,5) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 14,2 (19,6) 0 (0; 33,3) 0; 100	101 21,5 (25,7) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	106 13,4 (18) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	95 18,4 (22,6) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	88 12,5 (19,5) 0 (0; 16,7) 0; 83,3	84 20,2 (22,4) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	82 14,8 (22,1) 0 (0; 33,3) 0; 100	71 19 (24,3) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	80 10,6 (17,2) 0 (0; 16,7) 0; 66,7	69 15 (19) 0 (0; 33,3) 0; 66,7

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 139
Woche 24		
N[d]	80	65
Mittelwert (SD)	11,5 (17,7)	20 (23,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 25)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 33		
N[d]	65	41
Mittelwert (SD)	17,2 (20,2)	23,2 (24,4)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 42		
N[d]	49	23
Mittelwert (SD)	13,3 (19,5)	18,1 (17,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 51		
N[d]	35	12
Mittelwert (SD)	11 (17,1)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 60		
N[d]	15	4
Mittelwert (SD)	21,1 (29,2)	25 (21,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	25 (8,3; 41,7)
Min, Max	0; 83,3	0; 50

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-115: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-77 und Abbildung 4-115 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, ab Studienbeginn leicht trennen. Die Kurven zeigen über den Studienverlauf leichte Schwankungen, wobei sich bei Patienten im Interventionsarm ein leicht niedrigeres Niveau einstellt. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

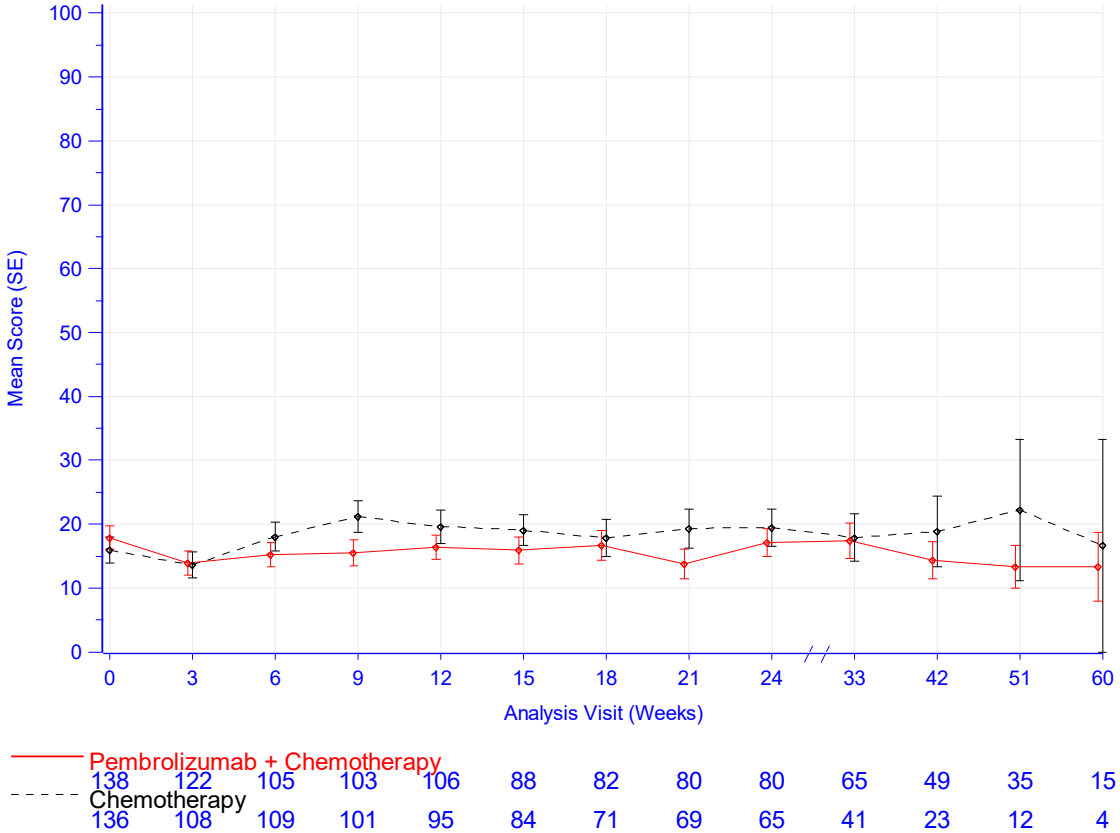
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Dyspnoe

Tabelle 4-78: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 139
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	138 17,9 (21,7) 0 (0; 33,3) 0; 100	136 15,9 (23,3) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	122 13,9 (20,5) 0 (0; 33,3) 0; 100	108 13,6 (20,9) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	105 15,2 (19,6) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	109 18 (23,8) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 15,5 (20,8) 0 (0; 33,3) 0; 100	101 21,1 (24,8) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	106 16,4 (19,1) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	95 19,6 (25,5) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	88 15,9 (19,6) 0 (0; 33,3) 0; 100	84 19 (22,1) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	82 16,7 (21,1) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	71 17,8 (24,5) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	80 13,8 (20,3) 0 (0; 33,3) 0; 100	69 19,3 (25,2) 0 (0; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 139
Woche 24		
N[d]	80	65
Mittelwert (SD)	17,1 (19,8)	19,5 (23,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 33		
N[d]	65	41
Mittelwert (SD)	17,4 (22,1)	17,9 (23,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 42		
N[d]	49	23
Mittelwert (SD)	14,3 (20,4)	18,8 (26,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 51		
N[d]	35	12
Mittelwert (SD)	13,3 (20,1)	22,2 (38,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 60		
N[d]	15	4
Mittelwert (SD)	13,3 (21,1)	16,7 (33,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-116: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-78 und Abbildung 4-116 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

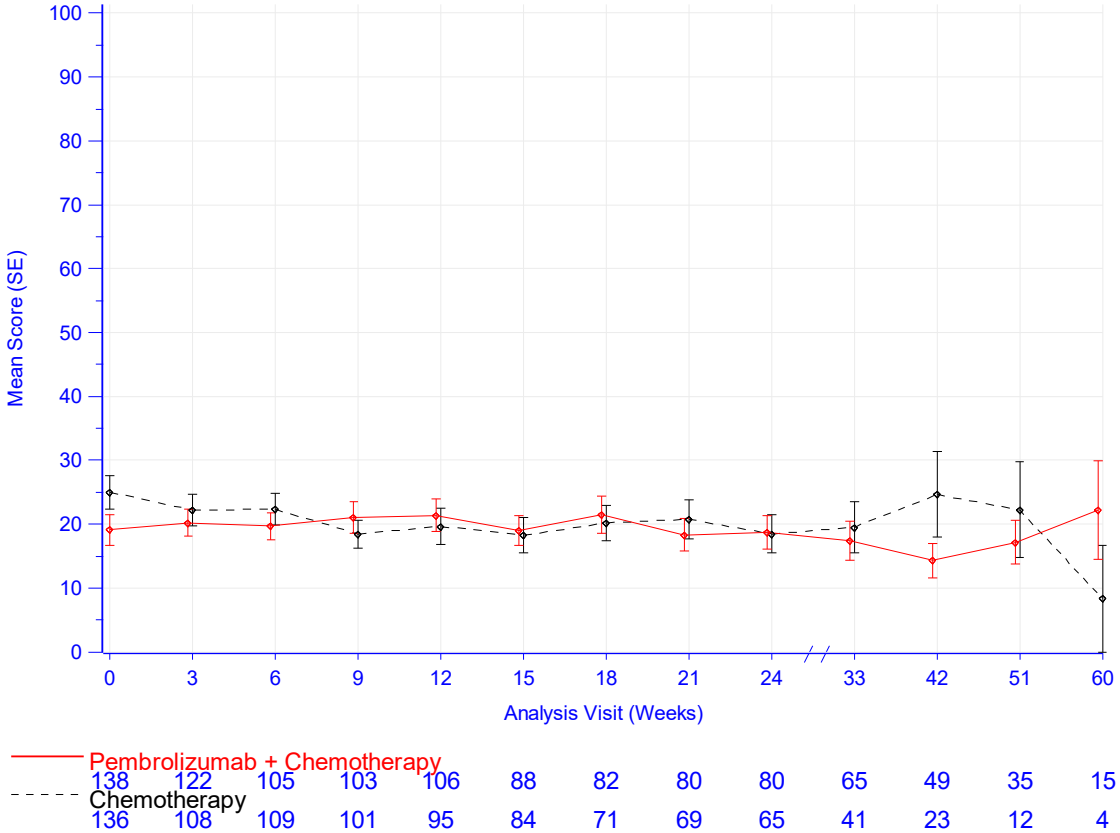
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Tabelle 4-79: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 139
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	138 19,1 (27,6) 0 (0; 33,3) 0; 100	136 25 (30,8) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	122 20,2 (23,7) 0 (0; 33,3) 0; 100	108 22,2 (25,8) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	105 19,7 (22) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	109 22,3 (25,7) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 21 (24,7) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	101 18,5 (21,8) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	106 21,4 (25,7) 0 (0; 33,3) 0; 100	95 19,6 (27,7) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	88 18,9 (21,9) 0 (0; 33,3) 0; 100	84 18,3 (25) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	82 21,5 (26,4) 0 (0; 33,3) 0; 100	71 20,2 (22,9) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	80 18,3 (23,1) 0 (0; 33,3) 0; 100	69 20,8 (25,6) 0 (0; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 139
Woche 24		
N[d]	80	65
Mittelwert (SD)	18,8 (23,6)	18,5 (24,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[d]	65	41
Mittelwert (SD)	17,4 (24,4)	19,5 (25,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 42		
N[d]	49	23
Mittelwert (SD)	14,3 (19,2)	24,6 (32,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 51		
N[d]	35	12
Mittelwert (SD)	17,1 (20,4)	22,2 (25,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 60		
N[d]	15	4
Mittelwert (SD)	22,2 (30)	8,3 (16,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 100	0; 33,3

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-117: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-79 und Abbildung 4-117 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

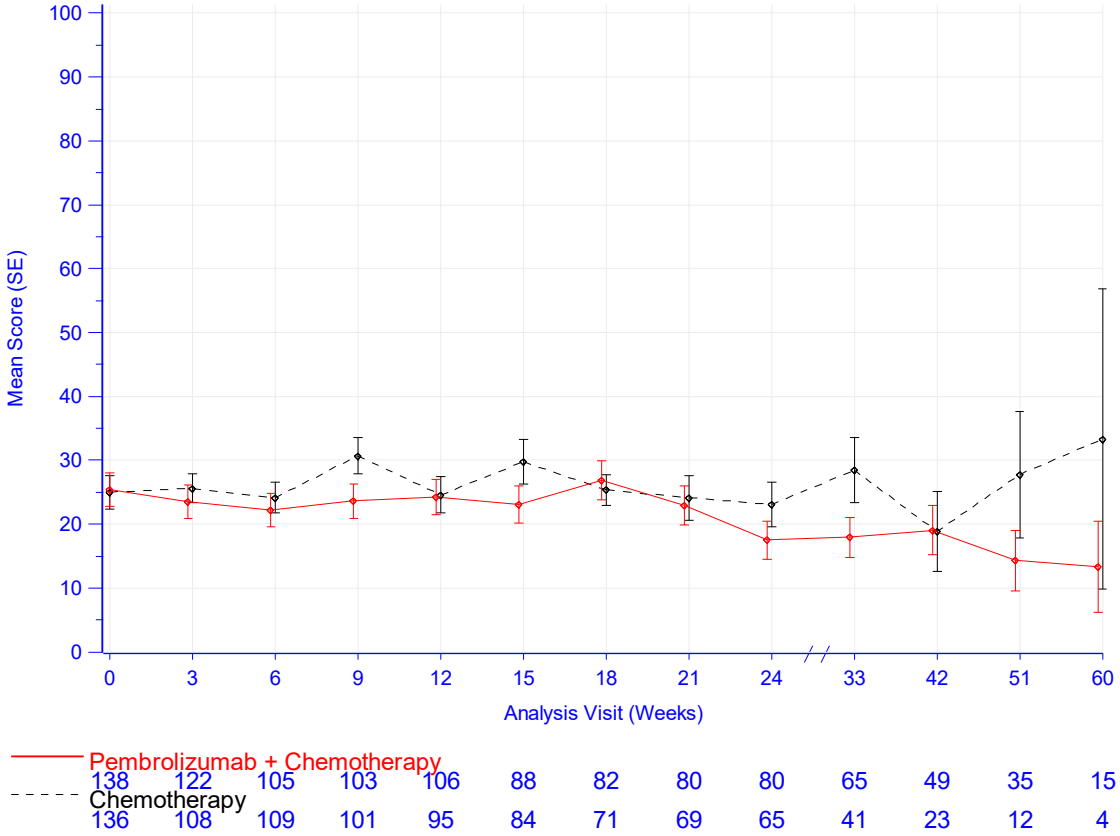
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust

Tabelle 4-80: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 139
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	138 25,4 (31,1) 0 (0; 33,3) 0; 100	136 25 (30,6) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	122 23,5 (29) 0 (0; 33,3) 0; 100	108 25,6 (23,9) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	105 22,2 (26,8) 0 (0; 33,3) 0; 100	109 24,2 (25,2) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 23,6 (27,1) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	101 30,7 (28,6) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	106 24,2 (28,2) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	95 24,6 (27,6) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	88 23,1 (26,9) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	84 29,8 (31,9) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	82 26,8 (27,9) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	71 25,4 (20,7) 33,3 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	80 22,9 (26,8) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	69 24,2 (29,1) 0 (0; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 139
Woche 24		
N[d]	80	65
Mittelwert (SD)	17,5 (26,5)	23,1 (28,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[d]	65	41
Mittelwert (SD)	17,9 (25,1)	28,5 (33)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 42		
N[d]	49	23
Mittelwert (SD)	19 (27,2)	18,8 (29,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[d]	35	12
Mittelwert (SD)	14,3 (28,3)	27,8 (34,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 50)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 60		
N[d]	15	4
Mittelwert (SD)	13,3 (27,6)	33,3 (47,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-118: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-80 und Abbildung 4-118 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, leicht unterscheiden. Die Werte des Interventionsarms zeigen unter Schwankungen über den Studienverlauf eine leichte Verbesserung. Patienten im Kontrollarm zeigen zu Woche 9, 15 und 33 eine Verschlechterung. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

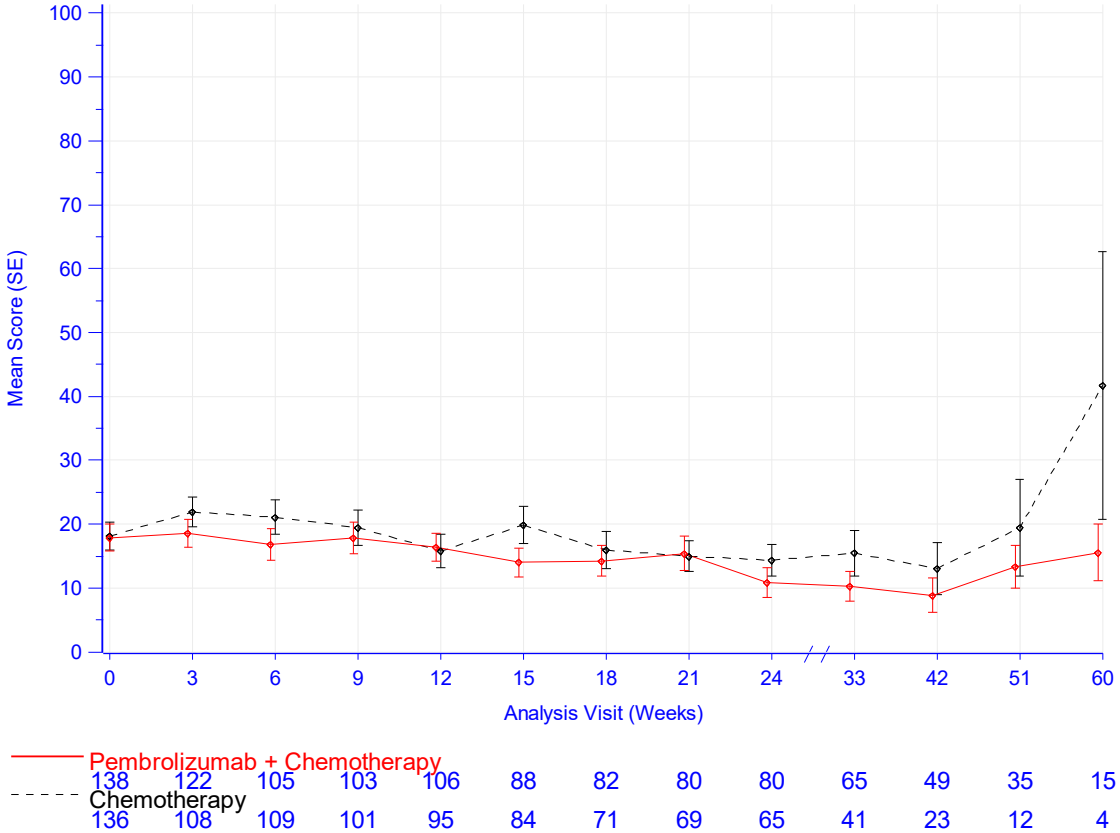
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

Tabelle 4-81: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 139
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	138 17,9 (25,2) 0 (0; 33,3) 0; 100	136 18,1 (25,9) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	122 18,6 (24,6) 0 (0; 33,3) 0; 100	108 21,9 (24,2) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	105 16,8 (24,9) 0 (0; 33,3) 0; 100	109 21,1 (28,6) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 17,8 (25,1) 0 (0; 33,3) 0; 100	101 19,5 (27,6) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	106 16,4 (22,2) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	95 15,8 (26,1) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	88 14 (21,3) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	84 19,8 (26,4) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	82 14,2 (21,6) 0 (0; 33,3) 0; 100	71 16 (24,5) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	80 15,4 (24,3) 0 (0; 33,3) 0; 100	69 15 (20,2) 0 (0; 33,3) 0; 66,7

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 139
Woche 24		
N[d]	80	65
Mittelwert (SD)	10,8 (21,1)	14,4 (20,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 33		
N[d]	65	41
Mittelwert (SD)	10,3 (18,6)	15,4 (22,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 42		
N[d]	49	23
Mittelwert (SD)	8,8 (19)	13 (19,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 51		
N[d]	35	12
Mittelwert (SD)	13,3 (20,1)	19,4 (26,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 60		
N[d]	15	4
Mittelwert (SD)	15,6 (17,2)	41,7 (41,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (16,7; 66,7)
Min, Max	0; 33,3	0; 100

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-119: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-81 und Abbildung 4-119 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau, nur zu Woche 15 zeigt sich eine leichte Verschlechterung im Kontrollarm. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

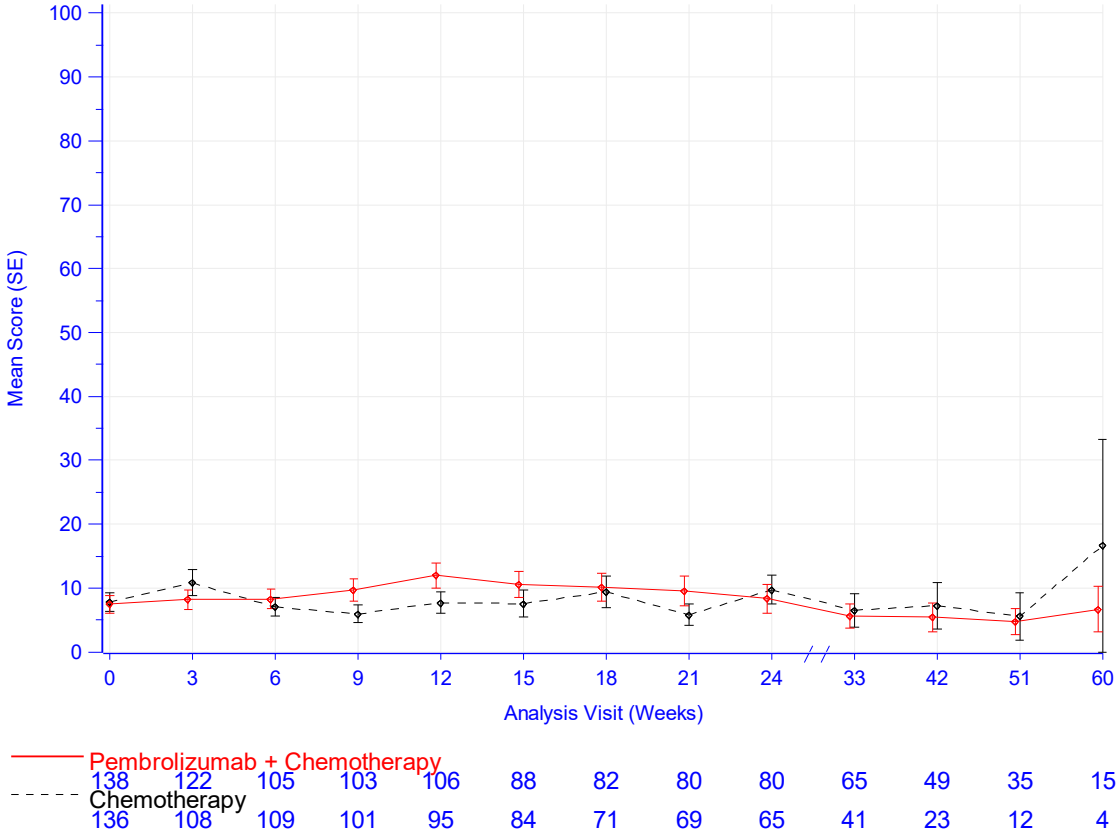
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhoe

Tabelle 4-82: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 139
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	138 7,5 (16,1) 0 (0; 0) 0; 66,7	136 7,8 (16,8) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	122 8,2 (16,8) 0 (0; 0) 0; 66,7	108 10,8 (21,3) 0 (0; 16,7) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	105 8,3 (15,9) 0 (0; 0) 0; 66,7	109 7 (15,1) 0 (0; 0) 0; 66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 9,7 (17,2) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	101 5,9 (13,7) 0 (0; 0) 0; 66,7
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	106 11,9 (20,7) 0 (0; 33,3) 0; 100	95 7,7 (16,5) 0 (0; 0) 0; 66,7
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	88 10,6 (19,3) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	84 7,5 (19,6) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	82 10,2 (20,1) 0 (0; 0) 0; 100	71 9,4 (20,5) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	80 9,6 (20,7) 0 (0; 0) 0; 100	69 5,8 (14) 0 (0; 0) 0; 66,7

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 139
Woche 24		
N[d]	80	65
Mittelwert (SD)	8,3 (20,2)	9,7 (18,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 33		
N[d]	65	41
Mittelwert (SD)	5,6 (15,1)	6,5 (17)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 42		
N[d]	49	23
Mittelwert (SD)	5,4 (15,7)	7,2 (17,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 51		
N[d]	35	12
Mittelwert (SD)	4,8 (11,8)	5,6 (13)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
Woche 60		
N[d]	15	4
Mittelwert (SD)	6,7 (13,8)	16,7 (33,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-120: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-82 und Abbildung 4-120 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-OES18

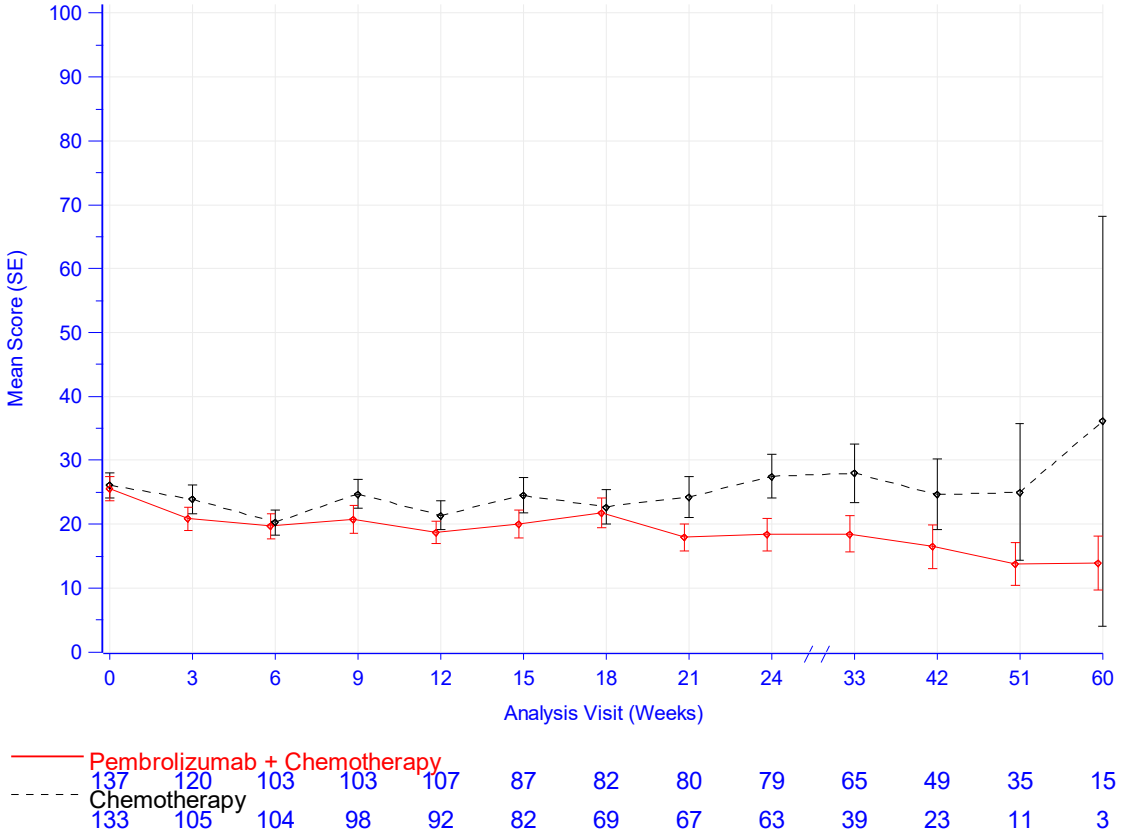
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Essen

Tabelle 4-83: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Essen des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Essen	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 136
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	137 25,5 (21,4) 25 (8,3; 33,3) 0; 83,3	133 26,1 (23,3) 25 (8,3; 41,7) 0; 91,7
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	120 20,8 (20,2) 16,7 (8,3; 33,3) 0; 100	105 23,9 (23,7) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 19,7 (20) 16,7 (0; 25) 0; 91,7	104 20,3 (20) 16,7 (0; 33,3) 0; 75
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 20,7 (22,4) 16,7 (0; 33,3) 0; 91,7	98 24,7 (22,6) 16,7 (8,3; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	107 18,7 (17,7) 16,7 (0; 33,3) 0; 66,7	92 21,4 (21,7) 16,7 (0; 33,3) 0; 91,7
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	87 20 (20,3) 16,7 (0; 33,3) 0; 75	82 24,5 (25) 16,7 (0; 41,7) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	82 21,7 (21,2) 16,7 (0; 33,3) 0; 83,3	69 22,7 (22,7) 16,7 (0; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-OES18 Essen	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 136
Woche 21		
N[d]	80	67
Mittelwert (SD)	17,9 (18,9)	24,3 (26,2)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 25)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 91,7
Woche 24		
N[d]	79	63
Mittelwert (SD)	18,4 (22,7)	27,5 (26,9)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0; 25)	25 (0; 41,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[d]	65	39
Mittelwert (SD)	18,5 (22,7)	28 (28,5)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0; 25)	16,7 (0; 50)
Min, Max	0; 91,7	0; 100
Woche 42		
N[d]	49	23
Mittelwert (SD)	16,5 (23,9)	24,6 (26,5)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0; 25)	16,7 (0; 41,7)
Min, Max	0; 91,7	0; 91,7
Woche 51		
N[d]	35	11
Mittelwert (SD)	13,8 (19,7)	25 (35,6)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0; 16,7)	8,3 (0; 58,3)
Min, Max	0; 75	0; 100
Woche 60		
N[d]	15	3
Mittelwert (SD)	13,9 (16,3)	36,1 (55,5)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0; 33,3)	8,3 (0; 100)
Min, Max	0; 41,7	0; 100

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-121: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Essen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-83 und Abbildung 4-121 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Essen des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte trennen sich ab Woche 18 leicht und verweilen auf leicht unterschiedlichen Niveaus. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

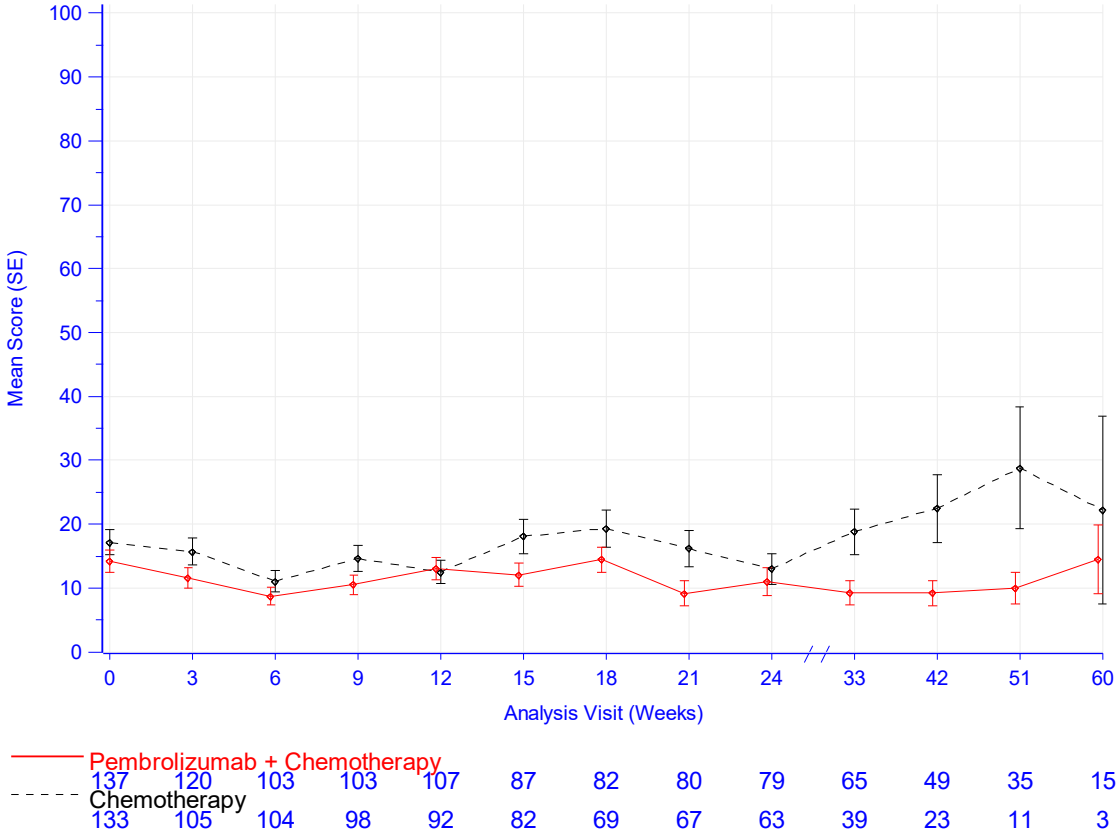
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Reflux

Tabelle 4-84: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Reflux	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 136
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	137 14,2 (20,5) 0 (0; 33,3) 0; 100	133 17,2 (22,2) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	120 11,5 (17,4) 0 (0; 16,7) 0; 83,3	105 15,7 (21,2) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 8,7 (13,6) 0 (0; 16,7) 0; 50	104 11,1 (16,8) 0 (0; 16,7) 0; 66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 10,5 (15,1) 0 (0; 16,7) 0; 66,7	98 14,6 (20,6) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	107 13,1 (18,2) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	92 12,5 (17,1) 0 (0; 25) 0; 66,7
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	87 12,1 (16,6) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	82 18,1 (24,6) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	82 14,4 (17,5) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	69 19,3 (24,2) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	80 9,2 (17,2) 0 (0; 16,7) 0; 66,7	67 16,2 (23) 0 (0; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-OES18 Reflux	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 136
Woche 24		
N[d]	79	63
Mittelwert (SD)	11 (19,2)	13 (19,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 33		
N[d]	65	39
Mittelwert (SD)	9,2 (15,3)	18,8 (22,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 42		
N[d]	49	23
Mittelwert (SD)	9,2 (14,1)	22,5 (25,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 50	0; 66,7
Woche 51		
N[d]	35	11
Mittelwert (SD)	10 (14,7)	28,8 (31,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 50	0; 100
Woche 60		
N[d]	15	3
Mittelwert (SD)	14,4 (20,8)	22,2 (25,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	16,7 (0; 50)
Min, Max	0; 66,7	0; 50

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS≥10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-122: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Reflux zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-84 und Abbildung 4-122 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, leicht unterscheiden. Die Werte des Interventionsarms bleiben unter leichten Schwankungen über den gesamten Studienverlauf auf einem gleichbleibenden Niveau Der Kontrollarm zeigt leichte Schwankungen und ab Woche 24 eine leichte Verschlechterung der Werte. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

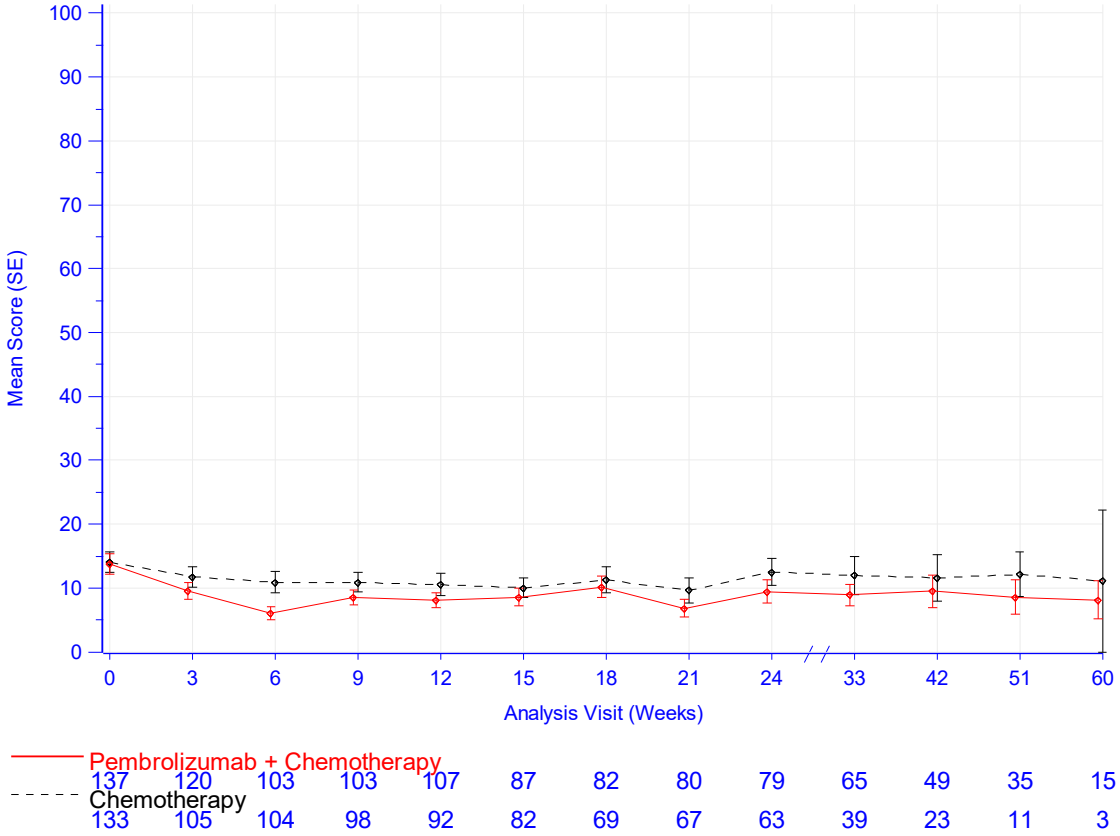
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4-85: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Schmerzen	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 136
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	137 13,8 (18,5) 11,1 (0; 22,2) 0; 100	133 14 (18,4) 11,1 (0; 22,2) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	120 9,5 (14,2) 0 (0; 22,2) 0; 88,9	105 11,7 (15,9) 0 (0; 22,2) 0; 66,7
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 6 (10,3) 0 (0; 11,1) 0; 44,4	104 10,9 (16,8) 0 (0; 11,1) 0; 66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 8,5 (11,8) 0 (0; 11,1) 0; 55,6	98 10,9 (15,2) 0 (0; 11,1) 0; 66,7
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	107 8,1 (12,2) 0 (0; 11,1) 0; 77,8	92 10,5 (16,7) 0 (0; 22,2) 0; 77,8
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	87 8,6 (13,1) 0 (0; 11,1) 0; 55,6	82 10 (13,7) 0 (0; 11,1) 0; 55,6
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	82 10,2 (15) 0 (0; 22,2) 0; 77,8	69 11,3 (16,7) 0 (0; 22,2) 0; 55,6
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	80 6,8 (12,4) 0 (0; 11,1) 0; 55,6	67 9,6 (15,8) 0 (0; 11,1) 0; 66,7

EORTC QLQ-OES18 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 136
Woche 24		
N[d]	79	63
Mittelwert (SD)	9,4 (16)	12,5 (17,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 11,1)	0 (0; 22,2)
Min, Max	0; 88,9	0; 66,7
Woche 33		
N[d]	65	39
Mittelwert (SD)	8,9 (13,9)	12 (18,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 11,1)	11,1 (0; 11,1)
Min, Max	0; 66,7	0; 88,9
Woche 42		
N[d]	49	23
Mittelwert (SD)	9,5 (17,9)	11,6 (17,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 11,1)	0 (0; 22,2)
Min, Max	0; 77,8	0; 55,6
Woche 51		
N[d]	35	11
Mittelwert (SD)	8,6 (16,2)	12,1 (11,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 11,1)	11,1 (0; 22,2)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
Woche 60		
N[d]	15	3
Mittelwert (SD)	8,1 (11,5)	11,1 (19,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 22,2)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-123: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-85 und Abbildung 4-123 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

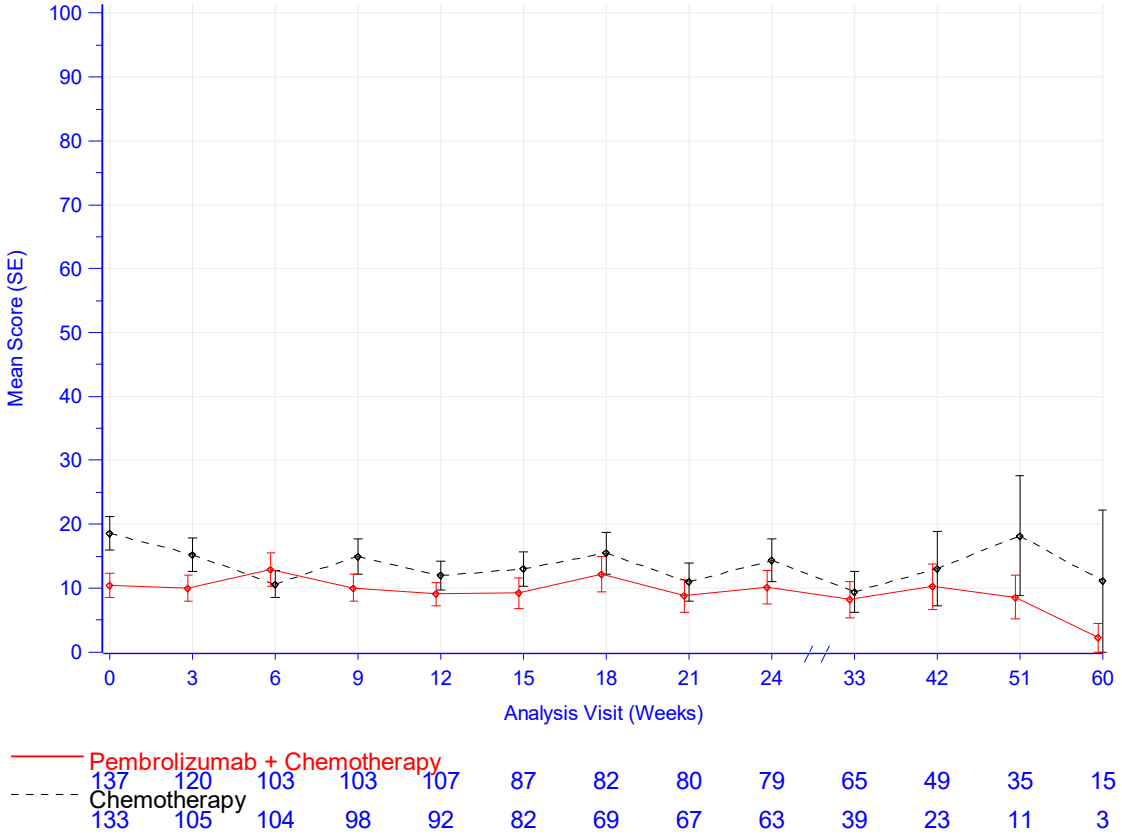
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Speichelschlucken

Tabelle 4-86: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Speichelschlucken	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 136
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	137 10,5 (22) 0 (0; 0) 0; 100	133 18,5 (29,7) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	120 10 (22,7) 0 (0; 0) 0; 100	105 15,2 (27,4) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 12,9 (26,5) 0 (0; 0) 0; 100	104 10,6 (21,4) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 10 (21,3) 0 (0; 0) 0; 100	98 15 (27,5) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	107 9 (19,2) 0 (0; 0) 0; 66,7	92 12 (21,3) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	87 9,2 (22) 0 (0; 0) 0; 100	82 13 (24,4) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	82 12,2 (24,9) 0 (0; 33,3) 0; 100	69 15,5 (27,2) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	80 8,8 (22,3) 0 (0; 0) 0; 100	67 10,9 (24,2) 0 (0; 0) 0; 100

EORTC QLQ-OES18 Speichelschlucken	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 136
Woche 24		
N[d]	79	63
Mittelwert (SD)	10,1 (22,9)	14,3 (26,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[d]	65	39
Mittelwert (SD)	8,2 (22,8)	9,4 (20,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 42		
N[d]	49	23
Mittelwert (SD)	10,2 (24,7)	13 (28)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[d]	35	11
Mittelwert (SD)	8,6 (20,4)	18,2 (31,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 60		
N[d]	15	3
Mittelwert (SD)	2,2 (8,6)	11,1 (19,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-124: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Speichelschlucken zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-86 und Abbildung 4-124 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf unter leichten Schwankungen auf einem vergleichbaren Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

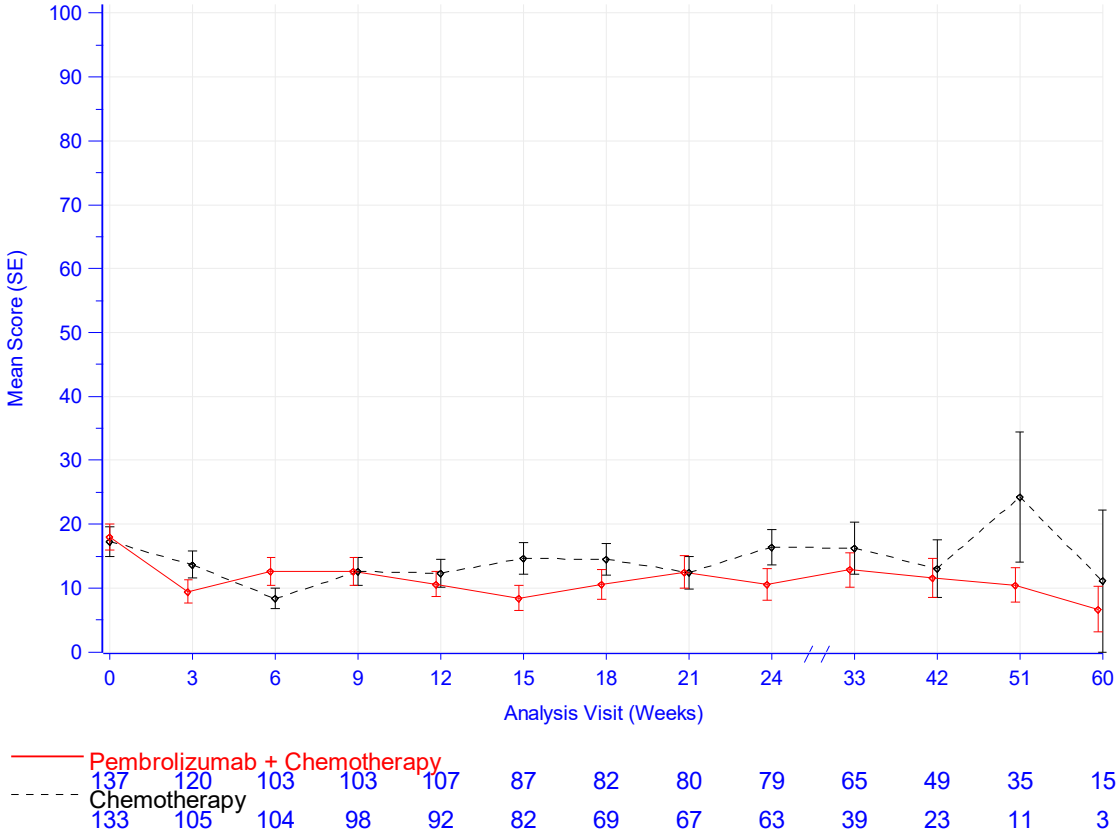
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Verschlucken

Tabelle 4-87: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Verschlucken	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 136
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	137 18 (24,3) 0 (0; 33,3) 0; 100	133 17,3 (27,1) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	120 9,4 (19,9) 0 (0; 0) 0; 100	105 13,7 (21,5) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 12,6 (22) 0 (0; 33,3) 0; 100	104 8,3 (16,6) 0 (0; 0) 0; 66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 12,6 (22,4) 0 (0; 33,3) 0; 100	98 12,6 (21,7) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	107 10,6 (20,3) 0 (0; 33,3) 0; 100	92 12,3 (21,4) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	87 8,4 (18,5) 0 (0; 0) 0; 100	82 14,6 (22,9) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	82 10,6 (21,5) 0 (0; 0) 0; 100	69 14,5 (21) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	80 12,5 (22,7) 0 (0; 33,3) 0; 100	67 12,4 (20,8) 0 (0; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-OES18 Verschlucken	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 136
Woche 24		
N[d]	79	63
Mittelwert (SD)	10,5 (22,4)	16,4 (22,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[d]	65	39
Mittelwert (SD)	12,8 (21,8)	16,2 (25,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 42		
N[d]	49	23
Mittelwert (SD)	11,6 (21)	13 (21,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 51		
N[d]	35	11
Mittelwert (SD)	10,5 (15,7)	24,2 (33,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 100
Woche 60		
N[d]	15	3
Mittelwert (SD)	6,7 (13,8)	11,1 (19,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-125: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verschlucken zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-87 und Abbildung 4-125 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, leicht unterscheiden. Die Werte in beiden Behandlungsarmen zeigen leichte Schwankungen. Zu Woche 15 und 24 ist im Interventionsarm eine Verbesserung der Werte zu beobachten. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

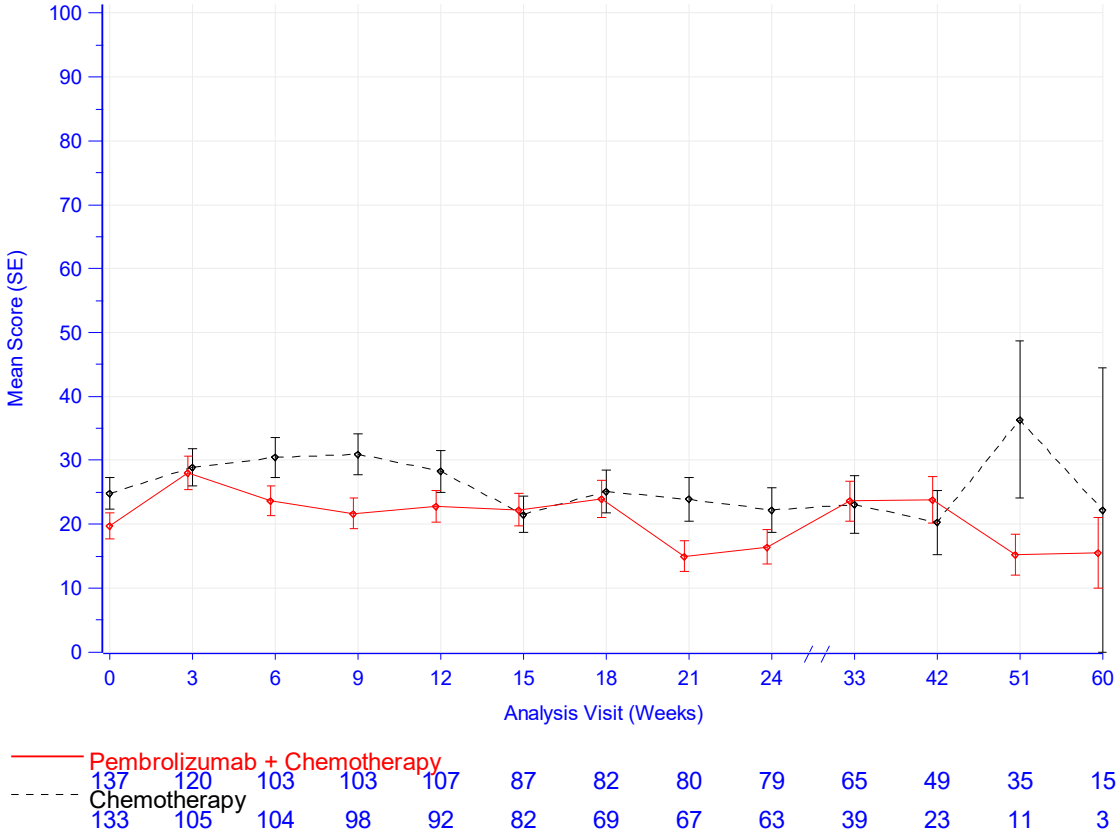
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Mundtrockenheit

Tabelle 4-88: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Mundtrockenheit	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 136
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	137 19,7 (23,8) 0 (0; 33,3) 0; 100	133 24,8 (28,9) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	120 28,1 (28,7) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	105 28,9 (30,3) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 23,6 (23,6) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	104 30,4 (31,5) 33,3 (0; 50) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 21,7 (24,6) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	98 31 (31,8) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	107 22,7 (25,7) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	92 28,3 (31,6) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	87 22,2 (23,7) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	82 21,5 (25,3) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	82 24 (26,3) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	69 25,1 (27,7) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	80 15 (21,1) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	67 23,9 (27,7) 33,3 (0; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-OES18 Mundtrockenheit	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 136
Woche 24		
N[d]	79	63
Mittelwert (SD)	16,5 (23,8)	22,2 (28,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[d]	65	39
Mittelwert (SD)	23,6 (25,5)	23,1 (27,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 42		
N[d]	49	23
Mittelwert (SD)	23,8 (25,5)	20,3 (24,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 51		
N[d]	35	11
Mittelwert (SD)	15,2 (18,7)	36,4 (40,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 60		
N[d]	15	3
Mittelwert (SD)	15,6 (21,3)	22,2 (38,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 66,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-126: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Mundtrockenheit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-88 und Abbildung 4-126 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU leicht unterscheiden. Die Werte beider Behandlungsarme zeigen deutliche Schwankungen über den Studienverlauf, wobei sich in Woche 9 und 21 eine Verbesserung im Interventionsarm zeigt. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

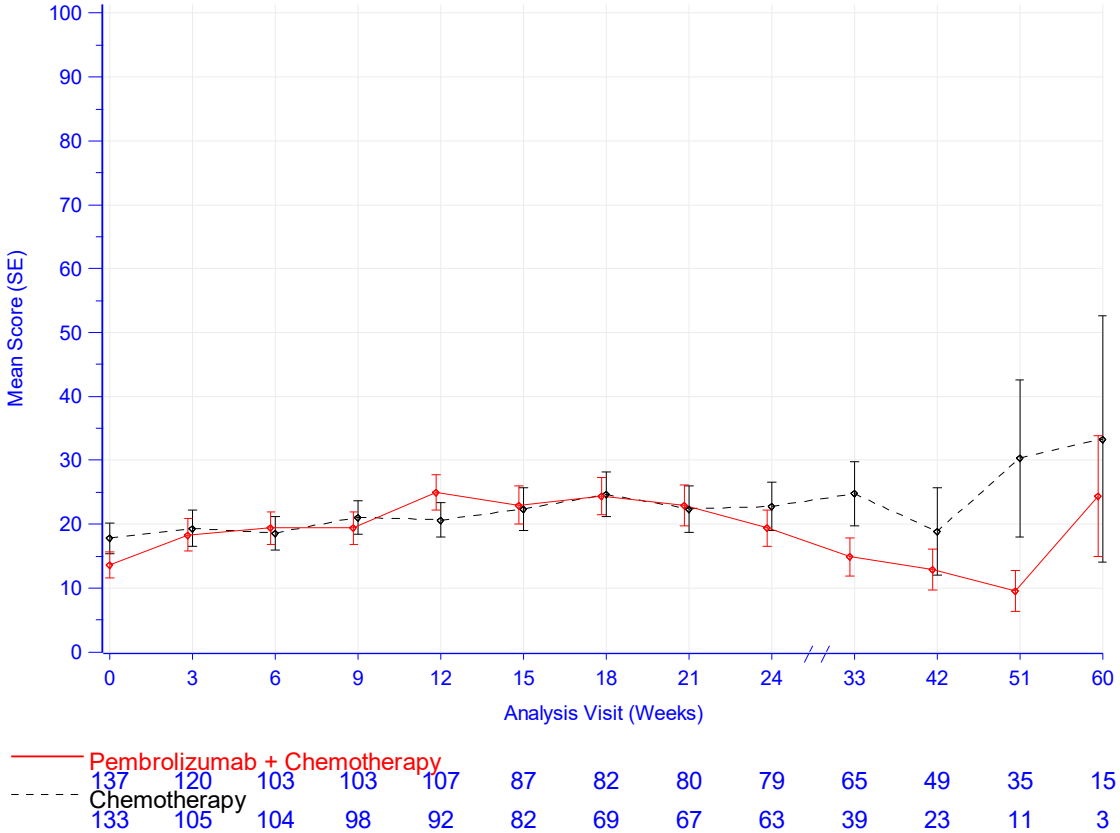
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Geschmackssinn

Tabelle 4-89: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Geschmackssinn des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Geschmackssinn	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 136
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	137 13,6 (23,8) 0 (0; 33,3) 0; 100	133 17,8 (27,7) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	120 18,3 (27,6) 0 (0; 33,3) 0; 100	105 19,4 (28,4) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 19,4 (25,8) 0 (0; 33,3) 0; 100	104 18,6 (27) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 19,4 (25,8) 0 (0; 33,3) 0; 100	98 21,1 (25,9) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	107 24,9 (28,6) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	92 20,7 (25,6) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	87 23 (28) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	82 22,4 (30,1) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	82 24,4 (26,2) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	69 24,6 (29) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	80 22,9 (28,9) 0 (0; 33,3) 0; 100	67 22,4 (29,8) 0 (0; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-OES18 Geschmackssinn	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 136
Woche 24		
N[d]	79	63
Mittelwert (SD)	19,4 (25,4)	22,8 (29,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[d]	65	39
Mittelwert (SD)	14,9 (24,3)	24,8 (31,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 42		
N[d]	49	23
Mittelwert (SD)	12,9 (22,4)	18,8 (33,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[d]	35	11
Mittelwert (SD)	9,5 (19,1)	30,3 (40,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 66,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 60		
N[d]	15	3
Mittelwert (SD)	24,4 (36,7)	33,3 (33,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 66,7

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-127: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Geschmackssinn zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-89 und Abbildung 4-127 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Geschmackssinn des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte beider Behandlungsarme schwanken über den Studienverlauf. Ab Woche 21 trennen sich die Kurven leicht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

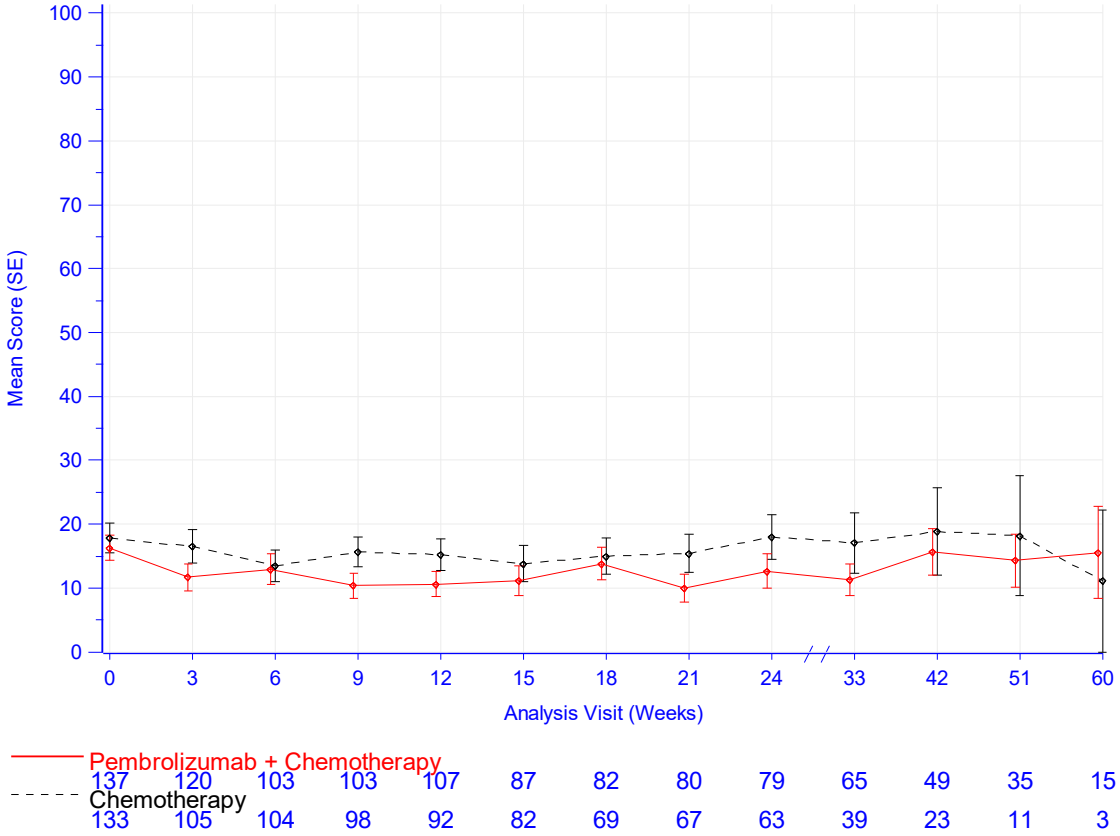
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Husten

Tabelle 4-90: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Husten	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 136
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	137 16,3 (23,6) 0 (0; 33,3) 0; 100	133 17,8 (26,8) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	120 11,7 (22,7) 0 (0; 33,3) 0; 100	105 16,5 (26,6) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 12,9 (23,9) 0 (0; 33,3) 0; 100	104 13,5 (24,8) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 10,4 (20,4) 0 (0; 0) 0; 100	98 15,6 (23,5) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	107 10,6 (20,3) 0 (0; 33,3) 0; 100	92 15,2 (24,4) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	87 11,1 (22) 0 (0; 33,3) 0; 100	82 13,8 (25,6) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	82 13,8 (22,8) 0 (0; 33,3) 0; 100	69 15 (23,9) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	80 10 (19,4) 0 (0; 16,7) 0; 100	67 15,4 (24,2) 0 (0; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-OES18 Husten	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 136
Woche 24		
N[d]	79	63
Mittelwert (SD)	12,7 (24,1)	18 (27,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[d]	65	39
Mittelwert (SD)	11,3 (19,8)	17,1 (29,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 42		
N[d]	49	23
Mittelwert (SD)	15,6 (25,6)	18,8 (33,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[d]	35	11
Mittelwert (SD)	14,3 (24,6)	18,2 (31,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 60		
N[d]	15	3
Mittelwert (SD)	15,6 (27,8)	11,1 (19,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 33,3

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-128: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-90 und Abbildung 4-128 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

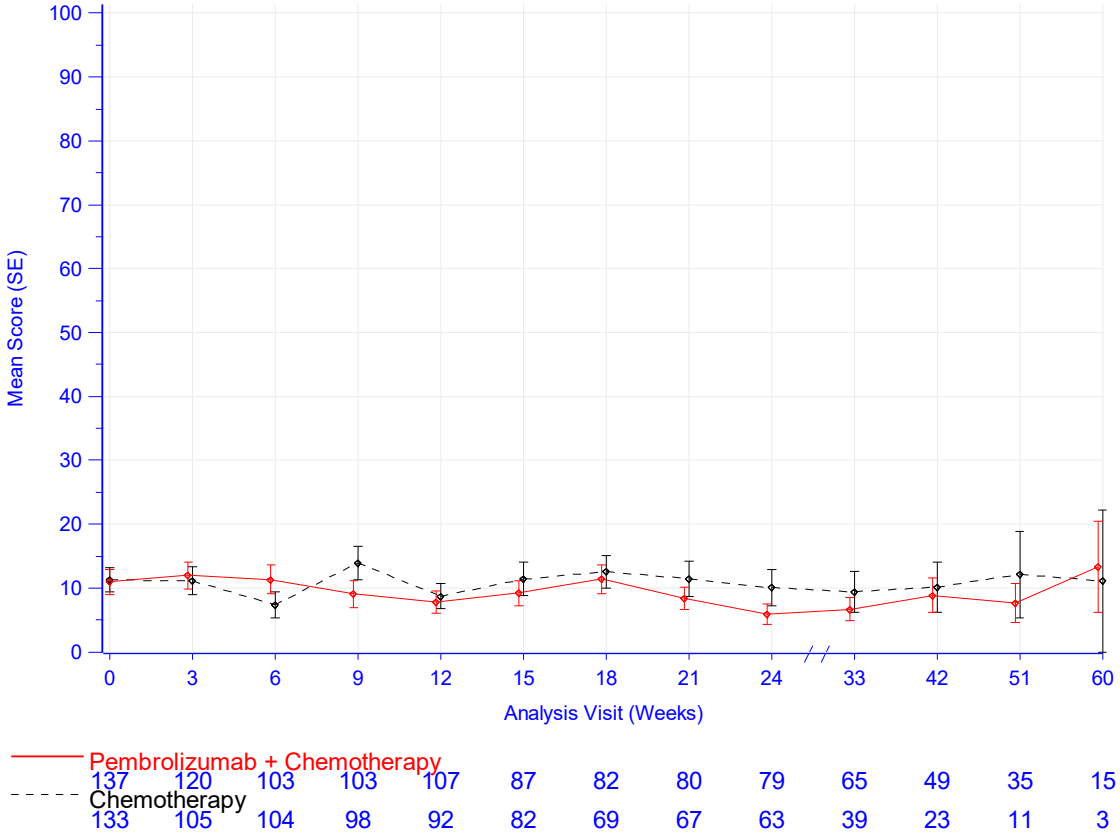
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Sprechen

Tabelle 4-91: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Sprechen des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Sprechen	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 136
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	137 10,9 (23,3) 0 (0; 0) 0; 100	133 11,3 (21,7) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	120 11,9 (23,6) 0 (0; 16,7) 0; 100	105 11,1 (22) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 11,3 (23,1) 0 (0; 0) 0; 100	104 7,4 (20,8) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 9,1 (21) 0 (0; 0) 0; 100	98 13,9 (25,7) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	107 7,8 (18,6) 0 (0; 0) 0; 100	92 8,7 (19,1) 0 (0; 0) 0; 66,7
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	87 9,2 (18,8) 0 (0; 0) 0; 66,7	82 11,4 (23,6) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	82 11,4 (20,4) 0 (0; 33,3) 0; 100	69 12,6 (21,5) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	80 8,3 (15,5) 0 (0; 0) 0; 66,7	67 11,4 (22,9) 0 (0; 0) 0; 100

EORTC QLQ-OES18 Sprechen	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 136
Woche 24		
N[d]	79	63
Mittelwert (SD)	5,9 (13,9)	10,1 (22,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 33		
N[d]	65	39
Mittelwert (SD)	6,7 (14,7)	9,4 (20,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 42		
N[d]	49	23
Mittelwert (SD)	8,8 (19)	10,1 (18,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 51		
N[d]	35	11
Mittelwert (SD)	7,6 (18,2)	12,1 (22,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 60		
N[d]	15	3
Mittelwert (SD)	13,3 (27,6)	11,1 (19,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 33,3

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-129: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Sprechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-91 und Abbildung 4-129 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Sprechen des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

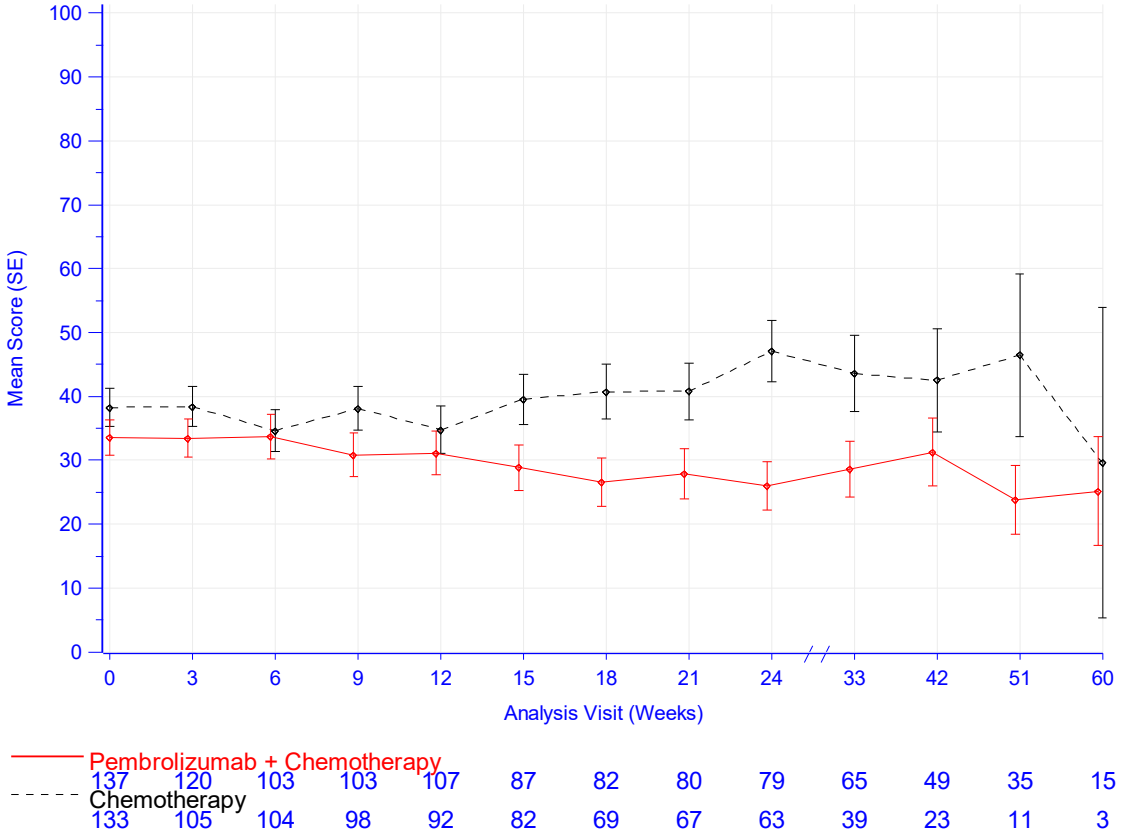
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Dysphagie

Tabelle 4-92: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Dysphagie	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 136
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	137 33,6 (32,2) 22,2 (11,1; 55,6) 0; 100	133 38,3 (34,6) 33,3 (11,1; 66,7) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	120 33,4 (32,8) 22,2 (5,6; 55,6) 0; 100	105 38,4 (32) 33,3 (11,1; 66,7) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 33,7 (35,6) 22,2 (0; 66,7) 0; 100	104 34,6 (33) 27,8 (0; 55,6) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 30,9 (34,4) 11,1 (0; 55,6) 0; 100	98 38,1 (33,8) 33,3 (11,1; 66,7) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	107 31,2 (34,9) 11,1 (0; 55,6) 0; 100	92 34,8 (35,6) 22,2 (0; 66,7) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	87 28,9 (33,5) 11,1 (0; 55,6) 0; 100	82 39,6 (35,8) 33,3 (11,1; 66,7) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	82 26,6 (34,2) 11,1 (0; 44,4) 0; 100	69 40,7 (35,6) 33,3 (11,1; 66,7) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	80 27,9 (35,2) 11,1 (0; 50) 0; 100	67 40,8 (36,4) 33,3 (11,1; 77,8) 0; 100

EORTC QLQ-OES18 Dysphagie	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 136
Woche 24		
N[d]	79	63
Mittelwert (SD)	26 (33,3)	47,1 (38)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0; 44,4)	44,4 (11,1; 77,8)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[d]	65	39
Mittelwert (SD)	28,5 (35,2)	43,6 (37)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0; 44,4)	33,3 (11,1; 77,8)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 42		
N[d]	49	23
Mittelwert (SD)	31,3 (36,8)	42,5 (38,6)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0; 55,6)	33,3 (0; 77,8)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[d]	35	11
Mittelwert (SD)	23,8 (31,9)	46,5 (42,1)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0; 44,4)	33,3 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 60		
N[d]	15	3
Mittelwert (SD)	25,2 (32,9)	29,6 (42,1)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0; 33,3)	11,1 (0; 77,8)
Min, Max	0; 88,9	0; 77,8

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS≥10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-130: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-92 und Abbildung 4-130 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, leicht unterscheiden. Die Kurven trennen sich ab Woche 12 leicht, wobei im Interventionsarm eine leichte Verbesserung und im Kontrollarm eine leichte Verschlechterung der Werte eintritt. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

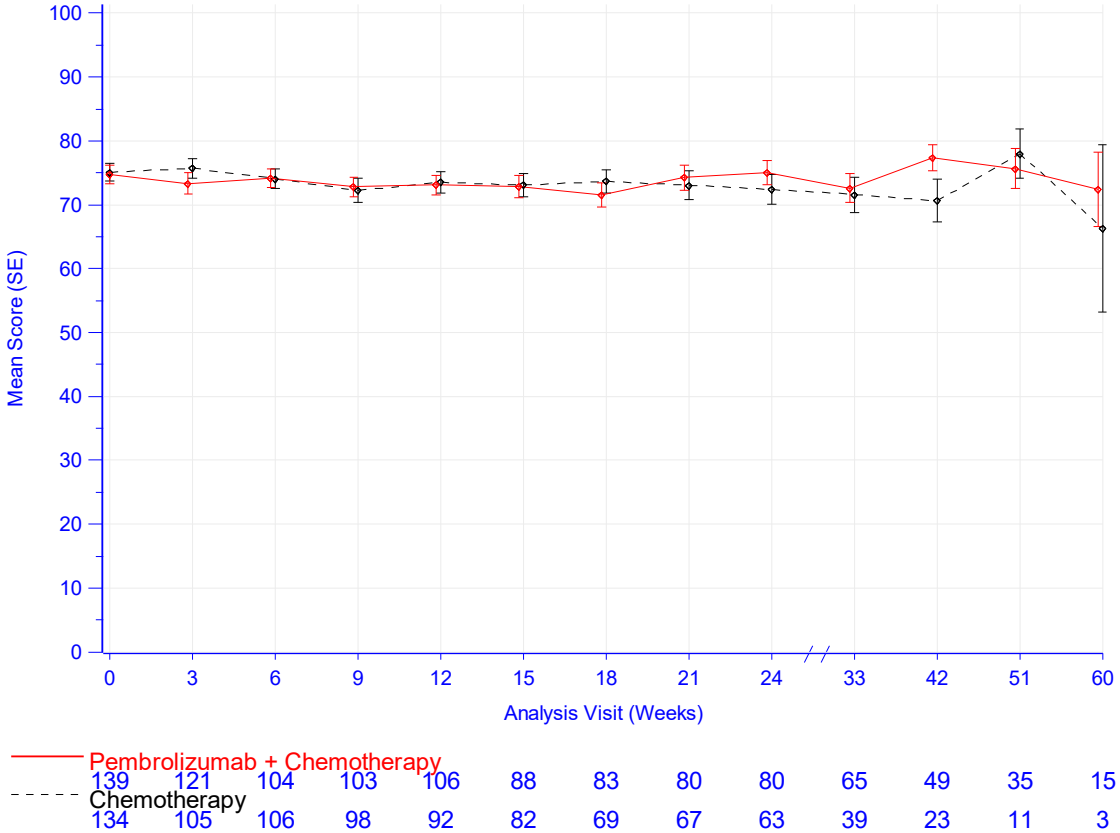
EQ-5D VAS

Tabelle 4-93: Auswertung über den Studienverlauf des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EQ-5D VAS Score	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 136
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	139 74,8 (17) 80 (68; 87) 18; 100	134 75,1 (15,5) 79 (70; 85) 24; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	121 73,4 (17,9) 79 (66; 89) 0; 100	105 75,7 (15,5) 80 (65; 89) 10; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	104 74,2 (15) 75,5 (70; 84,5) 20; 100	106 74,1 (16,1) 79 (65; 84) 20; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 72,8 (16) 75 (65; 85) 20; 100	98 72,2 (18,9) 74,5 (60; 90) 10; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	106 73,1 (15,7) 77,5 (65; 85) 30; 100	92 73,5 (15,7) 78 (65; 85) 14; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	88 72,9 (16,9) 76 (60; 88,5) 30; 100	82 73,1 (16,2) 77,5 (60; 85) 30; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	83 71,5 (16,9) 70 (60; 85) 25; 100	69 73,7 (15,2) 75 (60; 85) 49; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	80 74,3 (17,3) 79,5 (61,5; 90) 28; 100	67 73,1 (18,8) 75 (60; 90) 5; 100

EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 136
Woche 24		
N[d]	80	63
Mittelwert (SD)	75 (16,8)	72,4 (18)
Median (Q1; Q3)	80 (66; 90)	75 (60; 89)
Min, Max	25; 100	30; 99
Woche 33		
N[d]	65	39
Mittelwert (SD)	72,6 (18,5)	71,6 (17,3)
Median (Q1; Q3)	76 (60; 90)	71 (56; 90)
Min, Max	20; 99	40; 95
Woche 42		
N[d]	49	23
Mittelwert (SD)	77,3 (14,2)	70,6 (16,1)
Median (Q1; Q3)	80 (70; 90)	70 (60; 90)
Min, Max	40; 100	49; 98
Woche 51		
N[d]	35	11
Mittelwert (SD)	75,7 (18,3)	78 (12,9)
Median (Q1; Q3)	80 (61; 90)	80 (70; 90)
Min, Max	30; 100	52; 95
Woche 60		
N[d]	15	3
Mittelwert (SD)	72,4 (22,5)	66,3 (22,7)
Median (Q1; Q3)	79 (61; 90)	70 (42; 87)
Min, Max	17; 98	42; 87

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-131: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-93 und Abbildung 4-131 ist ersichtlich, dass die Werte des Gesundheitszustands der VAS des EQ-5D zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30

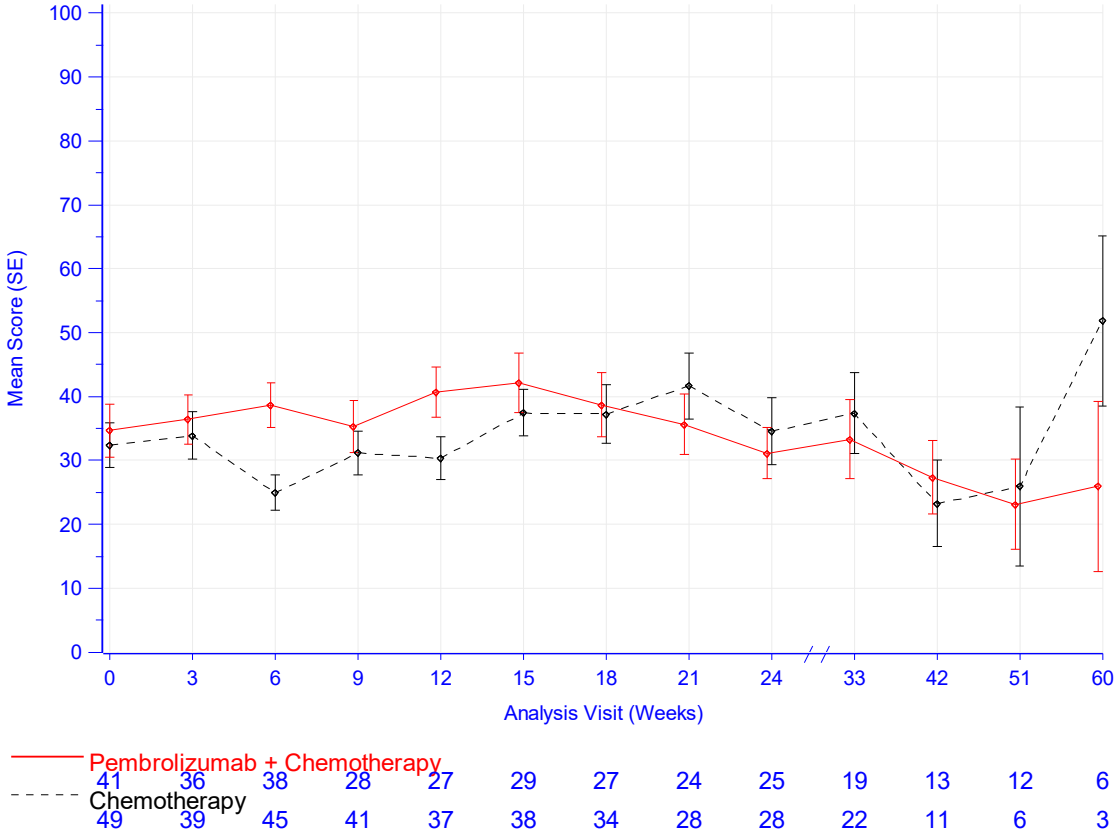
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Tabelle 4-94: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 53
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	41 34,7 (26,4) 33,3 (22,2; 44,4) 0; 100	49 32,4 (24,3) 33,3 (22,2; 44,4) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	36 36,4 (23,1) 33,3 (16,7; 55,6) 0; 100	39 33,9 (23,4) 33,3 (22,2; 44,4) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	38 38,6 (21,6) 33,3 (22,2; 66,7) 0; 66,7	45 24,9 (18,5) 33,3 (11,1; 33,3) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 35,3 (21,8) 33,3 (22,2; 55,6) 0; 66,7	41 31,2 (21,5) 33,3 (22,2; 33,3) 0; 88,9
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 40,7 (20,4) 33,3 (33,3; 55,6) 0; 77,8	37 30,3 (20,6) 33,3 (11,1; 33,3) 0; 77,8
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	29 42,1 (24,7) 44,4 (33,3; 66,7) 0; 77,8	38 37,4 (22,4) 33,3 (22,2; 55,6) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 38,7 (26,2) 33,3 (22,2; 55,6) 0; 100	34 37,3 (26,8) 33,3 (22,2; 55,6) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 53
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 35,6 (23,4) 33,3 (22,2; 50) 0; 77,8	28 41,7 (27,5) 33,3 (27,8; 66,7) 0; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	25 31,1 (20) 33,3 (22,2; 33,3) 0; 77,8	28 34,5 (27,8) 33,3 (11,1; 55,6) 0; 88,9
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	19 33,3 (27,2) 33,3 (11,1; 55,6) 0; 77,8	22 37,4 (29,6) 33,3 (11,1; 55,6) 0; 100
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	13 27,4 (20,6) 33,3 (11,1; 33,3) 0; 66,7	11 23,2 (22,5) 22,2 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	12 23,1 (24,4) 11,1 (5,6; 38,9) 0; 66,7	6 25,9 (30,4) 16,7 (0; 44,4) 0; 77,8
Woche 60		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	6 25,9 (32,7) 11,1 (0; 66,7) 0; 66,7	3 51,9 (23,1) 44,4 (33,3; 77,8) 33,3; 77,8

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-132: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-94 und Abbildung 4-132 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte zeigen über den Studienverlauf Schwankungen. Im Interventionsarm tritt erst eine leichte Verschlechterung, gefolgt von einer Verbesserung ein. Der Kontrollarm zeigt erst eine Verbesserung, gefolgt von einer Verschlechterung über den Studienverlauf. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer großen Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

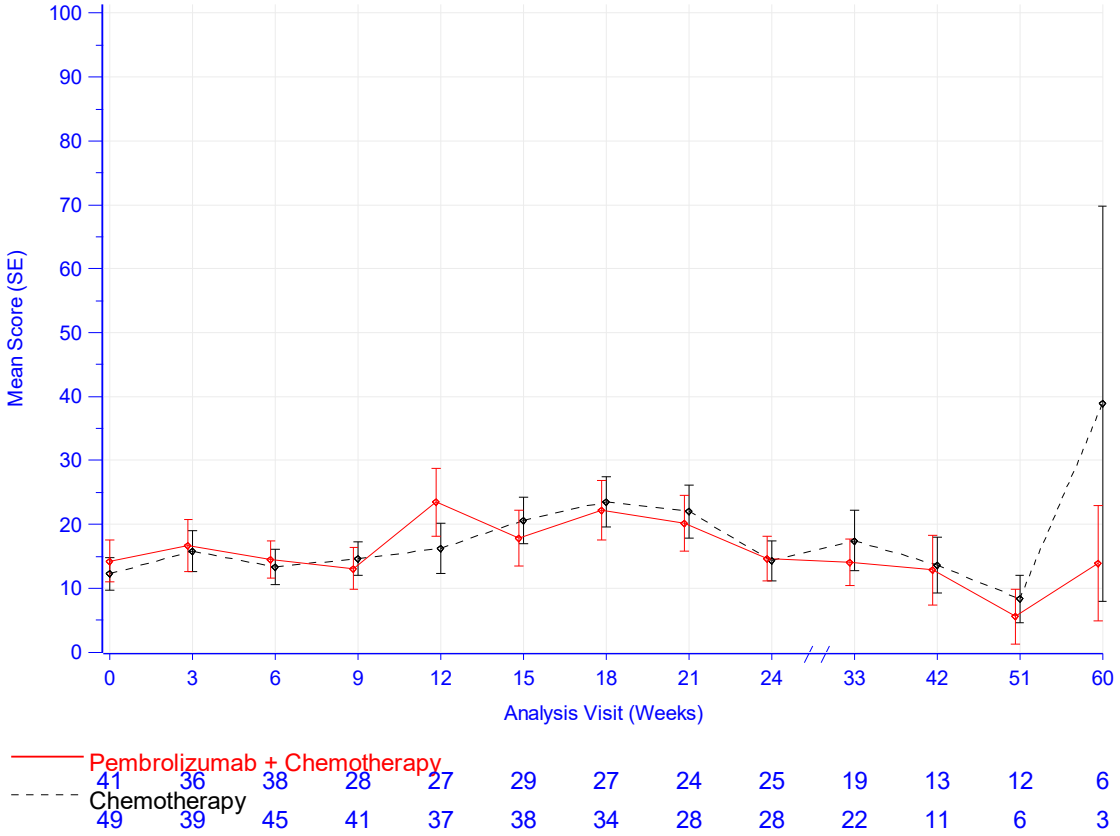
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 4-95: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 53
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	41 14,2 (20,9) 16,7 (0; 16,7) 0; 100	49 12,2 (18,2) 0 (0; 16,7) 0; 83,3
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	36 16,7 (24,2) 8,3 (0; 16,7) 0; 100	39 15,8 (20,2) 16,7 (0; 16,7) 0; 83,3
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	38 14,5 (18,2) 8,3 (0; 33,3) 0; 66,7	45 13,3 (18,3) 16,7 (0; 16,7) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 13,1 (17,2) 8,3 (0; 16,7) 0; 66,7	41 14,6 (17,2) 16,7 (0; 16,7) 0; 66,7
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 23,5 (27,4) 16,7 (0; 33,3) 0; 83,3	37 16,2 (24,1) 0 (0; 33,3) 0; 83,3
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	29 17,8 (23,5) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	38 20,6 (22,7) 16,7 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 22,2 (24) 16,7 (0; 50) 0; 66,7	34 23,5 (22,9) 16,7 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 20,1 (21,4) 16,7 (0; 33,3) 0; 66,7	28 22 (21,8) 16,7 (0; 33,3) 0; 83,3

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 53
Woche 24		
N[d]	25	28
Mittelwert (SD)	14,7 (17,6)	14,3 (16,8)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 16,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 50
Woche 33		
N[d]	19	22
Mittelwert (SD)	14 (16)	17,4 (22,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	8,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 83,3
Woche 42		
N[d]	13	11
Mittelwert (SD)	12,8 (19,4)	13,6 (14,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
Woche 51		
N[d]	12	6
Mittelwert (SD)	5,6 (14,8)	8,3 (9,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	8,3 (0; 16,7)
Min, Max	0; 50	0; 16,7
Woche 60		
N[d]	6	3
Mittelwert (SD)	13,9 (22,2)	38,9 (53,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 100)
Min, Max	0; 50	0; 100

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-133: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-95 und Abbildung 4-133 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben unter leichten Schwankungen auch im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer großen Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

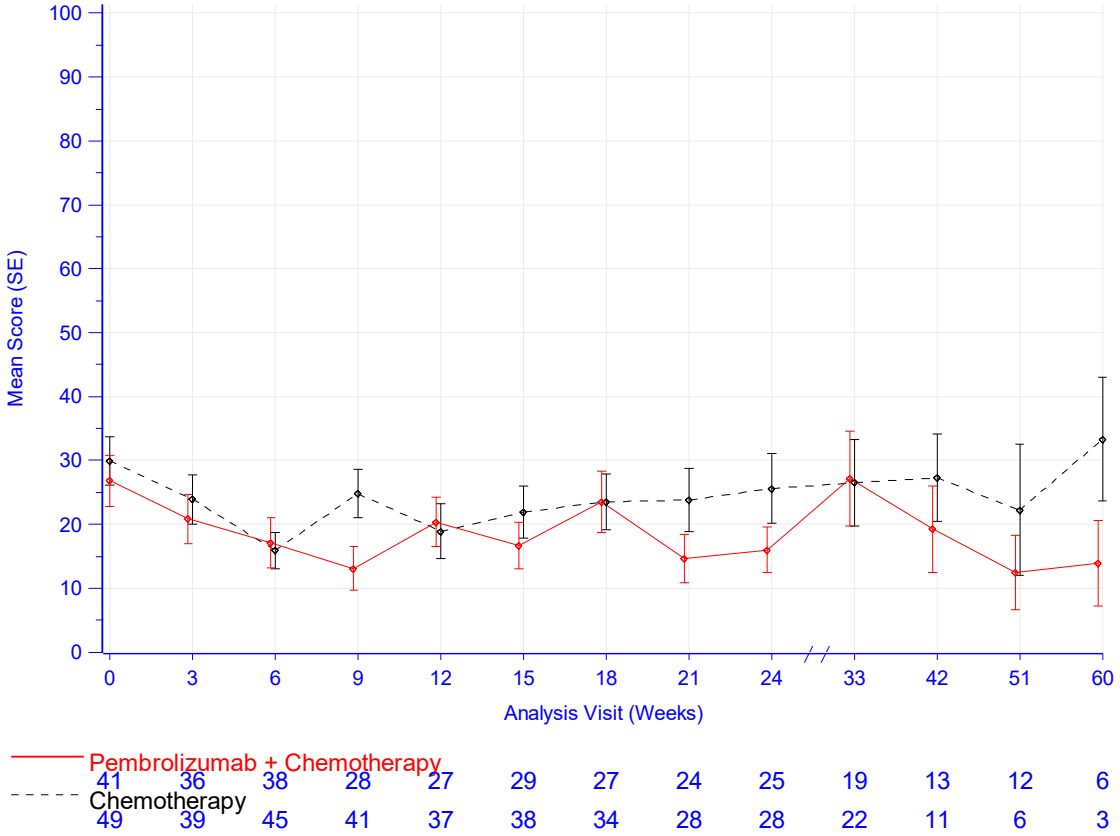
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4-96: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 53
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	41 26,8 (25,8) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	49 29,9 (26,1) 16,7 (16,7; 50) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	36 20,8 (23) 16,7 (0; 33,3) 0; 83,3	39 23,9 (24,1) 16,7 (0; 50) 0; 83,3
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	38 17,1 (24) 0 (0; 33,3) 0; 83,3	45 15,9 (19,1) 16,7 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 13,1 (18,3) 0 (0; 33,3) 0; 50	41 24,8 (24,5) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 20,4 (19,8) 16,7 (0; 33,3) 0; 66,7	37 18,9 (26,1) 0 (0; 33,3) 0; 83,3
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	29 16,7 (19,4) 16,7 (0; 33,3) 0; 66,7	38 21,9 (24,8) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 23,5 (25) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	34 23,5 (25,3) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 14,6 (18,6) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	28 23,8 (26,2) 16,7 (0; 33,3) 0; 83,3

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 53
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	25 16 (17,7) 16,7 (0; 33,3) 0; 50	28 25,6 (28,9) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	19 27,2 (32,5) 16,7 (0; 50) 0; 100	22 26,5 (32) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	13 19,2 (24,4) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	11 27,3 (22,7) 16,7 (16,7; 33,3) 0; 66,7
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	12 12,5 (20,3) 0 (0; 16,7) 0; 66,7	6 22,2 (25,1) 16,7 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 60		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	6 13,9 (16,4) 8,3 (0; 33,3) 0; 33,3	3 33,3 (16,7) 33,3 (16,7; 50) 16,7; 50

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-134: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-96 und Abbildung 4-134 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Es treten leichte Schwankungen im Interventionsarm auf, die Werte sind u. a. zu Woche 9, Woche 21 und Woche 24 besser im Vergleich zum Kontrollarm. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

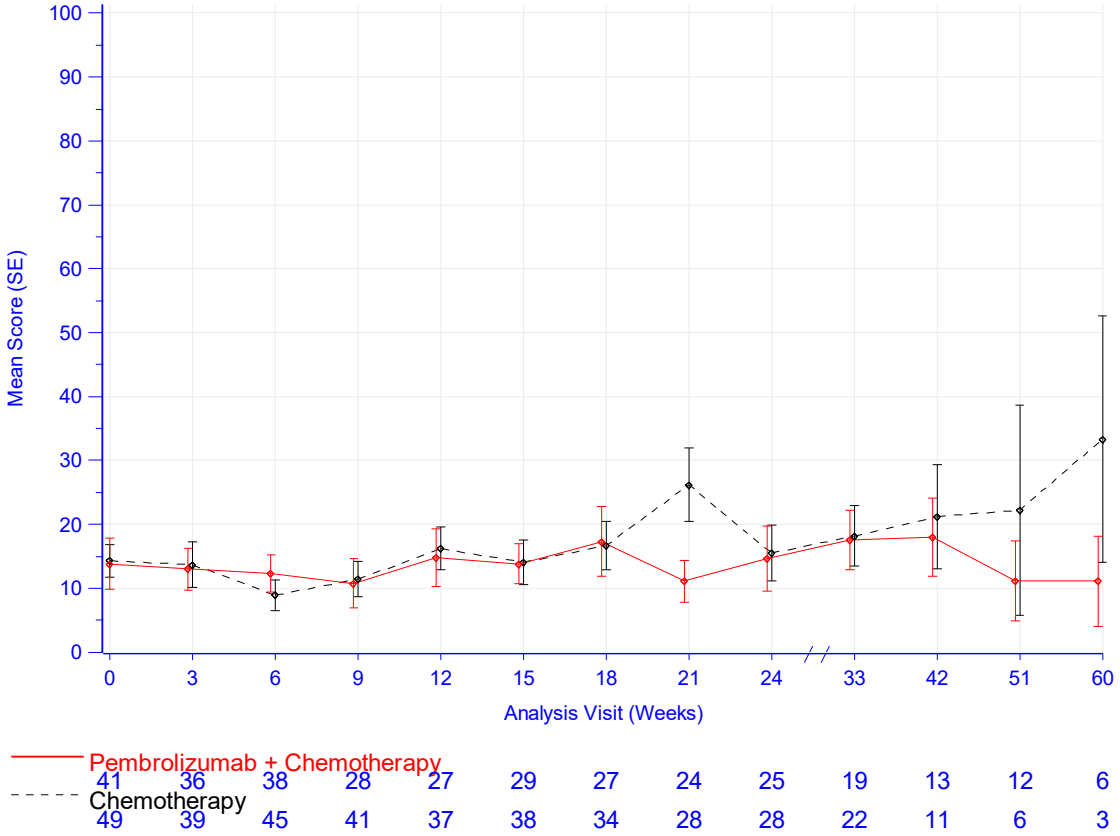
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Dyspnoe

Tabelle 4-97: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 53
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	41 13,8 (25,8) 0 (0; 33,3) 0; 100	49 14,3 (18) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	36 13 (20) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	39 13,7 (22,6) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	38 12,3 (18) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	45 8,9 (16,5) 0 (0; 0) 0; 66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 10,7 (20,4) 0 (0; 16,7) 0; 66,7	41 11,4 (17,7) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 14,8 (23,3) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	37 16,2 (20,2) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	29 13,8 (16,7) 0 (0; 33,3) 0; 33,3	38 14 (21,4) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 17,3 (28,3) 0 (0; 33,3) 0; 100	34 16,7 (22,1) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 11,1 (16,1) 0 (0; 33,3) 0; 33,3	28 26,2 (30,6) 16,7 (0; 50) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 53
Woche 24		
N[d]	25	28
Mittelwert (SD)	14,7 (25,6)	15,5 (23,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[d]	19	22
Mittelwert (SD)	17,5 (20,4)	18,2 (22,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 42		
N[d]	13	11
Mittelwert (SD)	17,9 (22)	21,2 (27)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 51		
N[d]	12	6
Mittelwert (SD)	11,1 (21,7)	22,2 (40,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 60		
N[d]	6	3
Mittelwert (SD)	11,1 (17,2)	33,3 (33,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-135: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-97 und Abbildung 4-135 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten mit Ausnahme von Woche 21 kaum unterscheiden. Die Werte bleiben unter leichten Schwankungen auch im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

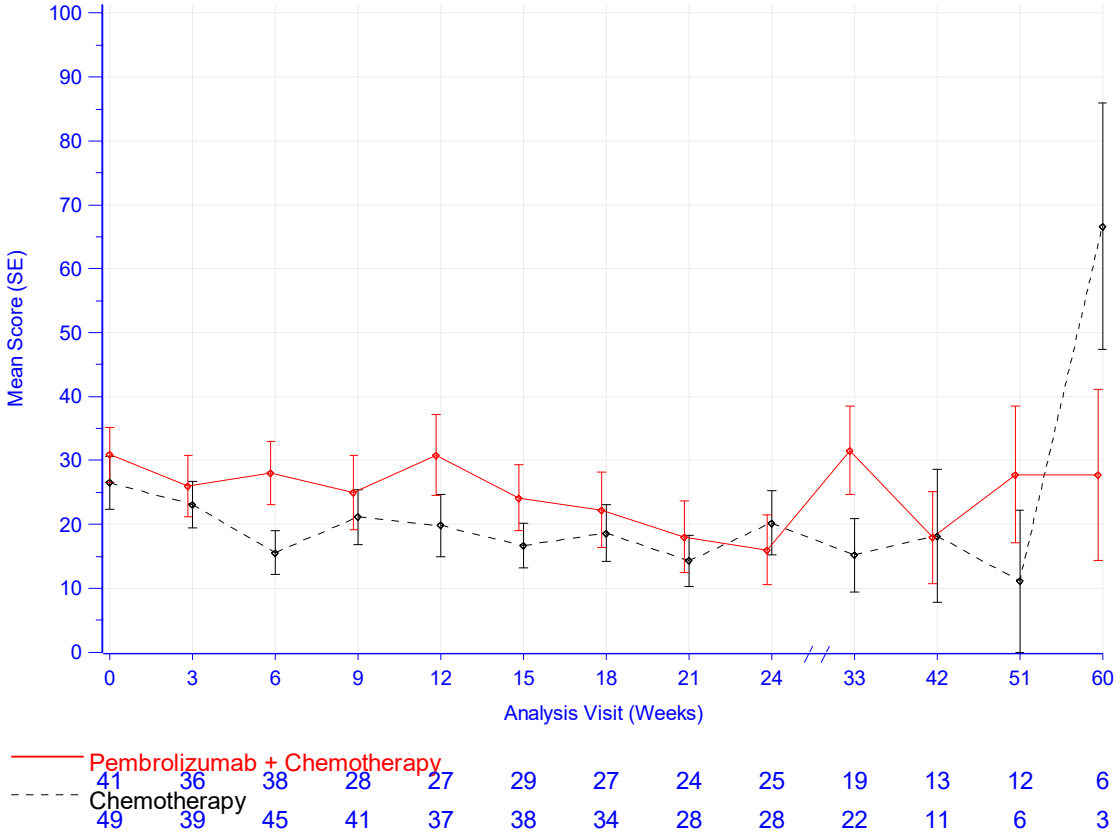
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Tabelle 4-98: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 53
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	41 30,9 (27,3) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	49 26,5 (28,9) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	36 25,9 (28,9) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	39 23,1 (23,1) 33,3 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	38 28,1 (30,5) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	45 15,6 (23,1) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 25 (30,9) 0 (0; 50) 0; 100	41 21,1 (27,6) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 30,9 (33,2) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	37 19,8 (29,9) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	29 24,1 (28) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	38 16,7 (21,6) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 22,2 (30,7) 0 (0; 33,3) 0; 100	34 18,6 (26,2) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 18,1 (27,8) 0 (0; 33,3) 0; 100	28 14,3 (21,1) 0 (0; 33,3) 0; 66,7

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 53
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	25 16 (27,4) 0 (0; 33,3) 0; 100	28 20,2 (26,2) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	19 31,6 (30,4) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	22 15,2 (26,7) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	13 17,9 (25,9) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	11 18,2 (34,5) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	12 27,8 (37,2) 0 (0; 66,7) 0; 100	6 11,1 (27,2) 0 (0; 0) 0; 66,7
Woche 60		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	6 27,8 (32,8) 16,7 (0; 66,7) 0; 66,7	3 66,7 (33,3) 66,7 (33,3; 100) 33,3; 100

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-136: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-98 und Abbildung 4-136 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, leicht unterscheiden. Die Kurven beider Behandlungsarme verweilen auf leicht unterschiedlichen Niveaus. Zu Woche 12 und 33 zeigt sich eine leichte Verschlechterung im Interventionsarm. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer großen Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

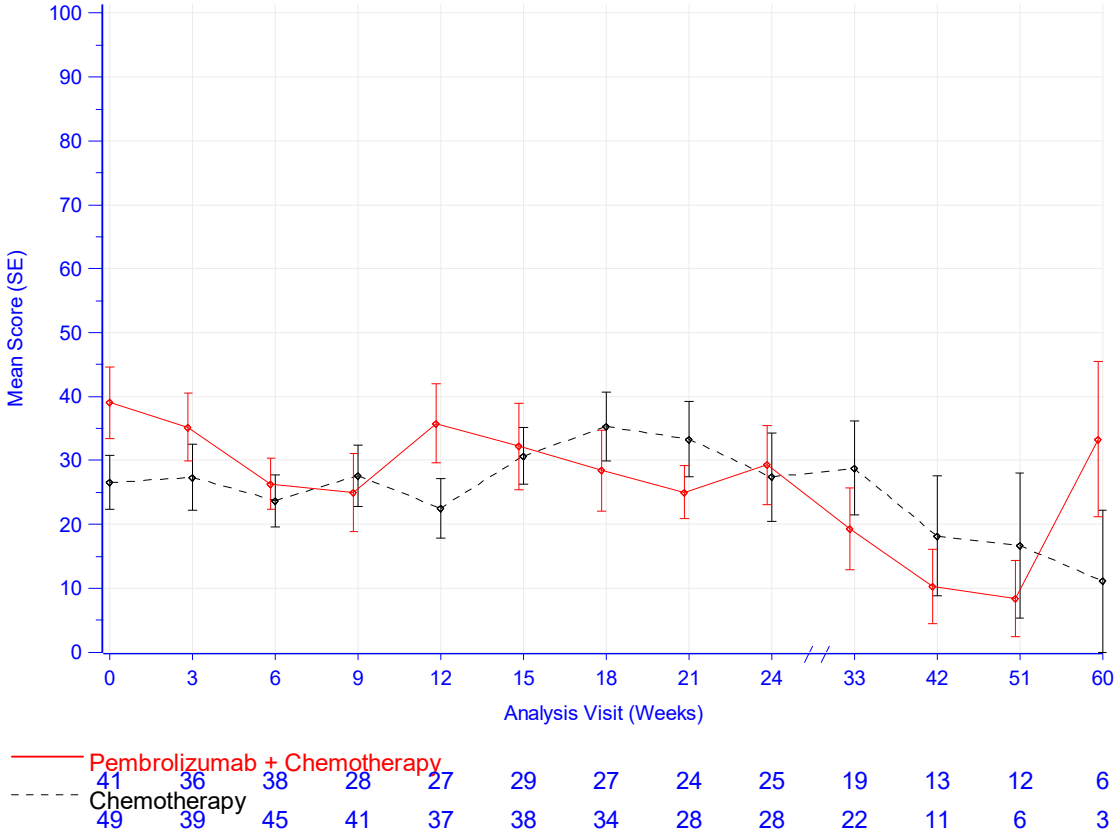
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust

Tabelle 4-99: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 53
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	41 39 (35,7) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	49 26,5 (29,6) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	36 35,2 (31,8) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	39 27,4 (32,3) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	38 26,3 (24,7) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	45 23,7 (27,2) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 25 (32,2) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	41 27,6 (30,6) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 35,8 (31,9) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	37 22,5 (28,4) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	29 32,2 (36,2) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	38 30,7 (27,3) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 28,4 (33) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	34 35,3 (31,7) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 25 (20,3) 33,3 (0; 33,3) 0; 66,7	28 33,3 (31,4) 33,3 (0; 66,7) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 53
Woche 24		
N[d]	25	28
Mittelwert (SD)	29,3 (30,9)	27,4 (36,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[d]	19	22
Mittelwert (SD)	19,3 (27,9)	28,8 (34,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 66,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 42		
N[d]	13	11
Mittelwert (SD)	10,3 (21)	18,2 (31,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 51		
N[d]	12	6
Mittelwert (SD)	8,3 (20,7)	16,7 (27,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 60		
N[d]	6	3
Mittelwert (SD)	33,3 (29,8)	11,1 (19,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 66,7)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-137: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-99 und Abbildung 4-137 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte beider Behandlungsarme zeigen deutliche Schwankungen über den Studienverlauf. Zu Woche 12 ist ein Unterschied in beiden Behandlungsarmen zu beobachten, wobei sich der Wert im Interventionsarm verschlechtert und sich im Kontrollarm eine Verbesserung zeigt. Die Werte beider Behandlungsarme liegen anfangs auf einem höheren Niveau als zum Ende der Beobachtungszeit. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer großen Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

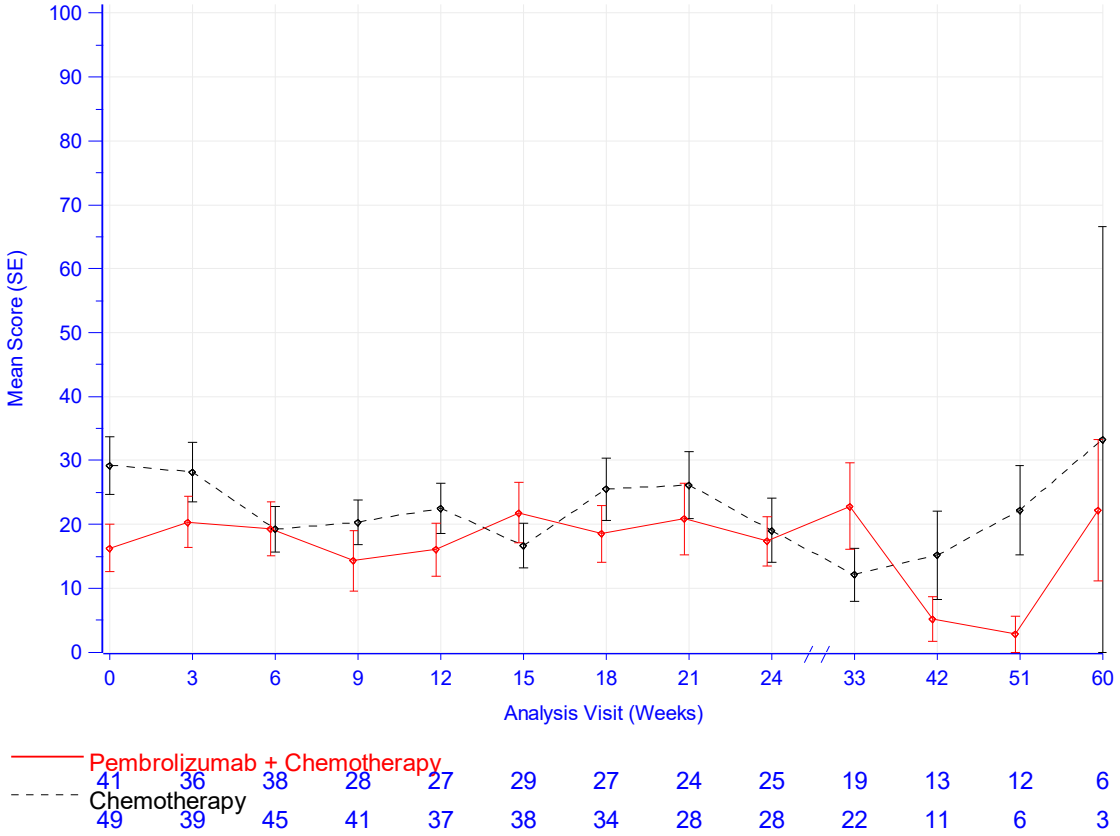
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

Tabelle 4-100: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 53
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	41 16,3 (23,7) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	49 29,3 (31,6) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	36 20,4 (24,3) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	39 28,2 (29,2) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	38 19,3 (26,4) 0 (0; 33,3) 0; 100	45 19,3 (24,1) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 14,3 (24,7) 0 (0; 33,3) 0; 100	41 20,3 (22,2) 33,3 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 16 (21,4) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	37 22,5 (23,6) 33,3 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	29 21,8 (25,6) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	38 16,7 (21,6) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 18,5 (23,3) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	34 25,5 (28,5) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 20,8 (27,5) 0 (0; 33,3) 0; 100	28 26,2 (27,8) 33,3 (0; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 53
Woche 24		
N[d]	25	28
Mittelwert (SD)	17,3 (19,5)	19 (26,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 33		
N[d]	19	22
Mittelwert (SD)	22,8 (29,5)	12,1 (19,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 42		
N[d]	13	11
Mittelwert (SD)	5,1 (12,5)	15,2 (22,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7
Woche 51		
N[d]	12	6
Mittelwert (SD)	2,8 (9,6)	22,2 (17,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
Woche 60		
N[d]	6	3
Mittelwert (SD)	22,2 (27,2)	33,3 (57,7)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	0 (0; 100)
Min, Max	0; 66,7	0; 100

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-138: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-100 und Abbildung 4-138 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben unter Schwankungen im Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Nur zum Anfang der Beobachtungszeit zeigt sich ein Unterschied in beiden Behandlungsarmen. Der Interventionsarm zeigt dabei geringere Werte verglichen mit dem Kontrollarm. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer großen Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

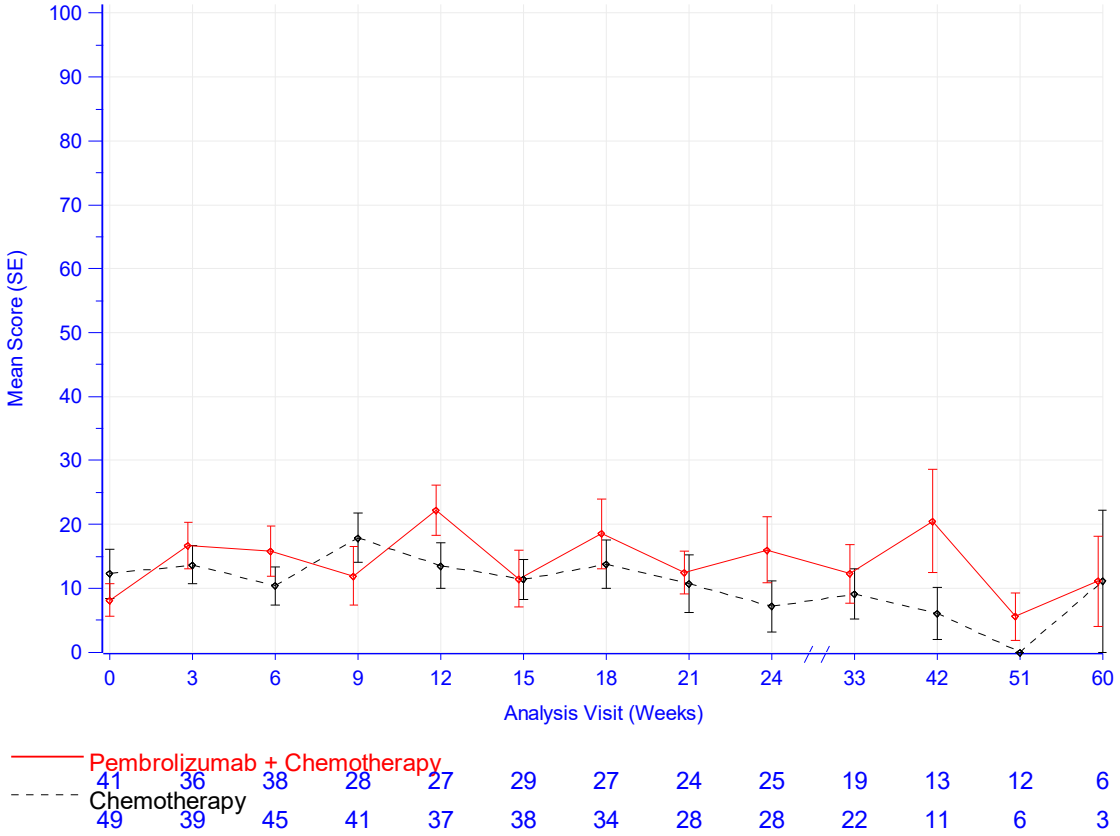
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhoe

Tabelle 4-101: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 53
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	41 8,1 (16,3) 0 (0; 0) 0; 66,7	49 12,2 (27) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	36 16,7 (21,8) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	39 13,7 (18,3) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	38 15,8 (24,2) 0 (0; 33,3) 0; 100	45 10,4 (19,9) 0 (0; 0) 0; 66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 11,9 (24,4) 0 (0; 16,7) 0; 100	41 17,9 (24,8) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 22,2 (20,7) 33,3 (0; 33,3) 0; 66,7	37 13,5 (21,5) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	29 11,5 (24) 0 (0; 0) 0; 100	38 11,4 (19,4) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 18,5 (28,2) 0 (0; 33,3) 0; 100	34 13,7 (21,9) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 12,5 (16,5) 0 (0; 33,3) 0; 33,3	28 10,7 (24,1) 0 (0; 0) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 53
Woche 24		
N[d]	25	28
Mittelwert (SD)	16 (25,7)	7,1 (21)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[d]	19	22
Mittelwert (SD)	12,3 (19,9)	9,1 (18,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 42		
N[d]	13	11
Mittelwert (SD)	20,5 (29)	6,1 (13,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 33,3
Woche 51		
N[d]	12	6
Mittelwert (SD)	5,6 (13)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 0
Woche 60		
N[d]	6	3
Mittelwert (SD)	11,1 (17,2)	11,1 (19,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-139: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-101 und Abbildung 4-139 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden, mit Ausnahme von Woche 12 und 24, in denen sich eine leichte Verschlechterung im Kontrollarm zeigt. Die Werte bleiben unter Schwankungen im Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer großen Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-OES18

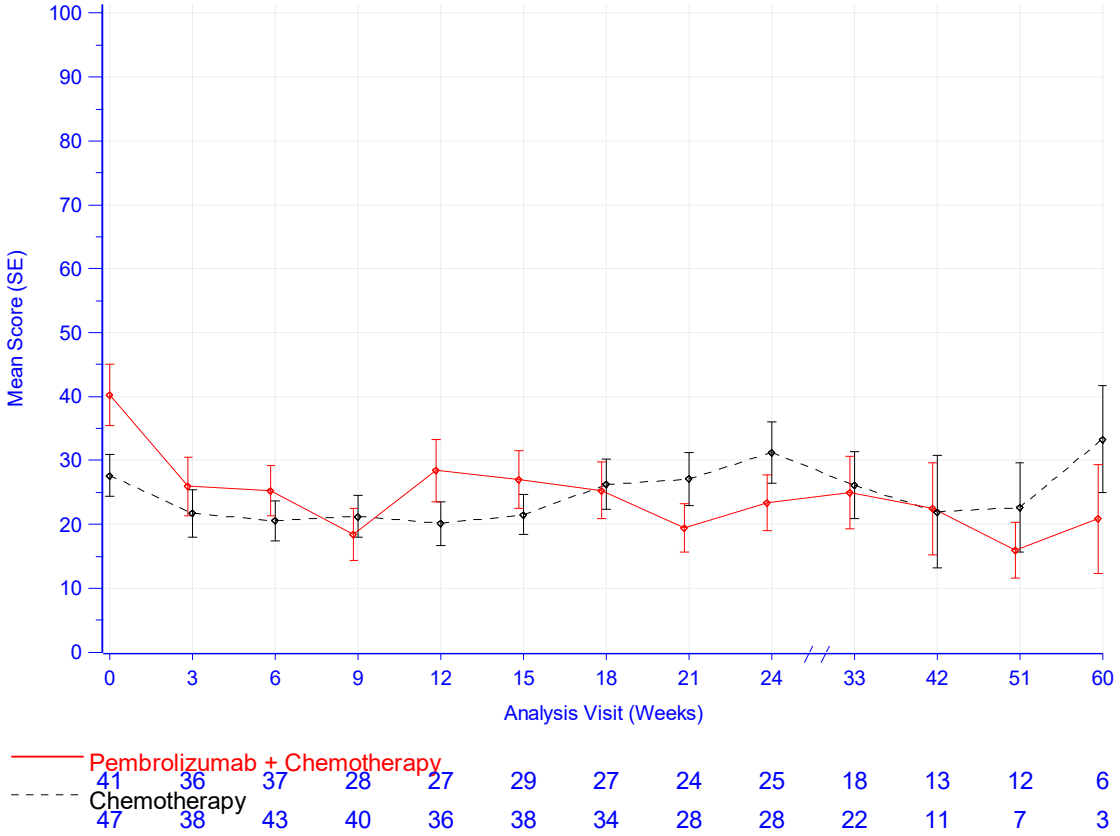
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Essen

Tabelle 4-102: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Essen des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Essen	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	41 40,2 (30,7) 33,3 (16,7; 58,3) 0; 100	47 27,7 (22,1) 25 (16,7; 41,7) 0; 91,7
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	36 25,9 (27,7) 20,8 (0; 41,7) 0; 100	38 21,7 (23,1) 16,7 (8,3; 25) 0; 91,7
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	37 25,2 (23,9) 25 (8,3; 33,3) 0; 75	43 20,5 (20,7) 16,7 (0; 25) 0; 75
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 18,5 (21,7) 8,3 (0; 37,5) 0; 66,7	40 21,3 (20,8) 16,7 (0; 33,3) 0; 75
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 28,4 (25,3) 25 (8,3; 50) 0; 83,3	36 20,1 (20,4) 16,7 (0; 29,2) 0; 66,7
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	29 27 (24,6) 16,7 (8,3; 41,7) 0; 75	38 21,5 (19,3) 16,7 (8,3; 25) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 25,3 (23,3) 16,7 (0; 41,7) 0; 75	34 26,2 (22,9) 16,7 (8,3; 41,7) 0; 91,7

EORTC QLQ-OES18 Essen	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 52
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 19,4 (18,5) 16,7 (0; 29,2) 0; 58,3	28 27,1 (21,9) 25 (12,5; 37,5) 0; 91,7
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	25 23,3 (21,7) 25 (0; 41,7) 0; 66,7	28 31,3 (25,5) 25 (8,3; 50) 0; 83,3
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	18 25 (24,3) 16,7 (8,3; 41,7) 0; 83,3	22 26,1 (24,3) 20,8 (8,3; 33,3) 0; 83,3
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	13 22,4 (25,8) 8,3 (8,3; 33,3) 0; 75	11 22 (29,2) 8,3 (0; 33,3) 0; 75
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	12 16 (15,3) 12,5 (0; 29,2) 0; 41,7	7 22,6 (18,5) 25 (8,3; 25) 0; 58,3
Woche 60		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	6 20,8 (20,9) 20,8 (0; 33,3) 0; 50	3 33,3 (14,4) 41,7 (16,7; 41,7) 16,7; 41,7

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-140: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Essen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-102 und Abbildung 4-140 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Essen des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte verbessern in sich in beiden Interventionsarmen zum Anfang der Beobachtungszeit und bleiben unter leichten Schwankungen im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer großen Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

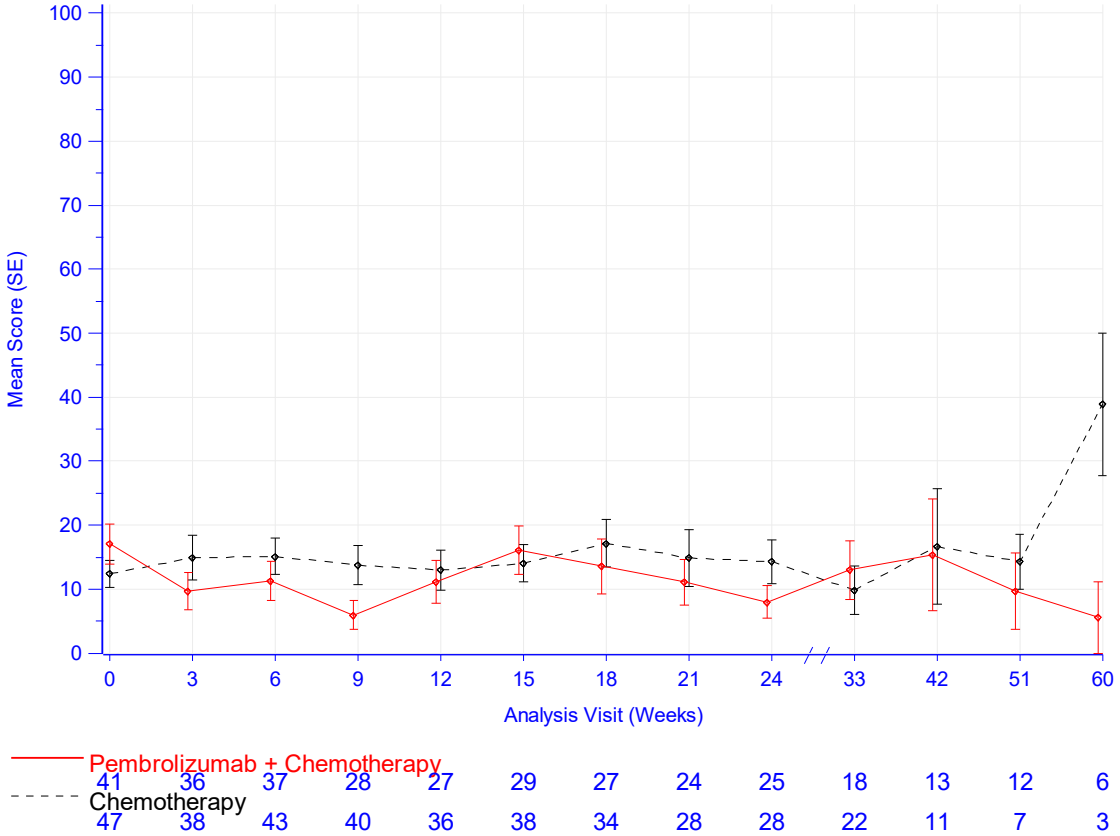
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Reflux

Tabelle 4-103: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Reflux	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	41 17,1 (19,9) 16,7 (0; 33,3) 0; 83,3	47 12,4 (14,5) 0 (0; 16,7) 0; 50
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	36 9,7 (17,5) 0 (0; 16,7) 0; 66,7	38 14,9 (21,8) 0 (0; 16,7) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	37 11,3 (18,4) 0 (0; 16,7) 0; 66,7	43 15,1 (18,8) 16,7 (0; 33,3) 0; 83,3
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 6 (12,2) 0 (0; 8,3) 0; 50	40 13,8 (19,6) 0 (0; 25) 0; 66,7
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 11,1 (17,3) 0 (0; 33,3) 0; 50	36 13 (19,2) 0 (0; 16,7) 0; 66,7
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	29 16,1 (20,2) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	38 14 (18) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 13,6 (22,2) 0 (0; 16,7) 0; 66,7	34 17,2 (21,9) 16,7 (0; 33,3) 0; 83,3
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 11,1 (17,5) 0 (0; 16,7) 0; 66,7	28 14,9 (23,7) 0 (0; 33,3) 0; 83,3

EORTC QLQ-OES18 Reflux	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 52
Woche 24		
N[d]	25	28
Mittelwert (SD)	8 (12,8)	14,3 (18)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	8,3 (0; 25)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7
Woche 33		
N[d]	18	22
Mittelwert (SD)	13 (19,4)	9,8 (17,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 42		
N[d]	13	11
Mittelwert (SD)	15,4 (31,5)	16,7 (29,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[d]	12	7
Mittelwert (SD)	9,7 (20,7)	14,3 (11,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 8,3)	16,7 (0; 16,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
Woche 60		
N[d]	6	3
Mittelwert (SD)	5,6 (13,6)	38,9 (19,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	50 (16,7; 50)
Min, Max	0; 33,3	16,7; 50

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS≥10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-141: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Reflux zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-103 und Abbildung 4-141 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten nur gering unterscheiden. Während sich die Werte im Interventionsarm gegenüber Baseline im Studienverlauf leicht verbessern, verschlechtern sich die Werte im Kontrollarm gegenüber Baseline leicht. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer großen Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

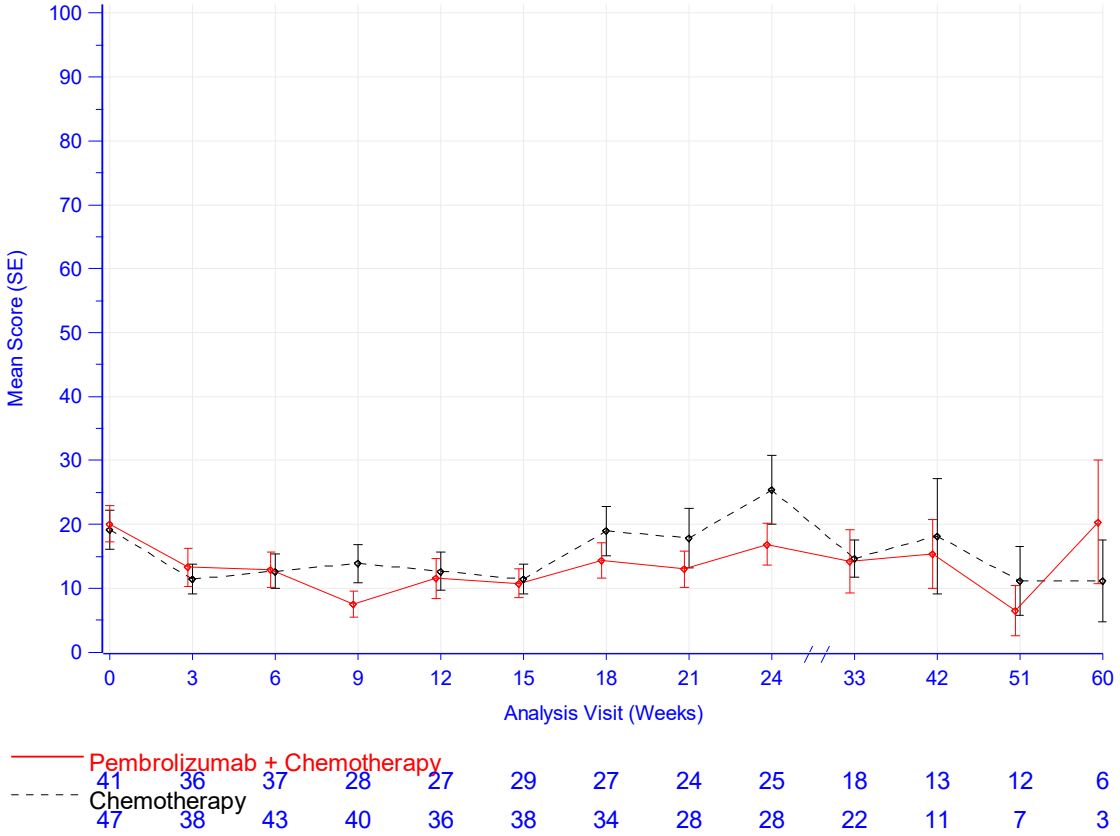
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4-104: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Schmerzen	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	41 20,1 (18,3) 22,2 (0; 33,3) 0; 55,6	47 19,1 (21,2) 11,1 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	36 13,3 (17,8) 5,6 (0; 22,2) 0; 66,7	38 11,4 (14,3) 11,1 (0; 22,2) 0; 55,6
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	37 12,9 (16,7) 11,1 (0; 22,2) 0; 88,9	43 12,7 (17,6) 0 (0; 22,2) 0; 66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 7,5 (10,9) 0 (0; 11,1) 0; 33,3	40 13,9 (19) 11,1 (0; 22,2) 0; 77,8
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 11,5 (16,4) 0 (0; 22,2) 0; 66,7	36 12,7 (17,6) 5,6 (0; 22,2) 0; 66,7
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	29 10,7 (12,1) 11,1 (0; 11,1) 0; 44,4	38 11,4 (14,5) 5,6 (0; 22,2) 0; 55,6
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 14,4 (14,4) 11,1 (0; 22,2) 0; 44,4	34 19 (22,5) 11,1 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 13 (14,2) 11,1 (0; 22,2) 0; 44,4	28 17,9 (24,8) 11,1 (0; 22,2) 0; 88,9

EORTC QLQ-OES18 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 52
Woche 24		
N[d]	25	28
Mittelwert (SD)	16,9 (16,1)	25,4 (28,7)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0; 22,2)	16,7 (0; 38,9)
Min, Max	0; 44,4	0; 88,9
Woche 33		
N[d]	18	22
Mittelwert (SD)	14,2 (20,8)	14,6 (13,9)
Median (Q1; Q3)	5,6 (0; 22,2)	11,1 (0; 22,2)
Min, Max	0; 77,8	0; 44,4
Woche 42		
N[d]	13	11
Mittelwert (SD)	15,4 (19,5)	18,2 (29,9)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0; 22,2)	11,1 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 51		
N[d]	12	7
Mittelwert (SD)	6,5 (13,8)	11,1 (14,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 5,6)	0 (0; 22,2)
Min, Max	0; 44,4	0; 33,3
Woche 60		
N[d]	6	3
Mittelwert (SD)	20,4 (23,7)	11,1 (11,1)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	11,1 (0; 22,2)
Min, Max	0; 55,6	0; 22,2

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-142: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-104 und Abbildung 4-142 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden, mit Ausnahme von Woche 9. Hier ist eine leichte Verbesserung im Interventionsarm zu beobachten. Die Werte bleiben unter leichten Schwankungen im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

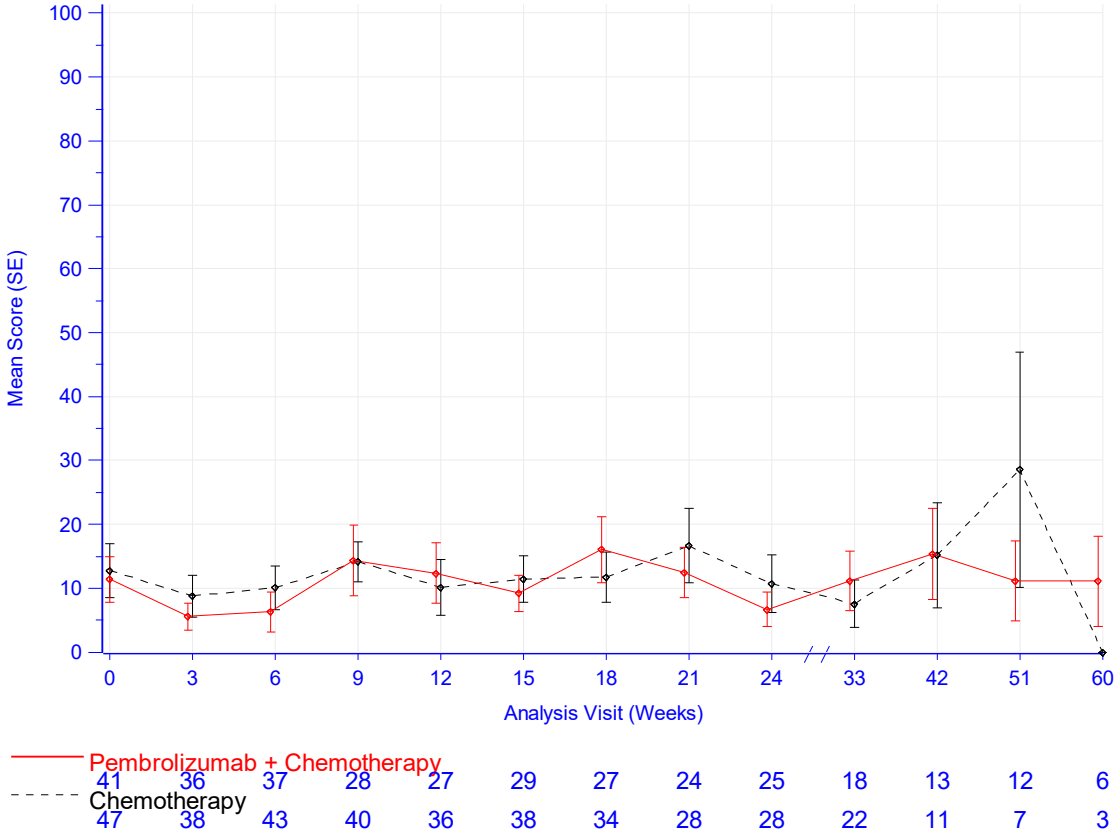
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Speichelschlucken

Tabelle 4-105: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Speichelschlucken	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	41 11,4 (23,1) 0 (0; 0) 0; 100	47 12,8 (29,1) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	36 5,6 (12,6) 0 (0; 0) 0; 33,3	38 8,8 (20) 0 (0; 0) 0; 66,7
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	37 6,3 (19) 0 (0; 0) 0; 100	43 10,1 (22,5) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 14,3 (29,3) 0 (0; 16,7) 0; 100	40 14,2 (19,8) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 12,3 (24,7) 0 (0; 33,3) 0; 100	36 10,2 (26,2) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	29 9,2 (15,2) 0 (0; 33,3) 0; 33,3	38 11,4 (22,3) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 16 (26,7) 0 (0; 33,3) 0; 100	34 11,8 (23) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 12,5 (19,2) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	28 16,7 (30,8) 0 (0; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-OES18 Speichelschlucken	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 52
Woche 24		
N[d]	25	28
Mittelwert (SD)	6,7 (13,6)	10,7 (24,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 100
Woche 33		
N[d]	18	22
Mittelwert (SD)	11,1 (19,8)	7,6 (17,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 42		
N[d]	13	11
Mittelwert (SD)	15,4 (25,9)	15,2 (27,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 51		
N[d]	12	7
Mittelwert (SD)	11,1 (21,7)	28,6 (48,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 100)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 60		
N[d]	6	3
Mittelwert (SD)	11,1 (17,2)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 0

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-143: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Speichelschlucken zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-105 und Abbildung 4-143 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben unter leichten Schwankungen im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer großen Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

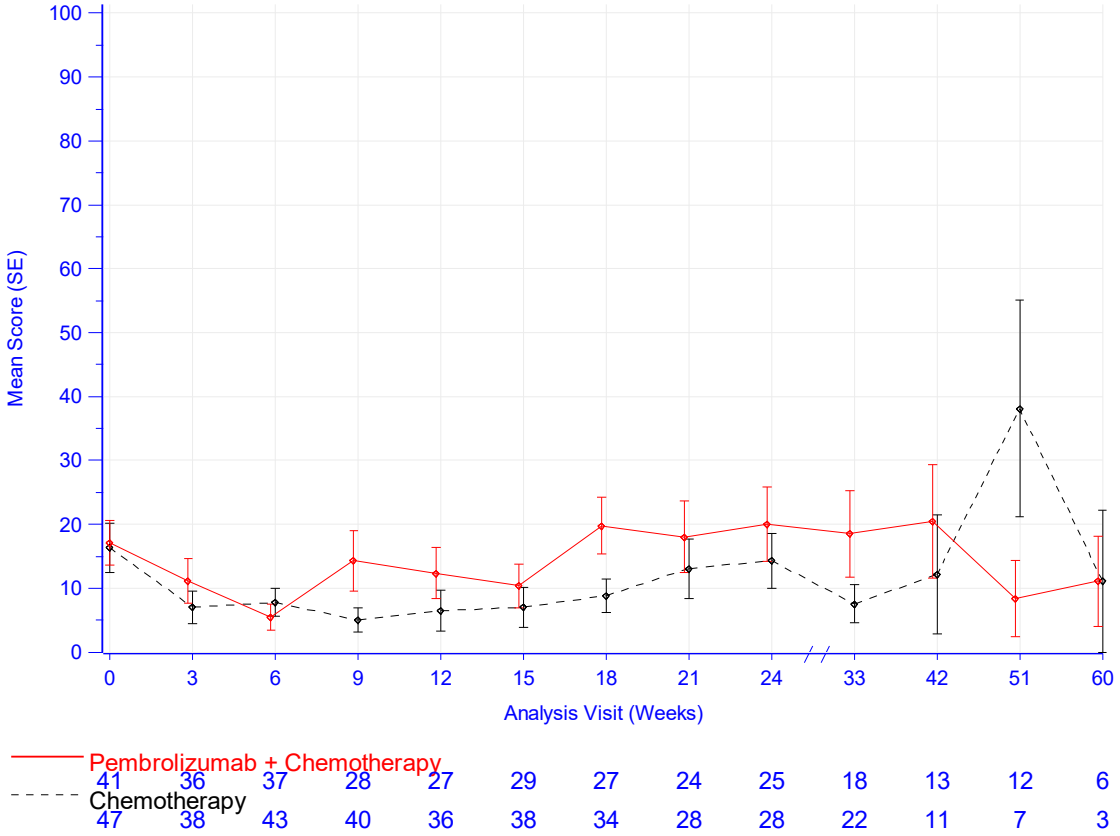
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Verschlucken

Tabelle 4-106: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Verschlucken	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	41 17,1 (22,5) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	47 16,3 (26,8) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	36 11,1 (21,1) 0 (0; 16,7) 0; 66,7	38 7 (15,8) 0 (0; 0) 0; 66,7
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	37 5,4 (12,5) 0 (0; 0) 0; 33,3	43 7,8 (14,2) 0 (0; 0) 0; 33,3
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 14,3 (24,7) 0 (0; 33,3) 0; 100	40 5 (12,1) 0 (0; 0) 0; 33,3
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 12,3 (21) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	36 6,5 (19,2) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	29 10,3 (18) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	38 7 (19,2) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 19,8 (23,1) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	34 8,8 (14,9) 0 (0; 33,3) 0; 33,3
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 18,1 (27,8) 0 (0; 33,3) 0; 100	28 13,1 (24,6) 0 (0; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-OES18 Verschlucken	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 52
Woche 24		
N[d]	25	28
Mittelwert (SD)	20 (28,9)	14,3 (23)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 33		
N[d]	18	22
Mittelwert (SD)	18,5 (28,5)	7,6 (14,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
Woche 42		
N[d]	13	11
Mittelwert (SD)	20,5 (32)	12,1 (30,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[d]	12	7
Mittelwert (SD)	8,3 (20,7)	38,1 (44,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 100)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 60		
N[d]	6	3
Mittelwert (SD)	11,1 (17,2)	11,1 (19,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-144: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verschlucken zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-106 und Abbildung 4-144 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte des Kontrollarms verweilen auf einem leicht höheren Niveau. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer großen Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

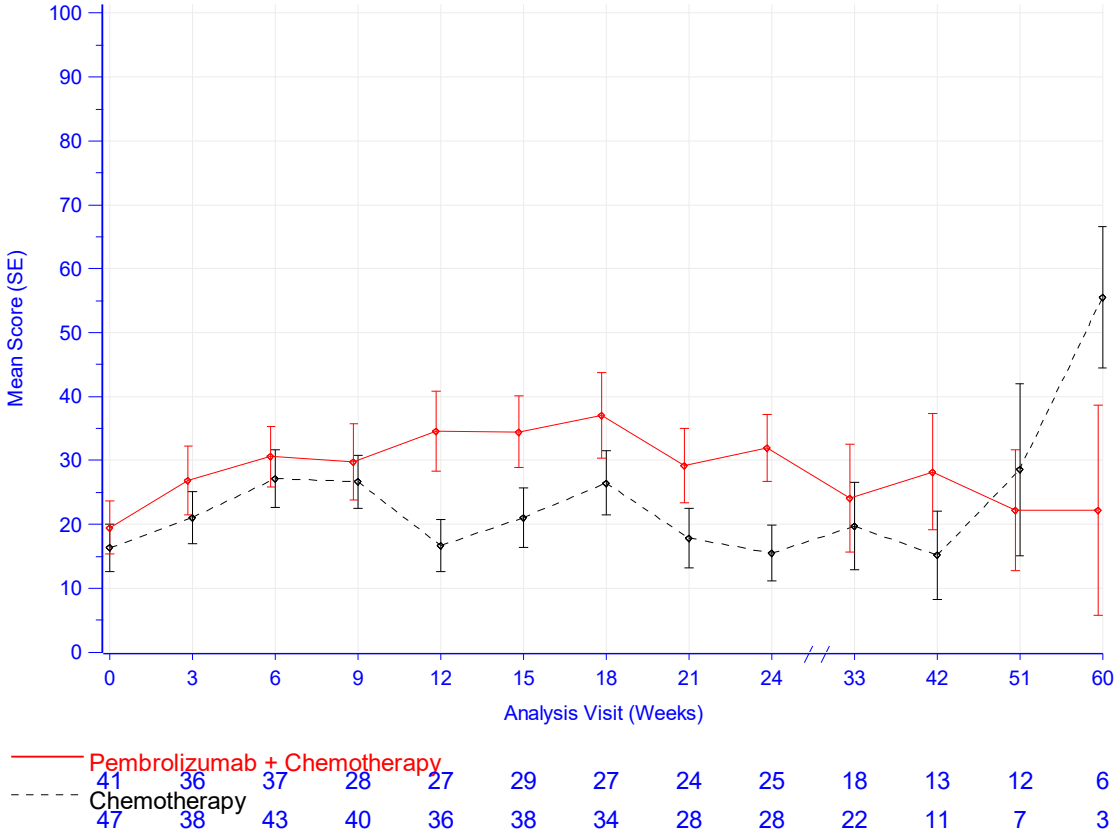
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Mundtrockenheit

Tabelle 4-107: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Mundtrockenheit	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	41 19,5 (26,8) 0 (0; 33,3) 0; 100	47 16,3 (25,9) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	36 26,9 (32,7) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	38 21,1 (25) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	37 30,6 (28,7) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	43 27,1 (29,3) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 29,8 (31,9) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	40 26,7 (26,4) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 34,6 (32,7) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	36 16,7 (24,6) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	29 34,5 (30,2) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	38 21,1 (28,4) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 37 (35) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	34 26,5 (29,3) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 29,2 (28,3) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	28 17,9 (24,8) 0 (0; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-OES18 Mundtrockenheit	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 52
Woche 24		
N[d]	25	28
Mittelwert (SD)	32 (26,3)	15,5 (23,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[d]	18	22
Mittelwert (SD)	24,1 (35,8)	19,7 (32)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 42		
N[d]	13	11
Mittelwert (SD)	28,2 (32,9)	15,2 (22,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 51		
N[d]	12	7
Mittelwert (SD)	22,2 (32,8)	28,6 (35,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 60		
N[d]	6	3
Mittelwert (SD)	22,2 (40,4)	55,6 (19,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	66,7 (33,3; 66,7)
Min, Max	0; 100	33,3; 66,7

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-145: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Mundtrockenheit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-107 und Abbildung 4-145 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte des Interventionsarms verschlechtern sich anfänglich leicht und zeigen ab Woche 24 vergleichbare Werte zu Baseline. Die Kurve des Kontrollarms verbleibt unter leichten Schwankungen auf gleichbleibendem Niveau. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer großen Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

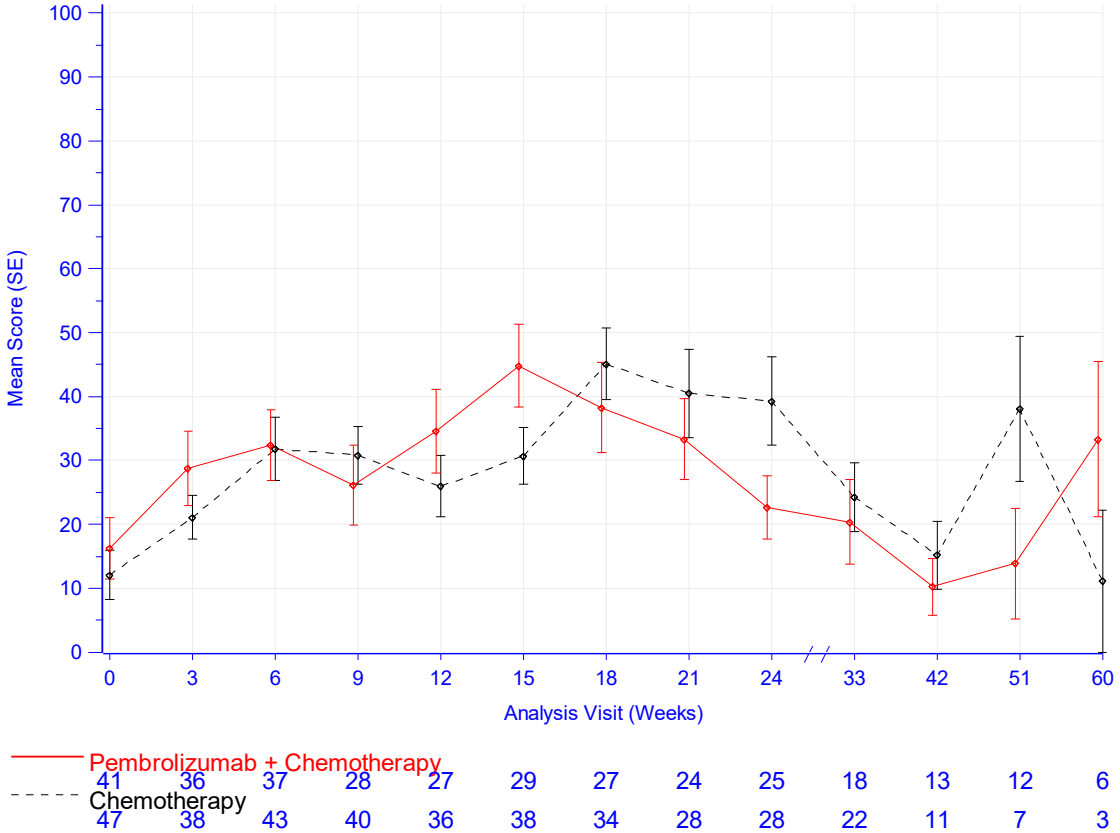
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Geschmackssinn

Tabelle 4-108: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Geschmackssinn des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Geschmackssinn	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	41 16,3 (30,8) 0 (0; 33,3) 0; 100	47 12,1 (26,4) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	36 28,7 (34,9) 16,7 (0; 50) 0; 100	38 21,1 (21,1) 33,3 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	37 32,4 (33,8) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	43 31,8 (32,5) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 26,2 (33,2) 0 (0; 50) 0; 100	40 30,8 (28,6) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 34,6 (33,9) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	36 25,9 (28,9) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	29 44,8 (34,8) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	38 30,7 (27,3) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 38,3 (36,6) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	34 45,1 (32,7) 33,3 (33,3; 66,7) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 33,3 (31,1) 33,3 (0; 50) 0; 100	28 40,5 (36,7) 33,3 (0; 66,7) 0; 100

EORTC QLQ-OES18 Geschmackssinn	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 52
Woche 24		
N[d]	25	28
Mittelwert (SD)	22,7 (24,9)	39,3 (36,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 33		
N[d]	18	22
Mittelwert (SD)	20,4 (28,3)	24,2 (25,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 42		
N[d]	13	11
Mittelwert (SD)	10,3 (16)	15,2 (17,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
Woche 51		
N[d]	12	7
Mittelwert (SD)	13,9 (30)	38,1 (30)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	33,3 (33,3; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 60		
N[d]	6	3
Mittelwert (SD)	33,3 (29,8)	11,1 (19,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 66,7)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-146: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Geschmackssinn zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-108 und Abbildung 4-146 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Geschmackssinn des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Kurven beider Behandlungsarm zeigen anfänglich eine Verschlechterung der Werte, gefolgt von einer Verbesserung. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer großen Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

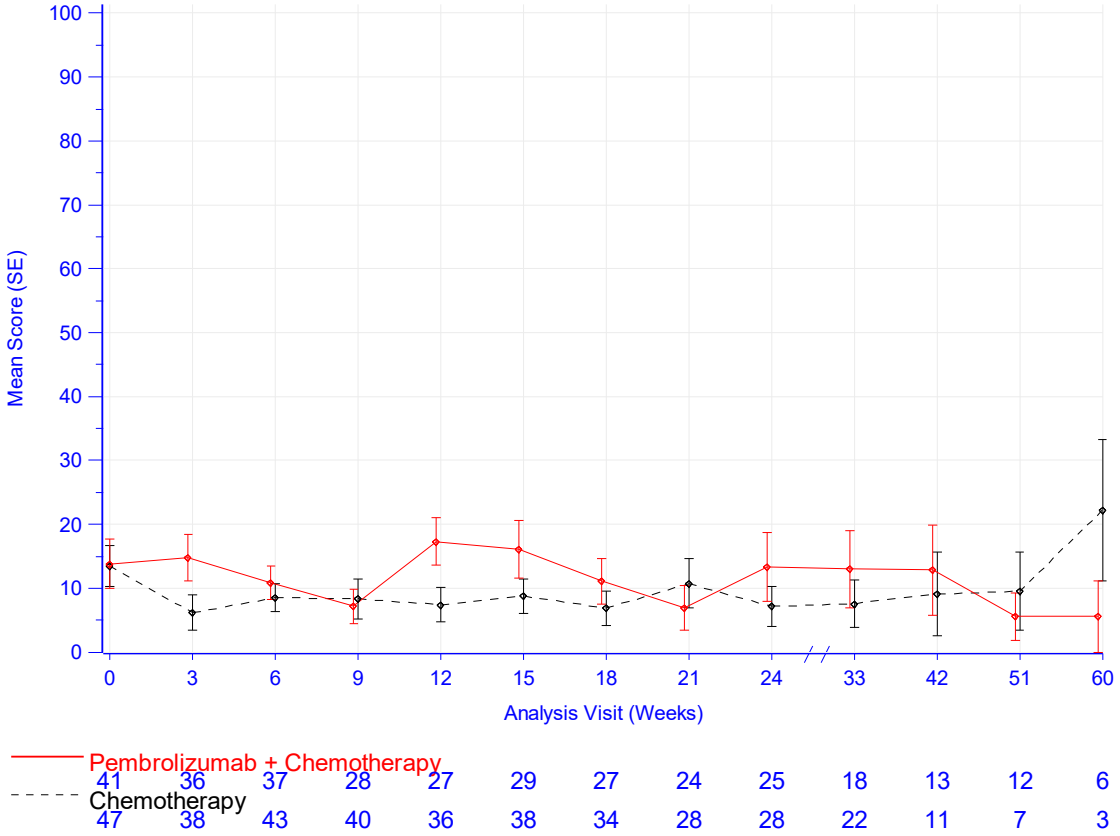
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Husten

Tabelle 4-109: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Husten	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	41 13,8 (24,7) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	47 13,5 (21,6) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	36 14,8 (21,7) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	38 6,1 (17,1) 0 (0; 0) 0; 66,7
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	37 10,8 (15,8) 0 (0; 33,3) 0; 33,3	43 8,5 (14,7) 0 (0; 33,3) 0; 33,3
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 7,1 (13,9) 0 (0; 0) 0; 33,3	40 8,3 (19,6) 0 (0; 0) 0; 66,7
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 17,3 (19,3) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	36 7,4 (16,2) 0 (0; 0) 0; 66,7
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	29 16,1 (24,6) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	38 8,8 (16,8) 0 (0; 0) 0; 66,7
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 11,1 (18,5) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	34 6,9 (16) 0 (0; 0) 0; 66,7
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 6,9 (17) 0 (0; 0) 0; 66,7	28 10,7 (20,4) 0 (0; 16,7) 0; 66,7

EORTC QLQ-OES18 Husten	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 52
Woche 24		
N[d]	25	28
Mittelwert (SD)	13,3 (27,2)	7,1 (16,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 33		
N[d]	18	22
Mittelwert (SD)	13 (25,9)	7,6 (17,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 42		
N[d]	13	11
Mittelwert (SD)	12,8 (25,6)	9,1 (21,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 51		
N[d]	12	7
Mittelwert (SD)	5,6 (13)	9,5 (16,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
Woche 60		
N[d]	6	3
Mittelwert (SD)	5,6 (13,6)	22,2 (19,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-147: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-109 und Abbildung 4-147 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, leicht unterscheiden. Die Werte bleiben im Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer großen Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

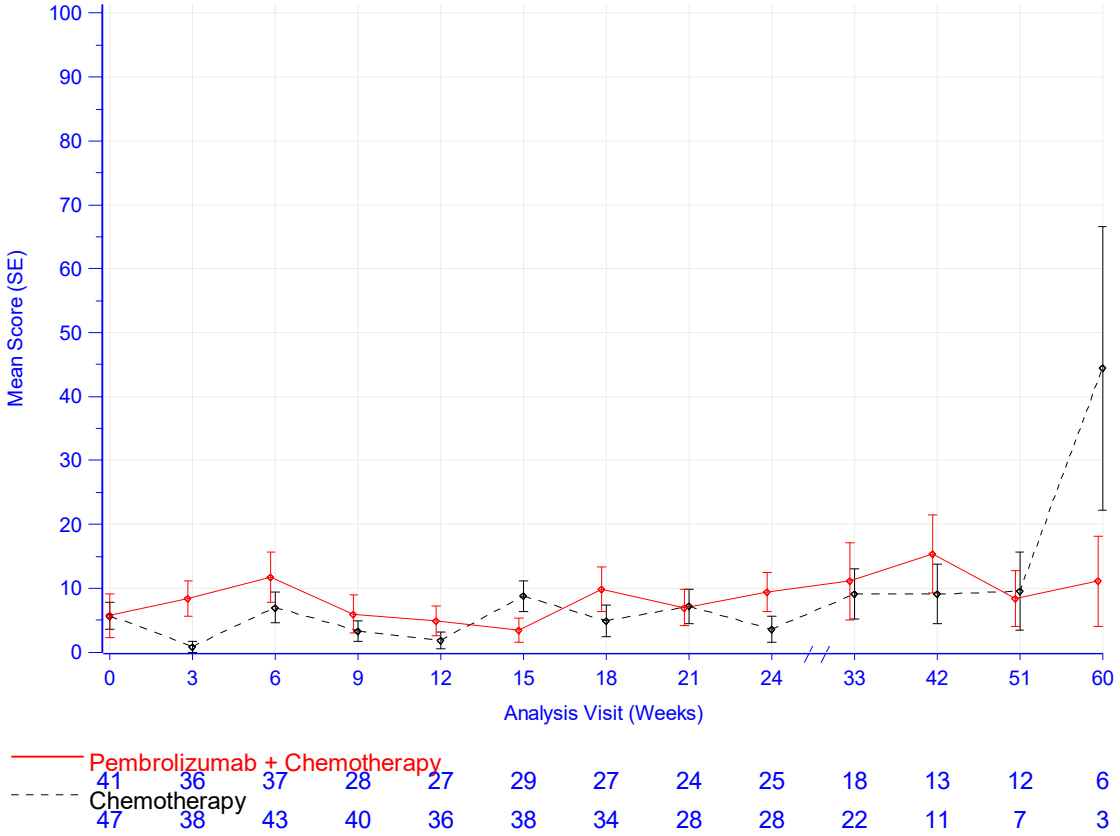
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Sprechen

Tabelle 4-110: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Sprechen des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Sprechen	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	41 5,7 (22,2) 0 (0; 0) 0; 100	47 5,7 (14,4) 0 (0; 0) 0; 66,7
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	36 8,3 (16,7) 0 (0; 0) 0; 66,7	38 0,9 (5,4) 0 (0; 0) 0; 33,3
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	37 11,7 (23,9) 0 (0; 0) 0; 100	43 7 (15,5) 0 (0; 0) 0; 66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 6 (15,9) 0 (0; 0) 0; 66,7	40 3,3 (10,1) 0 (0; 0) 0; 33,3
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 4,9 (12,1) 0 (0; 0) 0; 33,3	36 1,9 (7,7) 0 (0; 0) 0; 33,3
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	29 3,4 (10,3) 0 (0; 0) 0; 33,3	38 8,8 (14,9) 0 (0; 33,3) 0; 33,3
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 9,9 (18,1) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	34 4,9 (14,5) 0 (0; 0) 0; 66,7
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 6,9 (13,8) 0 (0; 0) 0; 33,3	28 7,1 (13,9) 0 (0; 0) 0; 33,3

EORTC QLQ-OES18 Sprechen	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 52
Woche 24		
N[d]	25	28
Mittelwert (SD)	9,3 (15,3)	3,6 (10,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
Woche 33		
N[d]	18	22
Mittelwert (SD)	11,1 (25,6)	9,1 (18,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 42		
N[d]	13	11
Mittelwert (SD)	15,4 (22)	9,1 (15,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
Woche 51		
N[d]	12	7
Mittelwert (SD)	8,3 (15,1)	9,5 (16,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
Woche 60		
N[d]	6	3
Mittelwert (SD)	11,1 (17,2)	44,4 (38,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	66,7 (0; 66,7)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-148: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Sprechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-110 und Abbildung 4-148 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Sprechen des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben im Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer großen Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

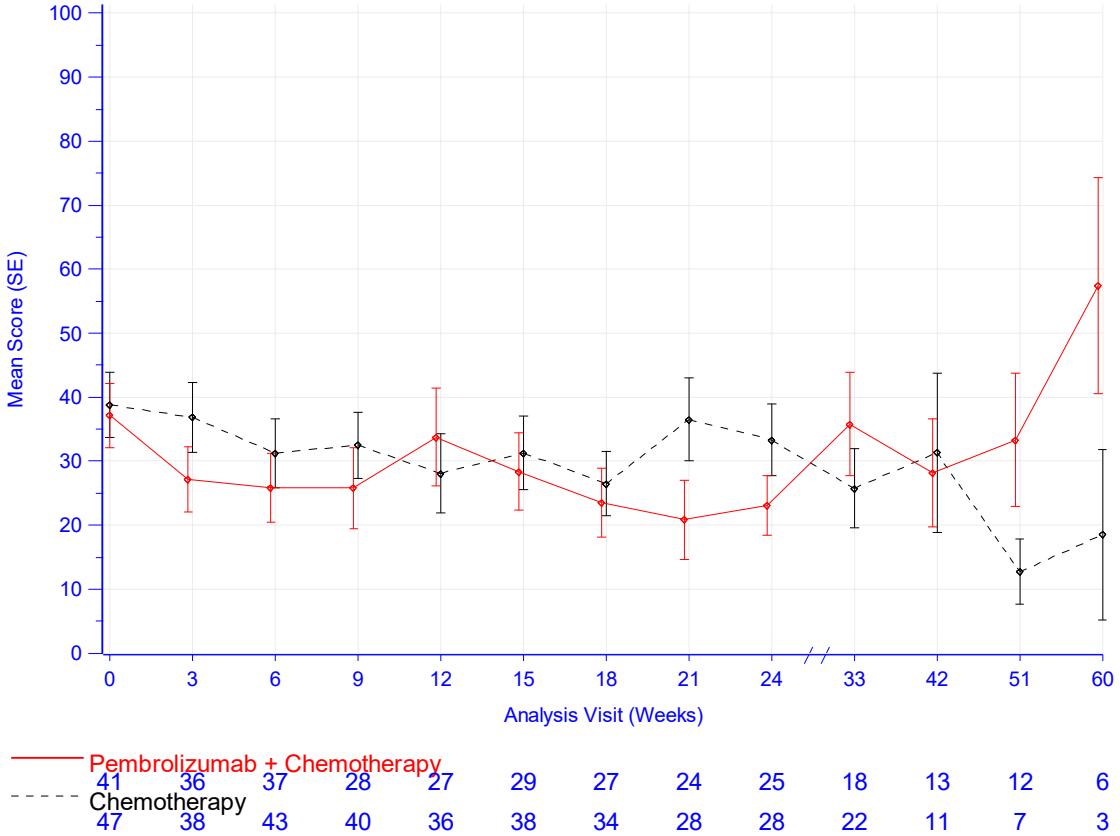
EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Dysphagie

Tabelle 4-111: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Dysphagie	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	41 37,1 (31,9) 33,3 (11,1; 66,7) 0; 100	47 38,8 (35) 33,3 (0; 77,8) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	36 27,2 (30,2) 16,7 (0; 38,9) 0; 100	38 36,8 (34) 27,8 (11,1; 77,8) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	37 25,8 (33) 11,1 (0; 44,4) 0; 100	43 31,3 (35,2) 22,2 (0; 66,7) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 25,8 (33,4) 11,1 (0; 38,9) 0; 100	40 32,5 (32,8) 33,3 (0; 44,4) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 33,7 (39,9) 11,1 (0; 66,7) 0; 100	36 28,1 (37,3) 5,6 (0; 44,4) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	29 28,4 (32,5) 22,2 (0; 33,3) 0; 100	38 31,3 (35,8) 11,1 (0; 66,7) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 23,5 (28) 11,1 (0; 55,6) 0; 88,9	34 26,5 (29,1) 22,2 (0; 44,4) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 20,8 (30,4) 5,6 (0; 33,3) 0; 100	28 36,5 (34,5) 33,3 (0; 61,1) 0; 100

EORTC QLQ-OES18 Dysphagie	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 52
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	25 23,1 (23,3) 11,1 (0; 44,4) 0; 66,7	28 33,3 (29,5) 27,8 (5,6; 55,6) 0; 88,9
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	18 35,8 (34,4) 27,8 (0; 55,6) 0; 100	22 25,8 (29) 22,2 (0; 44,4) 0; 88,9
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	13 28,2 (30,3) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	11 31,3 (41,2) 11,1 (0; 66,7) 0; 100
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	12 33,3 (36,1) 22,2 (0; 55,6) 0; 100	7 12,7 (13,5) 11,1 (0; 22,2) 0; 33,3
Woche 60		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	6 57,4 (41,2) 55,6 (33,3; 100) 0; 100	3 18,5 (23,1) 11,1 (0; 44,4) 0; 44,4

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS≥10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-149: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-111 und Abbildung 4-149 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben unter Schwankungen im Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Nur zu Woche 12 zeigt sich eine deutliche Trennung der Kurven, wobei im Interventionsarm eine Verbesserung und im Behandlungsarm eine Verschlechterung der Werte eintritt. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer großen Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

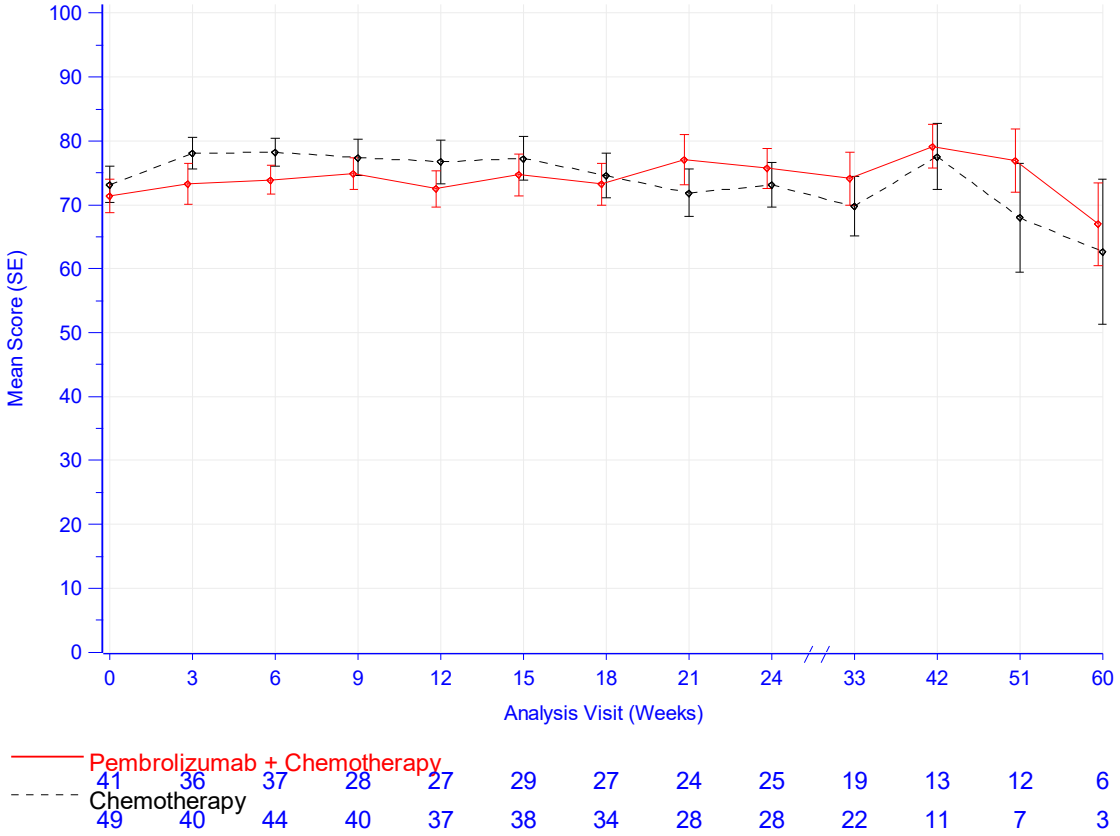
EQ-5D VAS

Tabelle 4-112: Auswertung über den Studienverlauf des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EQ-5D VAS Score	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	41 71,3 (16,8) 75 (60; 80) 20; 100	49 73,2 (20,1) 78 (65; 90) 10; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	36 73,3 (19) 80 (60; 87,5) 22; 100	40 78,1 (15,7) 80 (72,5; 90) 39; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	37 73,9 (13,6) 73 (67; 81) 42; 100	44 78,2 (14,8) 80 (70; 90) 30; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 74,9 (12,9) 75 (70; 80) 38; 100	40 77,4 (17,7) 80 (72,5; 90) 20; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 72,5 (14,6) 73 (60; 84) 44; 95	37 76,7 (20,7) 89 (60; 90) 20; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	29 74,7 (17,6) 80 (60; 90) 39; 100	38 77,3 (20,7) 80,5 (70; 92) 10; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 73,2 (17,1) 79 (61; 89) 34; 100	34 74,6 (20,4) 80,5 (67; 90) 10; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 77,1 (19,2) 81 (71; 90) 25; 100	28 71,9 (19,7) 76,5 (57,5; 89) 15; 100

EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 52
Woche 24		
N[d]	25	28
Mittelwert (SD)	75,7 (15,5)	73,1 (18,4)
Median (Q1; Q3)	78 (69; 87)	80 (64,5; 82)
Min, Max	45; 100	25; 98
Woche 33		
N[d]	19	22
Mittelwert (SD)	74,1 (18,1)	69,8 (21,9)
Median (Q1; Q3)	80 (60; 88)	75,5 (50; 90)
Min, Max	40; 98	29; 100
Woche 42		
N[d]	13	11
Mittelwert (SD)	79,2 (12,2)	77,5 (17,1)
Median (Q1; Q3)	80 (71; 90)	81 (60; 92)
Min, Max	56; 95	50; 95
Woche 51		
N[d]	12	7
Mittelwert (SD)	76,9 (17,2)	68 (22,6)
Median (Q1; Q3)	79 (69; 89)	70 (40; 92)
Min, Max	35; 96	40; 95
Woche 60		
N[d]	6	3
Mittelwert (SD)	67 (15,8)	62,7 (19,7)
Median (Q1; Q3)	65,5 (52; 79)	72 (40; 76)
Min, Max	50; 90	40; 76

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-150: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-112 und Abbildung 4-150 ist ersichtlich, dass die Werte des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30

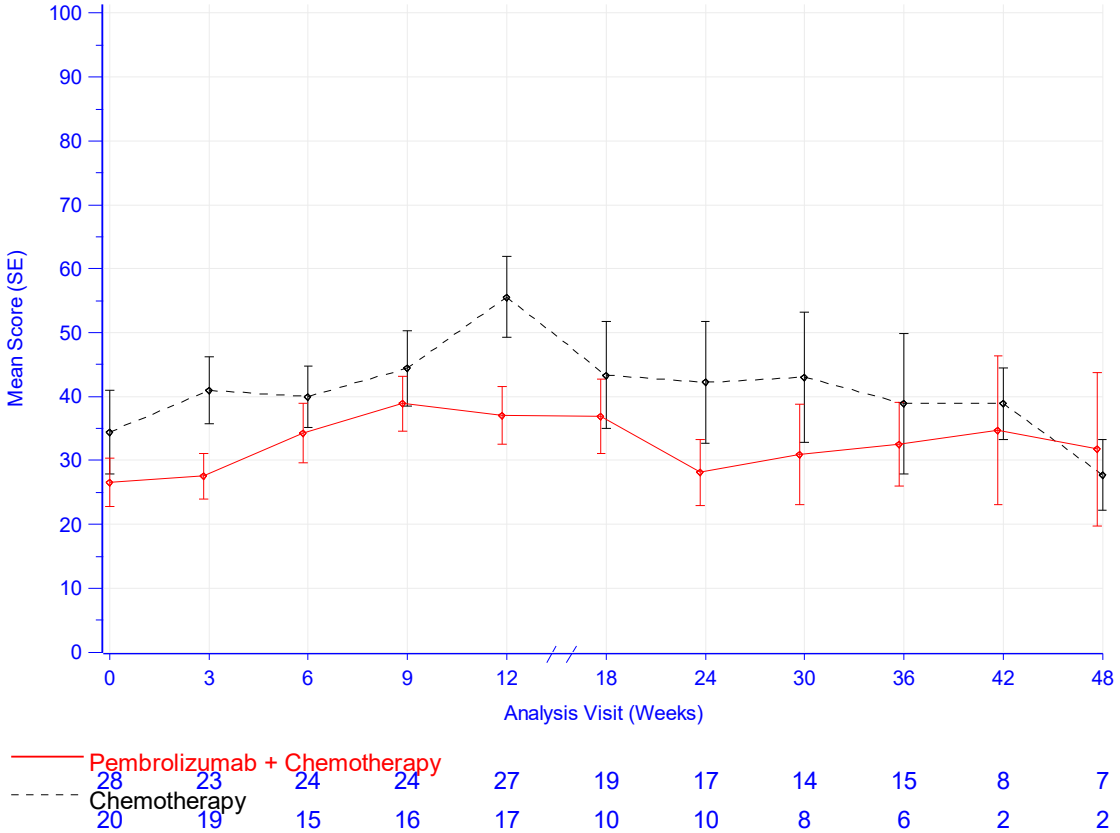
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Tabelle 4-113: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	**Studie: KEYNOTE 062[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 26,6 (20,1) 27,8 (11,1; 33,3) 0; 66,7	20 34,4 (29,5) 27,8 (11,1; 50) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	23 27,5 (17) 33,3 (11,1; 33,3) 0; 66,7	19 40,9 (22,8) 33,3 (33,3; 66,7) 0; 88,9
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 34,3 (22,7) 33,3 (22,2; 38,9) 0; 88,9	15 40 (18,7) 33,3 (33,3; 55,6) 0; 66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 38,9 (21) 33,3 (22,2; 50) 0; 100	16 44,4 (23,7) 33,3 (33,3; 66,7) 0; 88,9
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 37 (23,5) 33,3 (33,3; 55,6) 0; 100	17 55,6 (26,1) 55,6 (33,3; 66,7) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	19 36,8 (25,4) 33,3 (22,2; 55,6) 0; 100	10 43,3 (26,4) 38,9 (33,3; 66,7) 0; 77,8
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	17 28,1 (21,6) 33,3 (11,1; 44,4) 0; 66,7	10 42,2 (30) 33,3 (33,3; 44,4) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 062[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Woche 30		
N[d]	14	8
Mittelwert (SD)	31 (29,6)	43,1 (28,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 55,6)	44,4 (27,8; 50)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 36		
N[d]	15	6
Mittelwert (SD)	32,6 (25,4)	38,9 (27)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 55,6)	38,9 (22,2; 55,6)
Min, Max	0; 88,9	0; 77,8
Woche 42		
N[d]	8	2
Mittelwert (SD)	34,7 (32,8)	38,9 (7,9)
Median (Q1; Q3)	27,8 (11,1; 50)	38,9 (33,3; 44,4)
Min, Max	0; 100	33,3; 44,4
Woche 48		
N[d]	7	2
Mittelwert (SD)	31,7 (31,7)	27,8 (7,9)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0; 55,6)	27,8 (22,2; 33,3)
Min, Max	0; 88,9	22,2; 33,3

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 26MAR2019

Abbildung 4-151: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Aus Tabelle 4-113 und Abbildung 4-151 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten, leicht unterscheiden. Zu Woche 12 zeigt sich ein leichter Unterschied beider Kurven. Im Kontrollarm ist eine leichte Verschlechterung zu beobachten, während die Werte im Interventionsarm konstant bleiben. Über den Studienverlauf zeigen sich in beiden Behandlungsarmen leichte Schwankungen. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

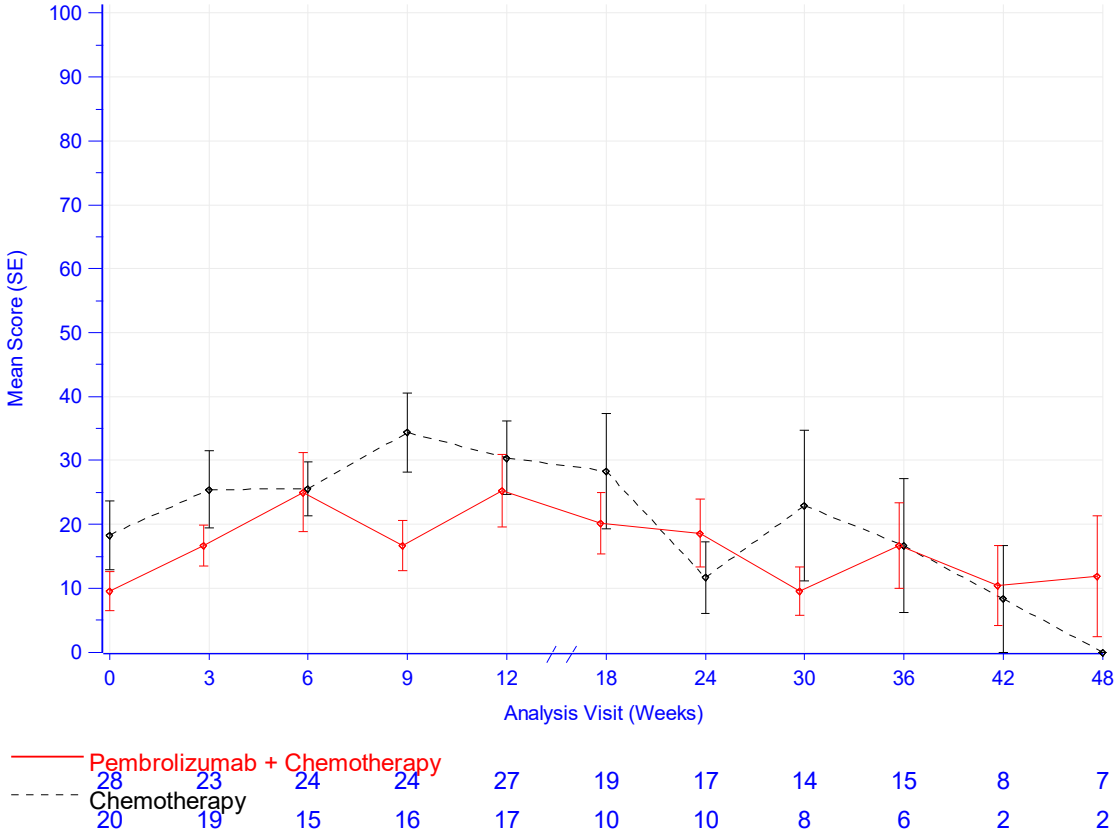
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 4-114: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	**Studie: KEYNOTE 062[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 9,5 (16) 0 (0; 16,7) 0; 66,7	20 18,3 (24,1) 16,7 (0; 25) 0; 83,3
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	23 16,7 (15,1) 16,7 (0; 33,3) 0; 50	19 25,4 (26,3) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 25 (30,3) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	15 25,6 (16,5) 33,3 (16,7; 33,3) 0; 66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 16,7 (19) 16,7 (0; 25) 0; 66,7	16 34,4 (24,7) 33,3 (16,7; 58,3) 0; 66,7
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 25,3 (29,4) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	17 30,4 (23,7) 33,3 (16,7; 33,3) 0; 66,7
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	19 20,2 (21,2) 16,7 (0; 33,3) 0; 83,3	10 28,3 (28,4) 25 (0; 50) 0; 66,7
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	17 18,6 (22) 16,7 (0; 33,3) 0; 66,7	10 11,7 (17,7) 0 (0; 16,7) 0; 50
Woche 30		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 9,5 (14,2) 0 (0; 16,7) 0; 50	8 22,9 (33,3) 0 (0; 50) 0; 83,3

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 062[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Woche 36		
N[d]	15	6
Mittelwert (SD)	16,7 (26)	16,7 (25,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	8,3 (0; 16,7)
Min, Max	0; 83,3	0; 66,7
Woche 42		
N[d]	8	2
Mittelwert (SD)	10,4 (17,7)	8,3 (11,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	8,3 (0; 16,7)
Min, Max	0; 50	0; 16,7
Woche 48		
N[d]	7	2
Mittelwert (SD)	11,9 (24,9)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 0

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 26MAR2019

Abbildung 4-152: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Aus Tabelle 4-114 und Abbildung 4-152 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten, leicht unterscheiden. Die Kurven beider Behandlungsarme zeigen Schwankungen über den Studienverlauf. Im Interventionsarm zeigen sich in den Wochen 9 und 30 leichte Verbesserungen. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

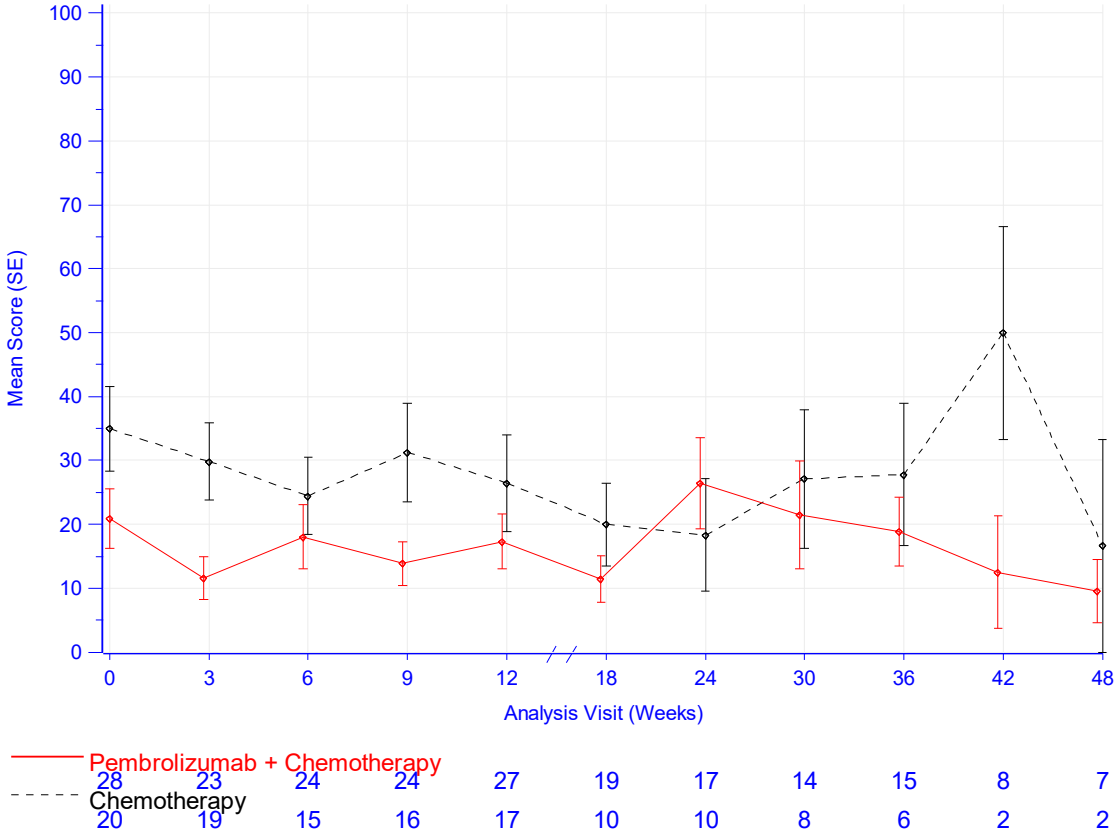
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4-115: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	**Studie: KEYNOTE 062[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 20,8 (24,7) 16,7 (0; 33,3) 0; 83,3	20 35 (29,6) 33,3 (16,7; 50) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	23 11,6 (16,2) 0 (0; 16,7) 0; 50	19 29,8 (26,4) 33,3 (0; 50) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 18,1 (24,5) 8,3 (0; 33,3) 0; 83,3	15 24,4 (23,5) 16,7 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 13,9 (16,8) 16,7 (0; 16,7) 0; 66,7	16 31,3 (31) 33,3 (0; 41,7) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 17,3 (22,4) 16,7 (0; 33,3) 0; 83,3	17 26,5 (31,2) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	19 11,4 (15,8) 0 (0; 16,7) 0; 50	10 20 (20,5) 16,7 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	17 26,5 (29,5) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	10 18,3 (27,7) 0 (0; 33,3) 0; 83,3
Woche 30		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 21,4 (31,6) 0 (0; 33,3) 0; 100	8 27,1 (30,8) 16,7 (8,3; 41,7) 0; 83,3

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 062[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Woche 36		
N[d]	15	6
Mittelwert (SD)	18,9 (20,8)	27,8 (27,2)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	25 (0; 50)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 42		
N[d]	8	2
Mittelwert (SD)	12,5 (24,8)	50 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	50 (33,3; 66,7)
Min, Max	0; 66,7	33,3; 66,7
Woche 48		
N[d]	7	2
Mittelwert (SD)	9,5 (13,1)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 26MAR2019

Abbildung 4-153: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Aus Tabelle 4-115 und Abbildung 4-153 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten, leicht unterscheiden. Die Kurven verlaufen unter leichten Schwankungen auf unterschiedlichen Niveaus. Zu Woche 24 tritt im Interventionsarm eine leichte Verschlechterung und im Kontrollarm eine Verbesserung ein wodurch sich die Kurven schneiden. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

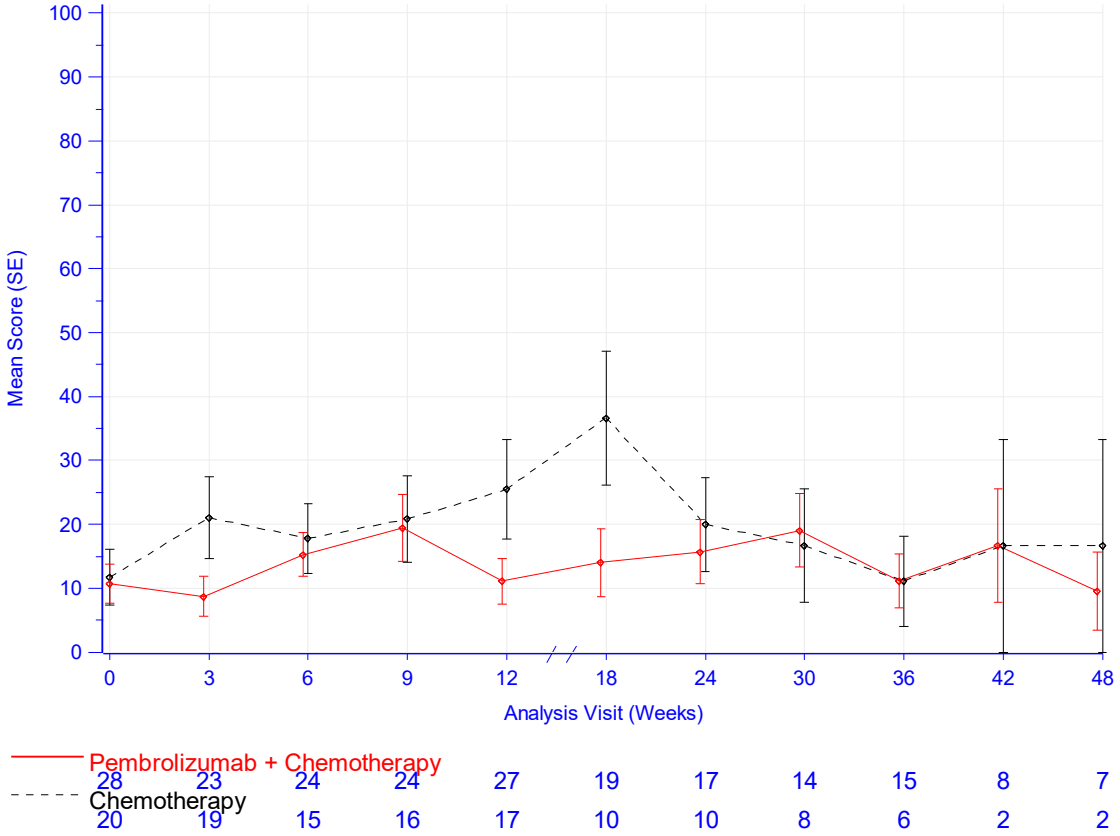
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Dyspnoe

Tabelle 4-116: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	**Studie: KEYNOTE 062[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 10,7 (15,9) 0 (0; 33,3) 0; 33,3	20 11,7 (19,6) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	23 8,7 (15) 0 (0; 33,3) 0; 33,3	19 21,1 (27,7) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 15,3 (17) 0 (0; 33,3) 0; 33,3	15 17,8 (21,3) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 19,4 (25,9) 0 (0; 33,3) 0; 100	16 20,8 (26,9) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 11,1 (18,5) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	17 25,5 (32,3) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	19 14 (23,1) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	10 36,7 (33,1) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	17 15,7 (20,8) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	10 20 (23,3) 16,7 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 30		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 19 (21,5) 16,7 (0; 33,3) 0; 66,7	8 16,7 (25,2) 0 (0; 33,3) 0; 66,7

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 062[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Woche 36		
N[d]	15	6
Mittelwert (SD)	11,1 (16,3)	11,1 (17,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
Woche 42		
N[d]	8	2
Mittelwert (SD)	16,7 (25,2)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
Woche 48		
N[d]	7	2
Mittelwert (SD)	9,5 (16,3)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 26MAR2019

Abbildung 4-154: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Aus Tabelle 4-116 und Abbildung 4-154 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten, leicht unterscheiden. Die Werte bleiben unter Schwankungen im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Nur zu Woche 18 tritt im Kontrollarm eine deutliche Verschlechterung ein. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

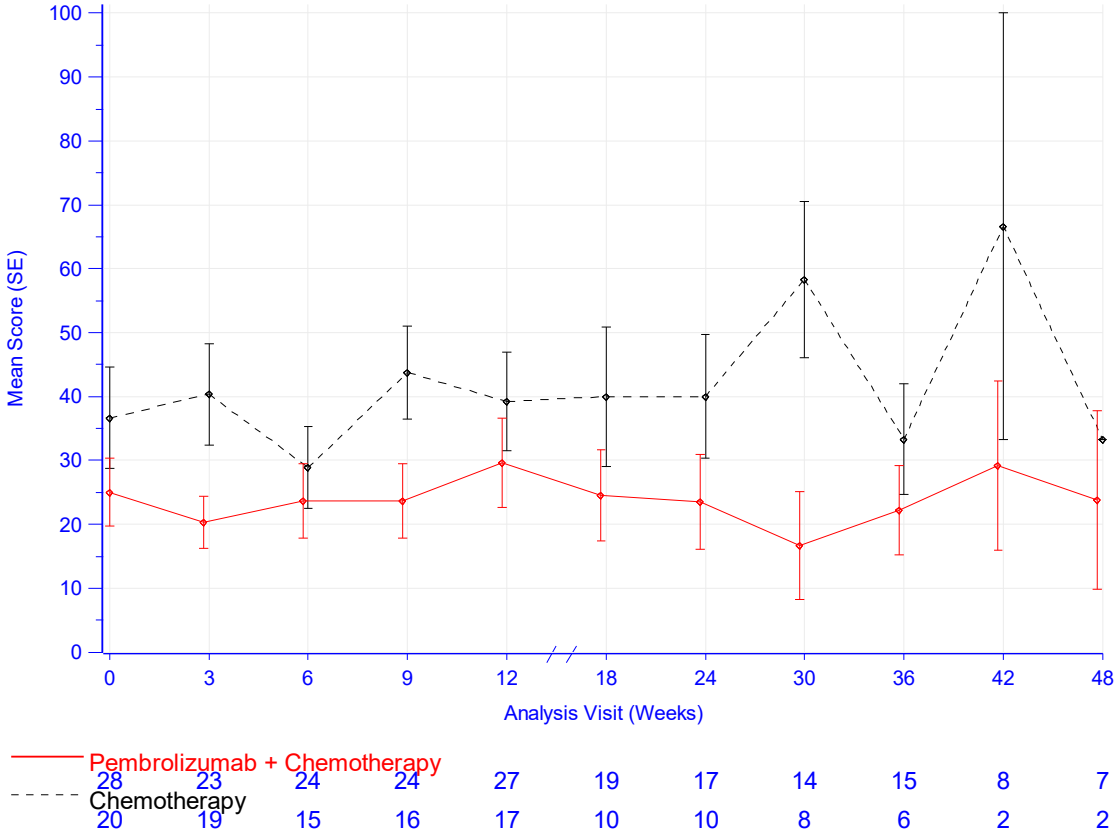
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Tabelle 4-117: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	**Studie: KEYNOTE 062[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 25 (28,1) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	20 36,7 (35,7) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	23 20,3 (19,4) 33,3 (0; 33,3) 0; 66,7	19 40,4 (34,4) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 23,6 (28,6) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	15 28,9 (24,8) 33,3 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 23,6 (28,6) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	16 43,8 (29,1) 33,3 (33,3; 66,7) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 29,6 (36,2) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	17 39,2 (31,7) 33,3 (33,3; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	19 24,6 (31,1) 0 (0; 33,3) 0; 100	10 40 (34,4) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	17 23,5 (30,7) 0 (0; 33,3) 0; 100	10 40 (30,6) 33,3 (33,3; 66,7) 0; 100
Woche 30		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 16,7 (31,4) 0 (0; 33,3) 0; 100	8 58,3 (34,5) 66,7 (33,3; 83,3) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 062[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Woche 36		
N[d]	15	6
Mittelwert (SD)	22,2 (27,2)	33,3 (21,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	33,3 (33,3; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 42		
N[d]	8	2
Mittelwert (SD)	29,2 (37,5)	66,7 (47,1)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 50)	66,7 (33,3; 100)
Min, Max	0; 100	33,3; 100
Woche 48		
N[d]	7	2
Mittelwert (SD)	23,8 (37,1)	33,3 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (33,3; 33,3)
Min, Max	0; 100	33,3; 33,3

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 26MAR2019

Abbildung 4-155: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Aus Tabelle 4-117 und Abbildung 4-155 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten, leicht unterscheiden. Die Kurven verlaufen über den Studienverlauf auf unterschiedlichen Niveaus. Im beiden Behandlungsarmen zeigen sich Schwankungen über den Studienverlauf. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

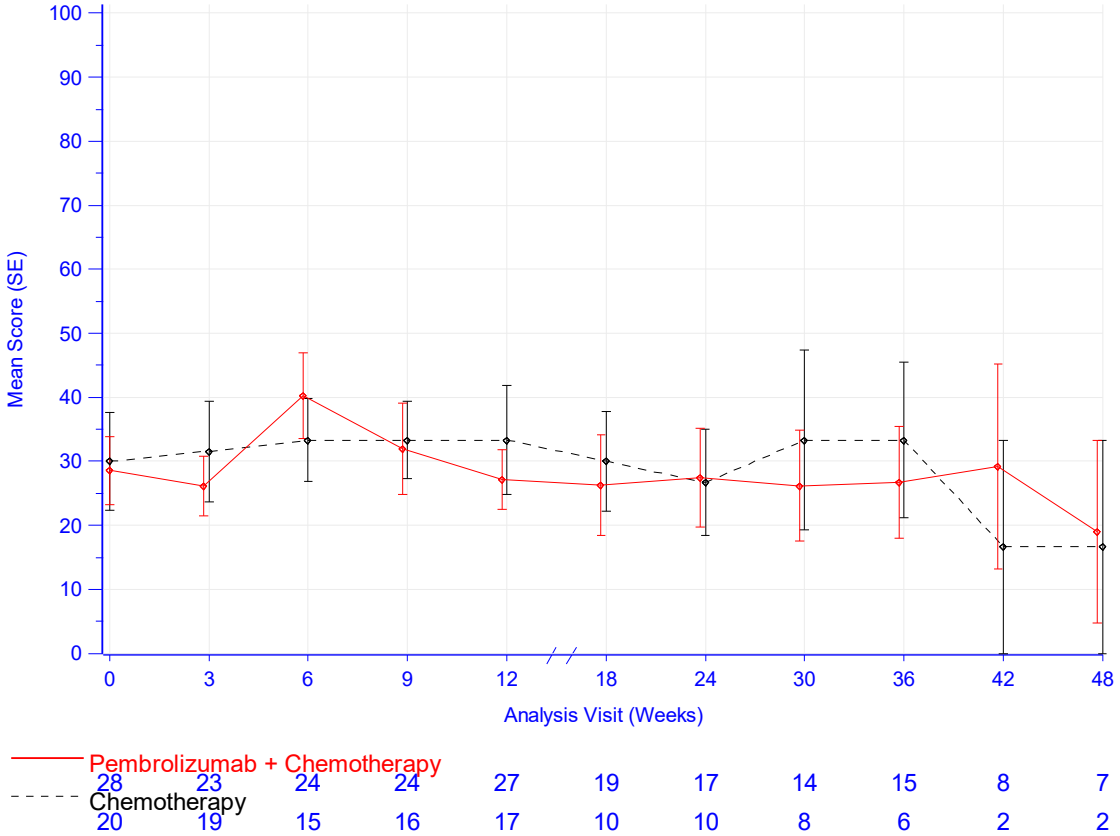
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust

Tabelle 4-118: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	**Studie: KEYNOTE 062[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 28,6 (28,3) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	20 30 (34) 33,3 (0; 50) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	23 26,1 (22,4) 33,3 (0; 33,3) 0; 66,7	19 31,6 (34,2) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 40,3 (32,6) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	15 33,3 (25,2) 33,3 (0; 66,7) 0; 66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 31,9 (34,7) 33,3 (0; 50) 0; 100	16 33,3 (24,3) 33,3 (16,7; 50) 0; 66,7
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 27,2 (24,5) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	17 33,3 (35,4) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	19 26,3 (34,4) 0 (0; 33,3) 0; 100	10 30 (24,6) 33,3 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	17 27,5 (31,7) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	10 26,7 (26,3) 33,3 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 30		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 26,2 (32,5) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	8 33,3 (39,8) 16,7 (0; 66,7) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 062[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Woche 36		
N[d]	15	6
Mittelwert (SD)	26,7 (33,8)	33,3 (29,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 66,7)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 42		
N[d]	8	2
Mittelwert (SD)	29,2 (45,2)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 66,7)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 33,3
Woche 48		
N[d]	7	2
Mittelwert (SD)	19 (37,8)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 33,3

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 26MAR2019

Abbildung 4-156: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Aus Tabelle 4-118 und Abbildung 4-156 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben unter leichten Schwankungen auch im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

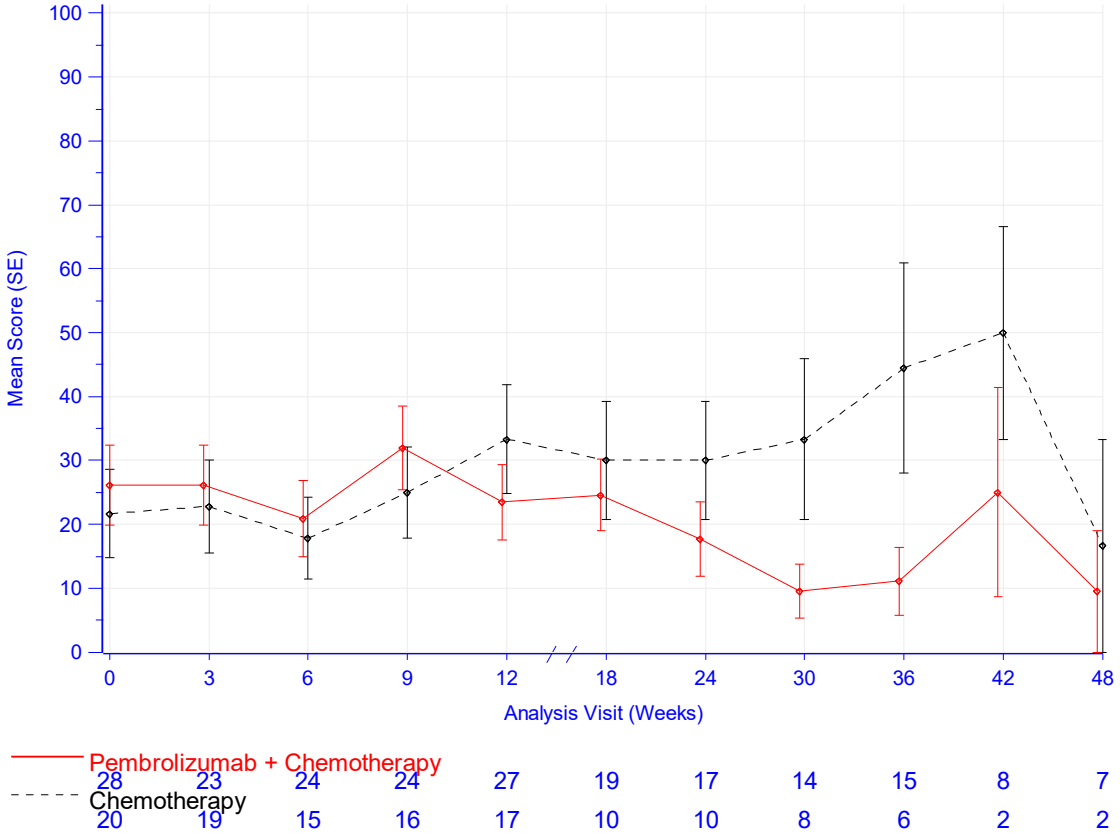
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

Tabelle 4-119: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	**Studie: KEYNOTE 062[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 26,2 (33,2) 0 (0; 50) 0; 100	20 21,7 (31,1) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	23 26,1 (30,1) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	19 22,8 (31,5) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 20,8 (29,2) 0 (0; 33,3) 0; 100	15 17,8 (24,8) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 31,9 (31,8) 33,3 (0; 50) 0; 100	16 25 (28,5) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 23,5 (30,4) 0 (0; 33,3) 0; 100	17 33,3 (35,4) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	19 24,6 (24,4) 33,3 (0; 33,3) 0; 66,7	10 30 (29,2) 33,3 (0; 66,7) 0; 66,7
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	17 17,6 (23,9) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	10 30 (29,2) 33,3 (0; 66,7) 0; 66,7
Woche 30		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 9,5 (15,6) 0 (0; 33,3) 0; 33,3	8 33,3 (35,6) 33,3 (0; 66,7) 0; 66,7

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 062[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Woche 36		
N[d]	15	6
Mittelwert (SD)	11,1 (20,6)	44,4 (40,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	50 (0; 66,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 42		
N[d]	8	2
Mittelwert (SD)	25 (46,3)	50 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 50)	50 (33,3; 66,7)
Min, Max	0; 100	33,3; 66,7
Woche 48		
N[d]	7	2
Mittelwert (SD)	9,5 (25,2)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 26MAR2019

Abbildung 4-157: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Aus Tabelle 4-119 und Abbildung 4-157 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten, leicht unterscheiden. Die Kurven trennen sich ab Woche 9. Im Interventionsarm tritt daraufhin eine Verbesserung, im Kontrollarm eine Verschlechterung der Werte ein. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

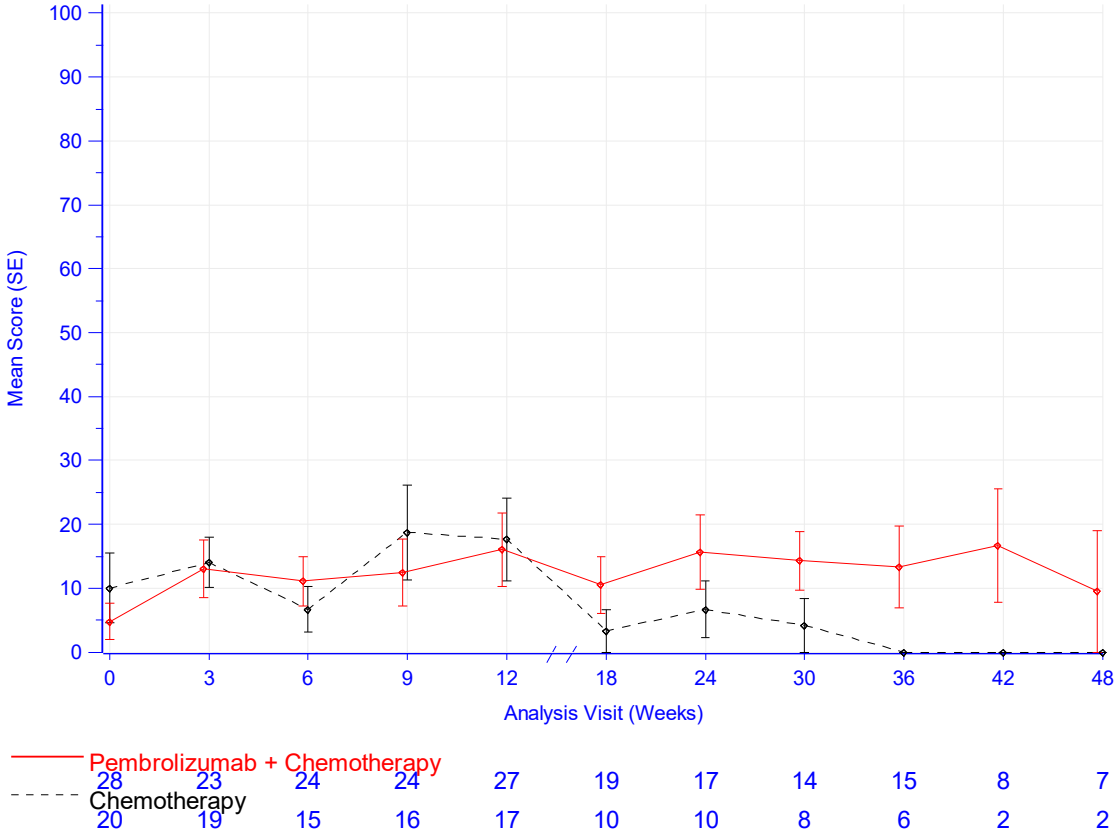
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhoe

Tabelle 4-120: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	**Studie: KEYNOTE 062[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 4,8 (14,9) 0 (0; 0) 0; 66,7	20 10 (24,4) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	23 13 (21,9) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	19 14 (16,9) 0 (0; 33,3) 0; 33,3
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 11,1 (18,8) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	15 6,7 (13,8) 0 (0; 0) 0; 33,3
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 12,5 (25,7) 0 (0; 16,7) 0; 100	16 18,8 (29,7) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 16 (29,8) 0 (0; 33,3) 0; 100	17 17,6 (26,7) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	19 10,5 (19,4) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	10 3,3 (10,5) 0 (0; 0) 0; 33,3
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	17 15,7 (23,9) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	10 6,7 (14,1) 0 (0; 0) 0; 33,3
Woche 30		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 14,3 (17,1) 0 (0; 33,3) 0; 33,3	8 4,2 (11,8) 0 (0; 0) 0; 33,3

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 062[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Woche 36		
N[d]	15	6
Mittelwert (SD)	13,3 (24,6)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 0
Woche 42		
N[d]	8	2
Mittelwert (SD)	16,7 (25,2)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 0
Woche 48		
N[d]	7	2
Mittelwert (SD)	9,5 (25,2)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 0

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 26MAR2019

Abbildung 4-158: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Aus Tabelle 4-120 und Abbildung 4-158 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten, leicht unterscheiden. Die Werte im Interventionsarm bleiben im weiteren Studienverlauf unter leichten Schwankungen auf einem vergleichbaren Niveau. Der Kontrollarm zeigt deutliche Schwankungen auf und zeigt ab Woche 18 eine Verbesserung der Werte. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-STO22

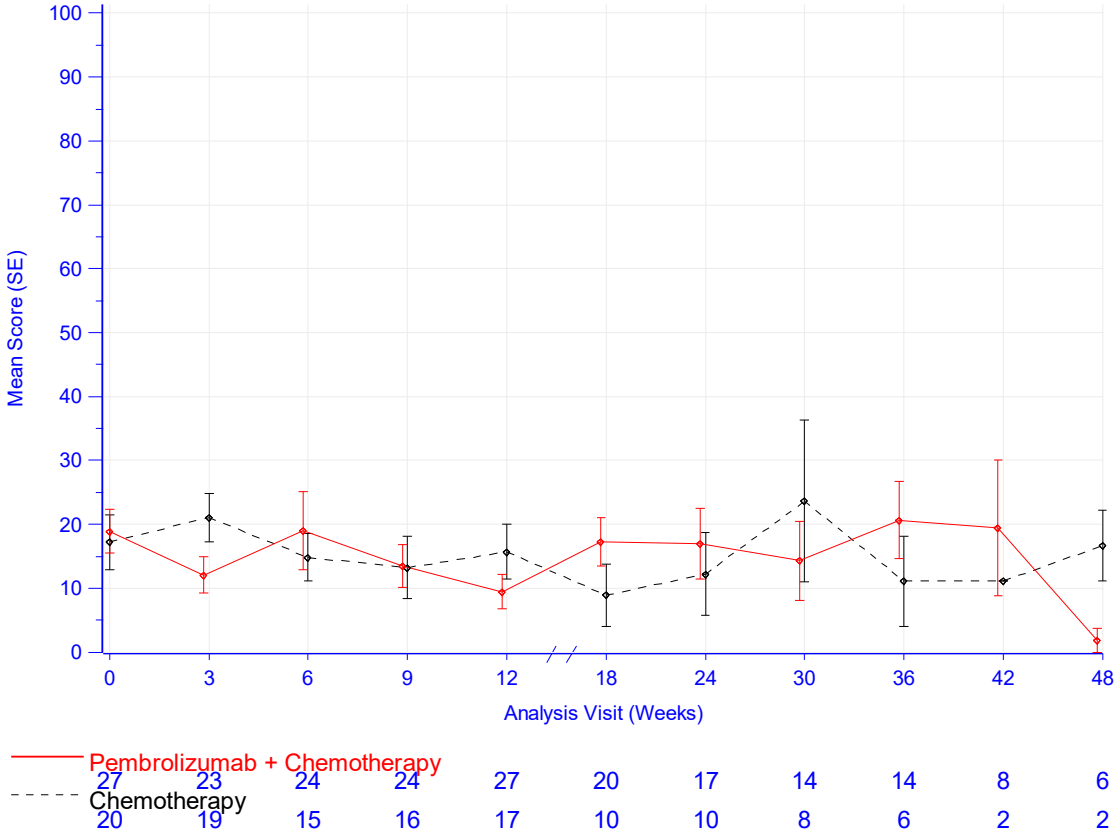
EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Dysphagie

Tabelle 4-121: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-STO22 Dysphagie	**Studie: KEYNOTE 062[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 18,9 (17,9) 11,1 (0; 33,3) 0; 55,6	20 17,2 (19,2) 11,1 (0; 22,2) 0; 77,8
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	23 12,1 (13,8) 11,1 (0; 22,2) 0; 44,4	19 21,1 (16,5) 11,1 (11,1; 33,3) 0; 55,6
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 19 (29,8) 5,6 (0; 33,3) 0; 100	15 14,8 (14,3) 11,1 (0; 33,3) 0; 44,4
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 13,4 (16,4) 11,1 (0; 22,2) 0; 55,6	16 13,2 (19,5) 0 (0; 22,2) 0; 55,6
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 9,5 (14) 0 (0; 11,1) 0; 44,4	17 15,7 (17,6) 11,1 (0; 33,3) 0; 44,4
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	20 17,2 (17,1) 11,1 (0; 33,3) 0; 55,6	10 8,9 (15,5) 0 (0; 22,2) 0; 44,4
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	17 17 (22,9) 11,1 (0; 33,3) 0; 77,8	10 12,2 (20,6) 5,6 (0; 11,1) 0; 66,7

EORTC QLQ-STO22 Dysphagie	Studie: KEYNOTE 062[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Woche 30		
N[d]	14	8
Mittelwert (SD)	14,3 (23,2)	23,6 (35,9)
Median (Q1; Q3)	5,6 (0; 11,1)	0 (0; 50)
Min, Max	0; 66,7	0; 88,9
Woche 36		
N[d]	14	6
Mittelwert (SD)	20,6 (22,6)	11,1 (17,2)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0; 44,4)	5,6 (0; 11,1)
Min, Max	0; 55,6	0; 44,4
Woche 42		
N[d]	8	2
Mittelwert (SD)	19,4 (30,1)	11,1 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 44,4)	11,1 (11,1; 11,1)
Min, Max	0; 66,7	11,1; 11,1
Woche 48		
N[d]	6	2
Mittelwert (SD)	1,9 (4,5)	16,7 (7,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	16,7 (11,1; 22,2)
Min, Max	0; 11,1	11,1; 22,2

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 26MAR2019

Abbildung 4-159: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Aus Tabelle 4-121 und Abbildung 4-159 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-STO22 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf unter Schwankungen auf einem vergleichbaren Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

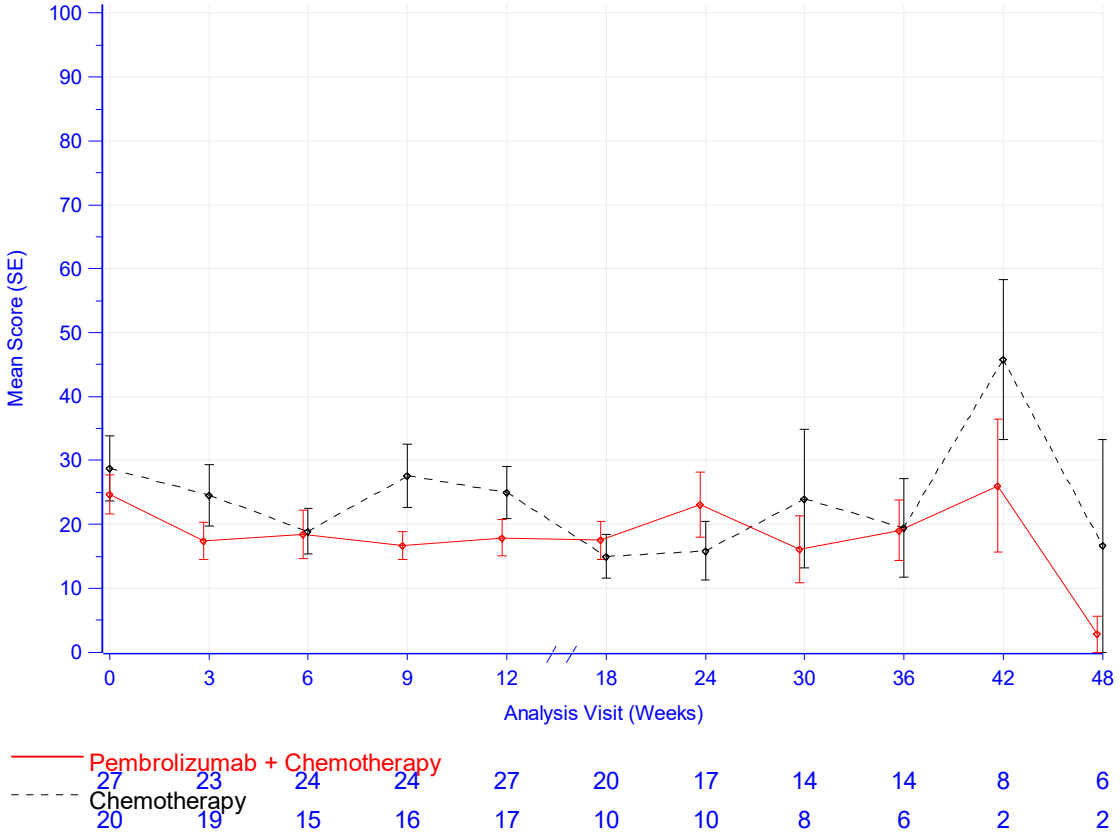
EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4-122: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-STO22 Schmerzen	**Studie: KEYNOTE 062[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 24,7 (15,8) 25 (16,7; 33,3) 0; 58,3	20 28,8 (23) 20,8 (8,3; 41,7) 0; 91,7
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	23 17,4 (14) 16,7 (8,3; 25) 0; 50	19 24,6 (21,1) 25 (8,3; 33,3) 0; 83,3
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 18,4 (18,7) 12,5 (8,3; 25) 0; 83,3	15 18,9 (13,9) 16,7 (8,3; 25) 0; 50
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 16,7 (11) 16,7 (8,3; 16,7) 0; 50	16 27,6 (19,9) 25 (12,5; 41,7) 0; 75
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 17,9 (14,9) 16,7 (8,3; 25) 0; 58,3	17 25 (16,9) 25 (16,7; 33,3) 0; 58,3
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	20 17,5 (13,2) 16,7 (8,3; 25) 0; 41,7	10 15 (11) 16,7 (8,3; 25) 0; 33,3
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	17 23 (20,9) 25 (8,3; 33,3) 0; 66,7	10 15,8 (14,4) 8,3 (8,3; 25) 0; 41,7
Woche 30		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 16,1 (19,7) 8,3 (0; 25) 0; 66,7	8 24 (30,7) 12,5 (4,2; 33,3) 0; 91,7

EORTC QLQ-STO22 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 062[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Woche 36		
N[d]	14	6
Mittelwert (SD)	19 (17,7)	19,4 (18,8)
Median (Q1; Q3)	12,5 (0; 33,3)	16,7 (0; 41,7)
Min, Max	0; 50	0; 41,7
Woche 42		
N[d]	8	2
Mittelwert (SD)	26 (29,4)	45,8 (17,7)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 50)	45,8 (33,3; 58,3)
Min, Max	0; 75	33,3; 58,3
Woche 48		
N[d]	6	2
Mittelwert (SD)	2,8 (6,8)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 16,7	0; 33,3

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 26MAR2019

Abbildung 4-160: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Aus Tabelle 4-122 und Abbildung 4-160 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-STO22 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten, leicht unterscheiden. Die Werte bleiben im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau, wobei die Werte des Kontrollarms deutliche Schwankungen aufweist. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

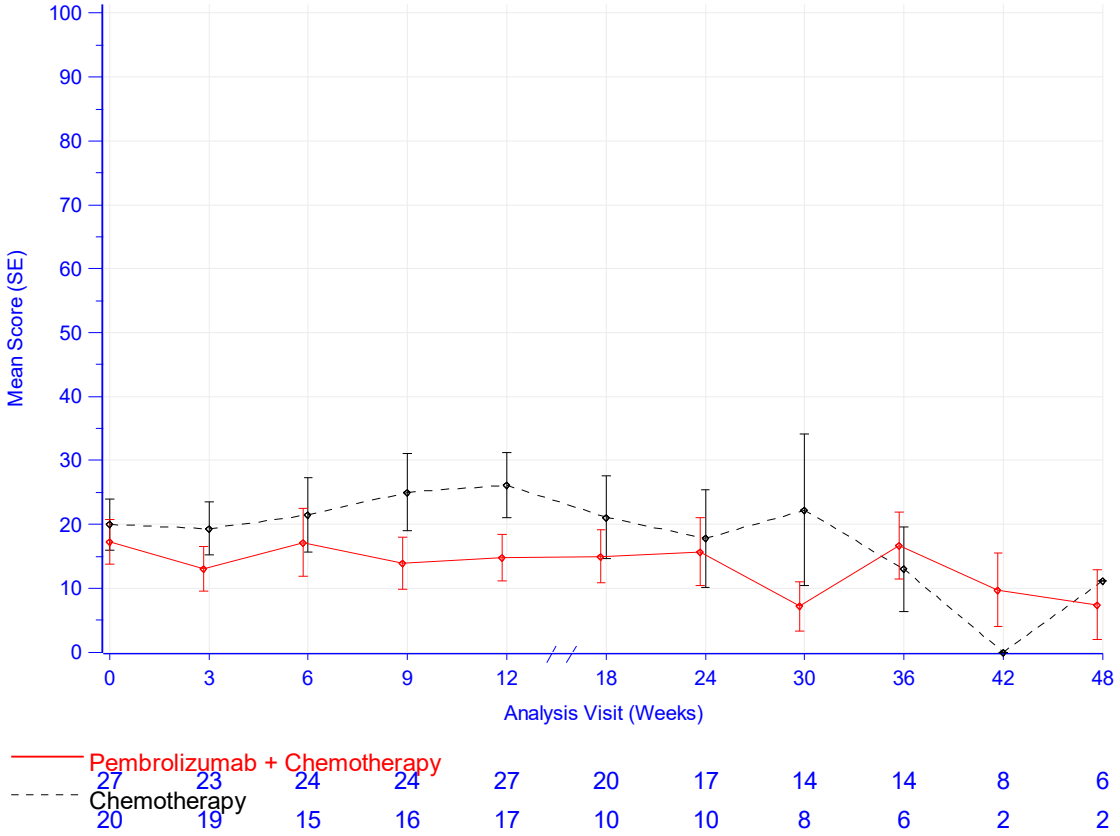
EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Reflux

Tabelle 4-123: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-STO22 Reflux	**Studie: KEYNOTE 062[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 17,3 (18,1) 11,1 (11,1; 22,2) 0; 66,7	20 20 (17,9) 11,1 (11,1; 27,8) 0; 55,6
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	23 13 (16,6) 11,1 (0; 22,2) 0; 55,6	19 19,3 (18,1) 11,1 (0; 33,3) 0; 55,6
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 17,1 (26) 5,6 (0; 22,2) 0; 100	15 21,5 (22,8) 11,1 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 13,9 (20) 11,1 (0; 16,7) 0; 66,7	16 25 (24,2) 22,2 (11,1; 33,3) 0; 88,9
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 14,8 (18,7) 11,1 (0; 33,3) 0; 66,7	17 26,1 (20,8) 22,2 (11,1; 44,4) 0; 66,7
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	20 15 (18,5) 11,1 (0; 22,2) 0; 66,7	10 21,1 (20,6) 22,2 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	17 15,7 (21,9) 11,1 (0; 22,2) 0; 66,7	10 17,8 (24,1) 11,1 (0; 22,2) 0; 77,8
Woche 30		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 7,1 (14,2) 0 (0; 11,1) 0; 44,4	8 22,2 (33,6) 11,1 (0; 27,8) 0; 100

EORTC QLQ-STO22 Reflux	Studie: KEYNOTE 062[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Woche 36		
N[d]	14	6
Mittelwert (SD)	16,7 (19,4)	13 (16,4)
Median (Q1; Q3)	5,6 (0; 33,3)	11,1 (0; 11,1)
Min, Max	0; 55,6	0; 44,4
Woche 42		
N[d]	8	2
Mittelwert (SD)	9,7 (16,2)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 44,4	0; 0
Woche 48		
N[d]	6	2
Mittelwert (SD)	7,4 (13,5)	11,1 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 11,1)	11,1 (11,1; 11,1)
Min, Max	0; 33,3	11,1; 11,1

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 26MAR2019

Abbildung 4-161: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Reflux zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Aus Tabelle 4-123 und Abbildung 4-161 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten, leicht unterscheiden. Die Kurven verlaufen bis Woche 30 auf einem vergleichbaren Niveau. Zu Woche 30 lässt sich im Interventionsarm eine Verbesserung und im Kontrollarm eine Verschlechterung der Werte beobachten. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

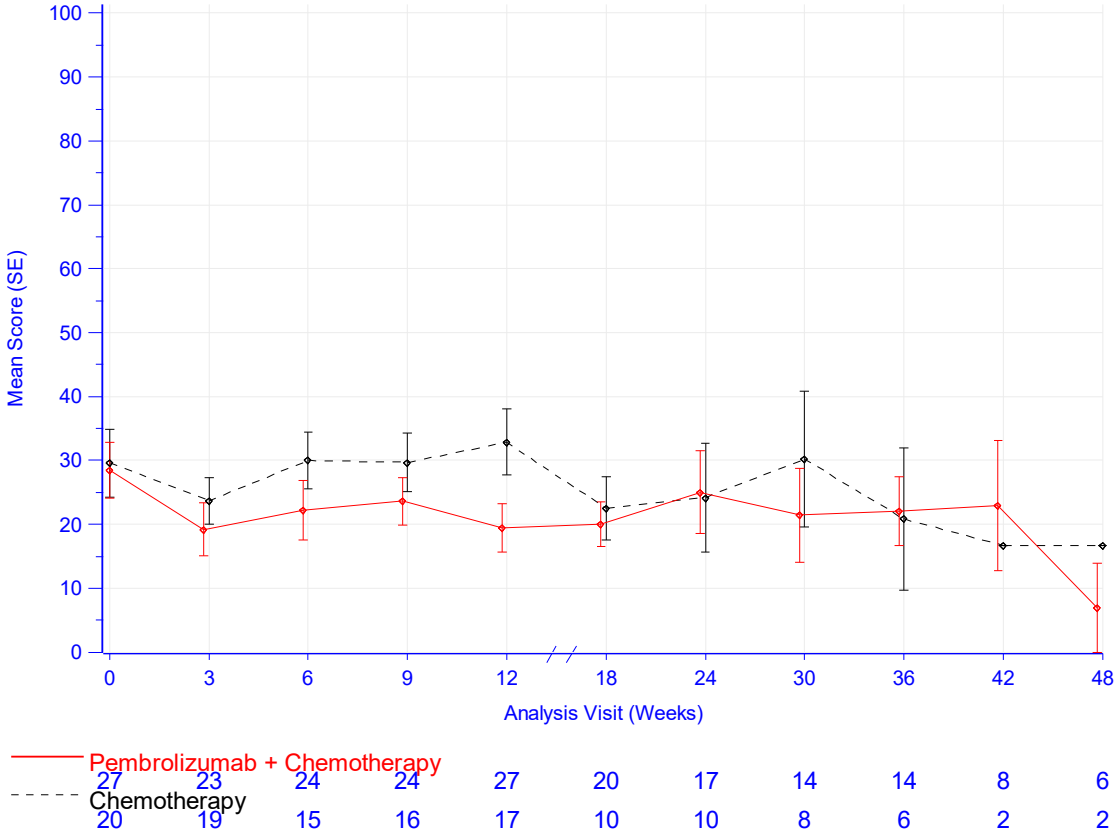
EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Einschränkungen beim Essen

Tabelle 4-124: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Einschränkungen beim Essen des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-STO22 Einschränkungen beim Essen	**Studie: KEYNOTE 062[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 28,4 (22,7) 25 (8,3; 50) 0; 75	20 29,6 (24) 20,8 (12,5; 50) 0; 75
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	23 19,2 (19,7) 16,7 (0; 25) 0; 66,7	19 23,7 (15,8) 25 (8,3; 33,3) 0; 50
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 22,2 (22,6) 16,7 (0; 37,5) 0; 75	15 30 (17,2) 33,3 (16,7; 33,3) 0; 66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 23,6 (18) 20,8 (8,3; 33,3) 0; 58,3	16 29,7 (18,5) 25 (16,7; 45,8) 0; 66,7
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 19,4 (19,3) 8,3 (0; 33,3) 0; 58,3	17 32,8 (21,3) 33,3 (16,7; 50) 0; 66,7
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	20 20 (15,6) 16,7 (8,3; 33,3) 0; 50	10 22,5 (15,7) 20,8 (16,7; 25) 0; 58,3
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	17 25 (26,7) 16,7 (0; 33,3) 0; 83,3	10 24,2 (27,1) 16,7 (8,3; 33,3) 0; 91,7
Woche 30		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 21,4 (27,5) 8,3 (0; 41,7) 0; 75	8 30,2 (29,9) 20,8 (8,3; 50) 0; 83,3

EORTC QLQ-STO22 Einschränkungen beim Essen	Studie: KEYNOTE 062[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Woche 36		
N[d]	14	6
Mittelwert (SD)	22 (20)	20,8 (27,3)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 41,7)	8,3 (0; 41,7)
Min, Max	0; 58,3	0; 66,7
Woche 42		
N[d]	8	2
Mittelwert (SD)	22,9 (28,8)	16,7 (0)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0; 45,8)	16,7 (16,7; 16,7)
Min, Max	0; 75	16,7; 16,7
Woche 48		
N[d]	6	2
Mittelwert (SD)	6,9 (17)	16,7 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	16,7 (16,7; 16,7)
Min, Max	0; 41,7	16,7; 16,7

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 26MAR2019

Abbildung 4-162: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Einschränkungen beim Essen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Aus Tabelle 4-124 und Abbildung 4-162 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Einschränkungen beim Essen des EORTC QLQ-OES18 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben im Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

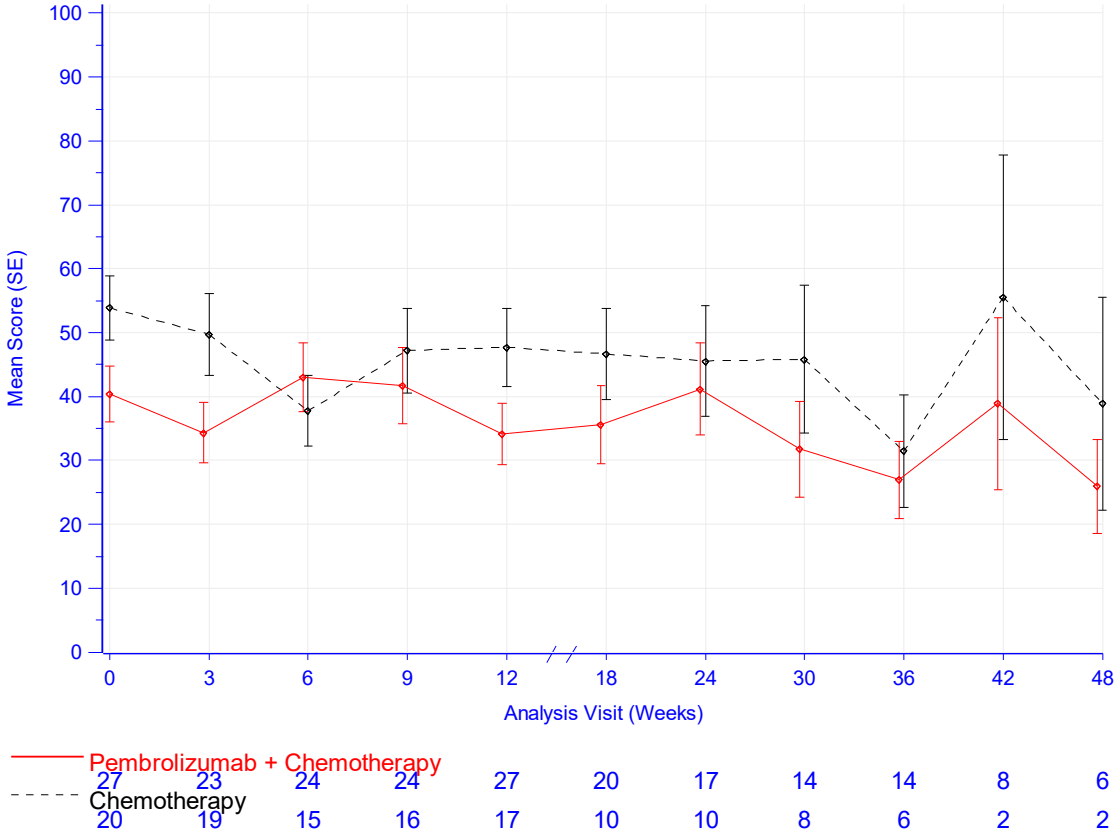
EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Angst

Tabelle 4-125: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Angst des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-STO22 Angst	**Studie: KEYNOTE 062[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 40,3 (22,7) 33,3 (33,3; 55,6) 0; 100	20 53,9 (22,3) 55,6 (33,3; 77,8) 22,2; 88,9
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	23 34,3 (22,7) 22,2 (22,2; 55,6) 0; 66,7	19 49,7 (28,1) 44,4 (22,2; 66,7) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 43,1 (26,3) 33,3 (22,2; 61,1) 0; 100	15 37,8 (21,3) 33,3 (22,2; 66,7) 11,1; 77,8
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 41,7 (29,4) 33,3 (22,2; 66,7) 0; 100	16 47,2 (26,4) 44,4 (27,8; 66,7) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 34,2 (25) 33,3 (22,2; 44,4) 0; 88,9	17 47,7 (25,1) 44,4 (33,3; 66,7) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	20 35,6 (27,4) 33,3 (16,7; 50) 0; 88,9	10 46,7 (22,7) 44,4 (44,4; 66,7) 0; 77,8
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	17 41,2 (29,9) 33,3 (22,2; 66,7) 0; 100	10 45,6 (27,4) 38,9 (22,2; 55,6) 11,1; 100
Woche 30		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 31,7 (27,9) 22,2 (11,1; 44,4) 0; 100	8 45,8 (32,8) 44,4 (22,2; 66,7) 0; 100

EORTC QLQ-STO22 Angst	Studie: KEYNOTE 062[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Woche 36		
N[d]	14	6
Mittelwert (SD)	27 (22,5)	31,5 (21,6)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 55,6)	33,3 (22,2; 33,3)
Min, Max	0; 55,6	0; 66,7
Woche 42		
N[d]	8	2
Mittelwert (SD)	38,9 (38)	55,6 (31,4)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 72,2)	55,6 (33,3; 77,8)
Min, Max	0; 100	33,3; 77,8
Woche 48		
N[d]	6	2
Mittelwert (SD)	25,9 (18,1)	38,9 (23,6)
Median (Q1; Q3)	22,2 (22,2; 33,3)	38,9 (22,2; 55,6)
Min, Max	0; 55,6	22,2; 55,6

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 26MAR2019

Abbildung 4-163: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Angst zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Aus Tabelle 4-125 und Abbildung 4-163 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Angst des EORTC QLQ-STO22 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten, leicht unterscheiden. Die Werte des Interventionsarms verweilt unter leichten Schwankungen auf einem niedrigeren Niveau. Der Kontrollarm verläuft auf einem gleichbleibenden Niveau und zeigt nur zu Woche 6 und 36 leichte Verbesserungen. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

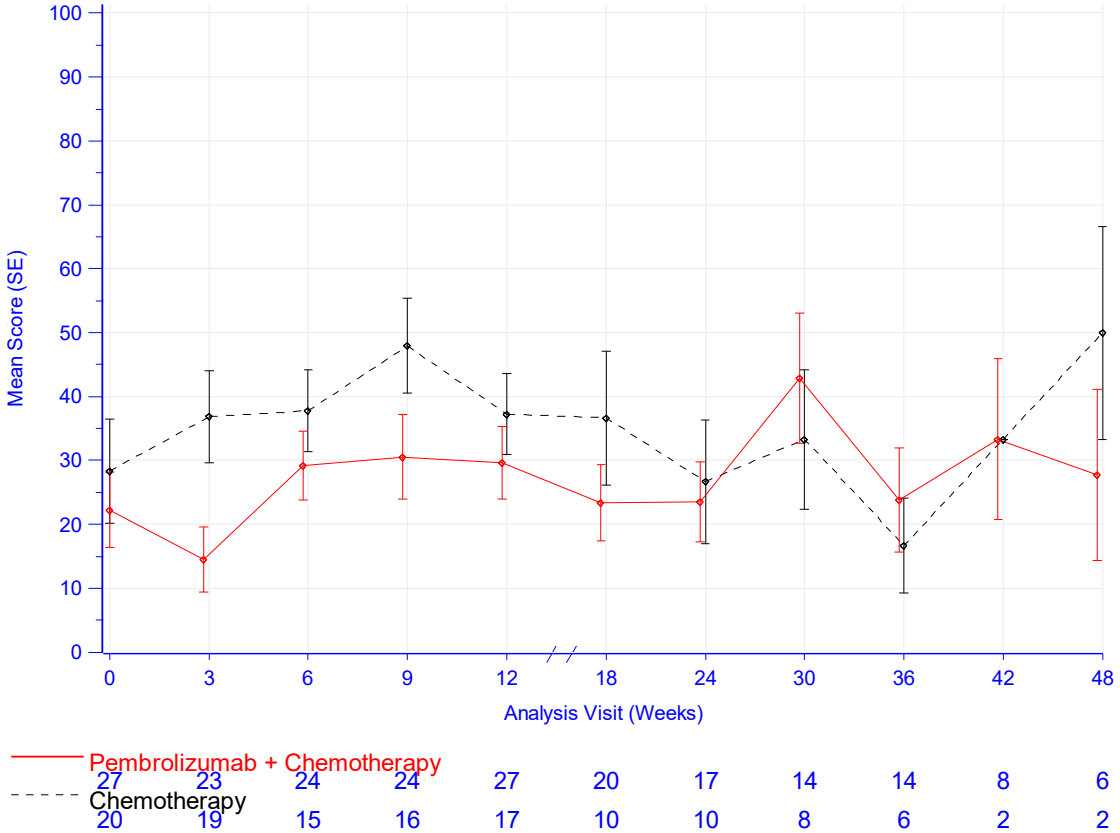
EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Mundtrockenheit

Tabelle 4-126: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-STO22 Mundtrockenheit	**Studie: KEYNOTE 062[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 22,2 (30,7) 0 (0; 33,3) 0; 100	20 28,3 (36,3) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	23 14,5 (24,3) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	19 36,8 (31,2) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 29,2 (26,6) 33,3 (0; 50) 0; 66,7	15 37,8 (24,8) 33,3 (33,3; 66,7) 0; 66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 30,6 (32,5) 33,3 (0; 50) 0; 100	16 47,9 (29,7) 33,3 (33,3; 66,7) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 29,6 (29,7) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	17 37,3 (26) 33,3 (33,3; 33,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	20 23,3 (26,7) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	10 36,7 (33,1) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	17 23,5 (25,7) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	10 26,7 (30,6) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 30		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 42,9 (38) 50 (0; 66,7) 0; 100	8 33,3 (30,9) 33,3 (16,7; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-STO22 Mundtrockenheit	Studie: KEYNOTE 062[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Woche 36		
N[d]	14	6
Mittelwert (SD)	23,8 (30,5)	16,7 (18,3)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 33,3
Woche 42		
N[d]	8	2
Mittelwert (SD)	33,3 (35,6)	33,3 (0)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 50)	33,3 (33,3; 33,3)
Min, Max	0; 100	33,3; 33,3
Woche 48		
N[d]	6	2
Mittelwert (SD)	27,8 (32,8)	50 (23,6)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 66,7)	50 (33,3; 66,7)
Min, Max	0; 66,7	33,3; 66,7

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 26MAR2019

Abbildung 4-164: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Mundtrockenheit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Aus Tabelle 4-126 und Abbildung 4-164 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-STO22 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten, leicht unterscheiden. Die Werte des Interventionsarmes zeigen deutliche Schwankungen. Zu Woche 3 ist eine deutliche Verbesserung, zu Woche 30 eine Verschlechterung der Werte zu beobachten. Der Kontrollarm zeigt bis Woche 9 eine Verschlechterung der Werte und darauffolgend eine Verbesserung der Werte. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

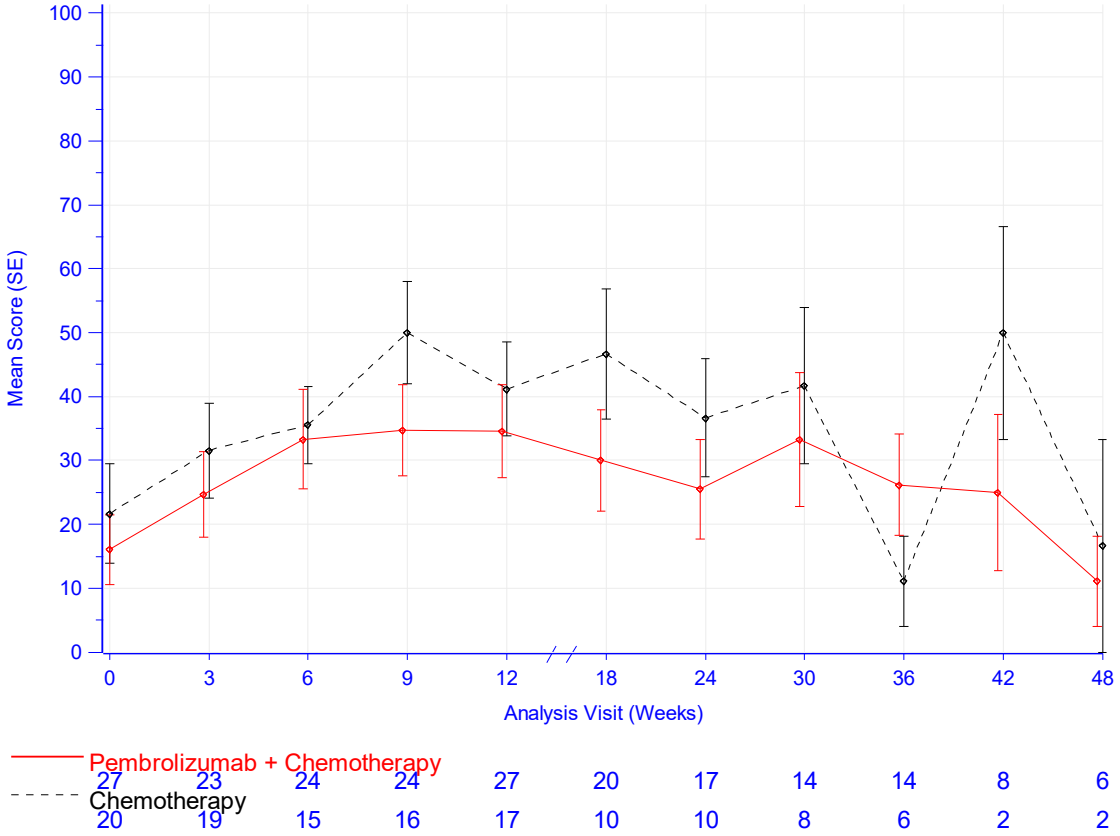
EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Geschmacksstörungen

Tabelle 4-127: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-STO22 Geschmacksstörungen	**Studie: KEYNOTE 062[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 16 (28,3) 0 (0; 33,3) 0; 100	20 21,7 (34,7) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	23 24,6 (32,1) 0 (0; 33,3) 0; 100	19 31,6 (32,3) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 33,3 (38,1) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	15 35,6 (23,5) 33,3 (33,3; 66,7) 0; 66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 34,7 (34,7) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	16 50 (32,2) 33,3 (33,3; 66,7) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 34,6 (37,5) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	17 41,2 (30,1) 33,3 (33,3; 66,7) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	20 30 (35,7) 16,7 (0; 66,7) 0; 100	10 46,7 (32,2) 50 (33,3; 66,7) 0; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	17 25,5 (32,3) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	10 36,7 (29,2) 33,3 (0; 66,7) 0; 66,7
Woche 30		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 33,3 (39,2) 16,7 (0; 66,7) 0; 100	8 41,7 (34,5) 33,3 (16,7; 66,7) 0; 100

EORTC QLQ-STO22 Geschmacksstörungen	Studie: KEYNOTE 062[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Woche 36		
N[d]	14	6
Mittelwert (SD)	26,2 (29,8)	11,1 (17,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 33,3
Woche 42		
N[d]	8	2
Mittelwert (SD)	25 (34,5)	50 (23,6)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	50 (33,3; 66,7)
Min, Max	0; 100	33,3; 66,7
Woche 48		
N[d]	6	2
Mittelwert (SD)	11,1 (17,2)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 26MAR2019

Abbildung 4-165: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Geschmacksstörungen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Aus Tabelle 4-127 und Abbildung 4-165 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-STO22 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten, leicht unterscheiden. Die Werte des Interventionsarmes verlaufen auf einem niedrigeren Niveau vergleichen zum Kontrollarm. Beide Kurven zeigen deutliche Schwankungen über den Studienverlauf. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

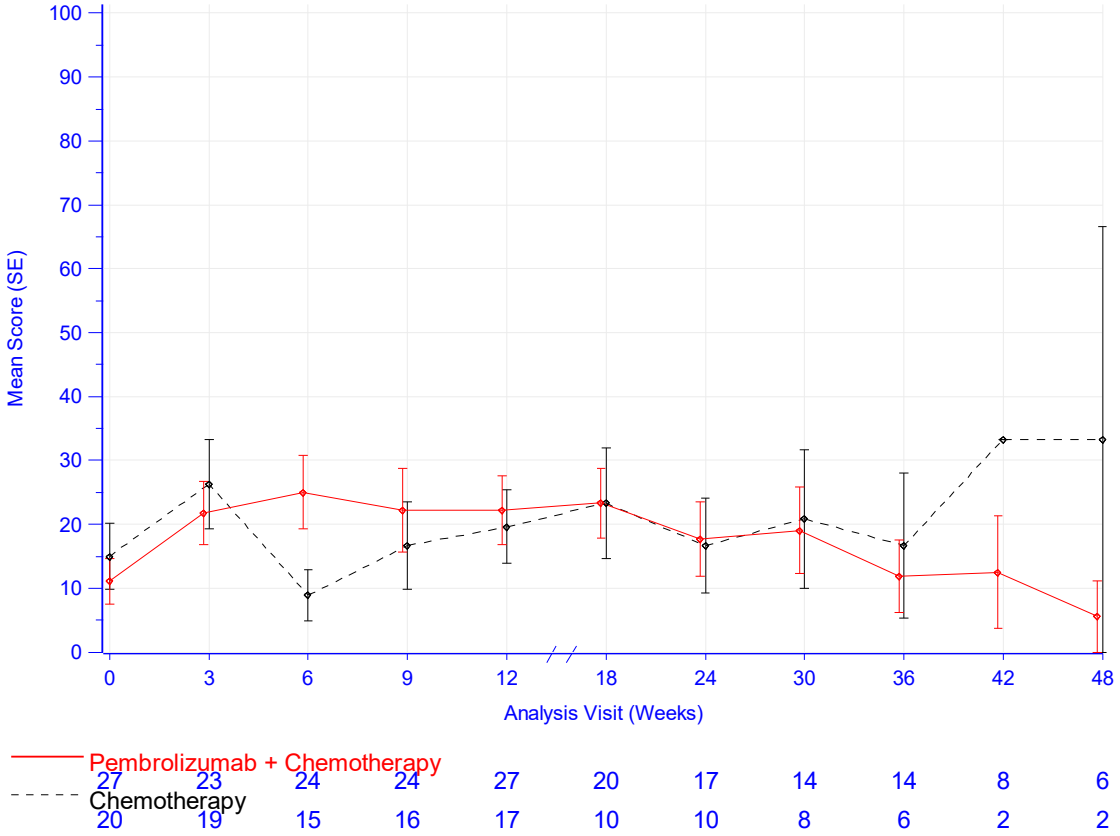
EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Körperbild

Tabelle 4-128: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-STO22 Körperbild	**Studie: KEYNOTE 062[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 11,1 (18,5) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	20 15 (22,9) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	23 21,7 (23,8) 33,3 (0; 33,3) 0; 66,7	19 26,3 (30,6) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 25 (28,2) 16,7 (0; 50) 0; 66,7	15 8,9 (15,3) 0 (0; 33,3) 0; 33,3
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 22,2 (32,1) 0 (0; 33,3) 0; 100	16 16,7 (27,2) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 22,2 (27,7) 0 (0; 33,3) 0; 100	17 19,6 (23,7) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	20 23,3 (24,4) 33,3 (0; 33,3) 0; 66,7	10 23,3 (27,4) 16,7 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	17 17,6 (23,9) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	10 16,7 (23,6) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 30		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 19 (25,2) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	8 20,8 (30,5) 0 (0; 50) 0; 66,7

EORTC QLQ-STO22 Körperbild	Studie: KEYNOTE 062[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Woche 36		
N[d]	14	6
Mittelwert (SD)	11,9 (21,1)	16,7 (27,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 42		
N[d]	8	2
Mittelwert (SD)	12,5 (24,8)	33,3 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	33,3 (33,3; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	33,3; 33,3
Woche 48		
N[d]	6	2
Mittelwert (SD)	5,6 (13,6)	33,3 (47,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 26MAR2019

Abbildung 4-166: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Körperbild zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Aus Tabelle 4-128 und Abbildung 4-166 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-STO22 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten, leicht unterscheiden. Die Werte beider Behandlungsarme zeigen über den Studienverlauf leichte Schwankungen. Im Kontrollarm zeigt sich zu Studienbeginn erst eine deutliche Verschlechterung, gefolgt von einer Verbesserung der Werte. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

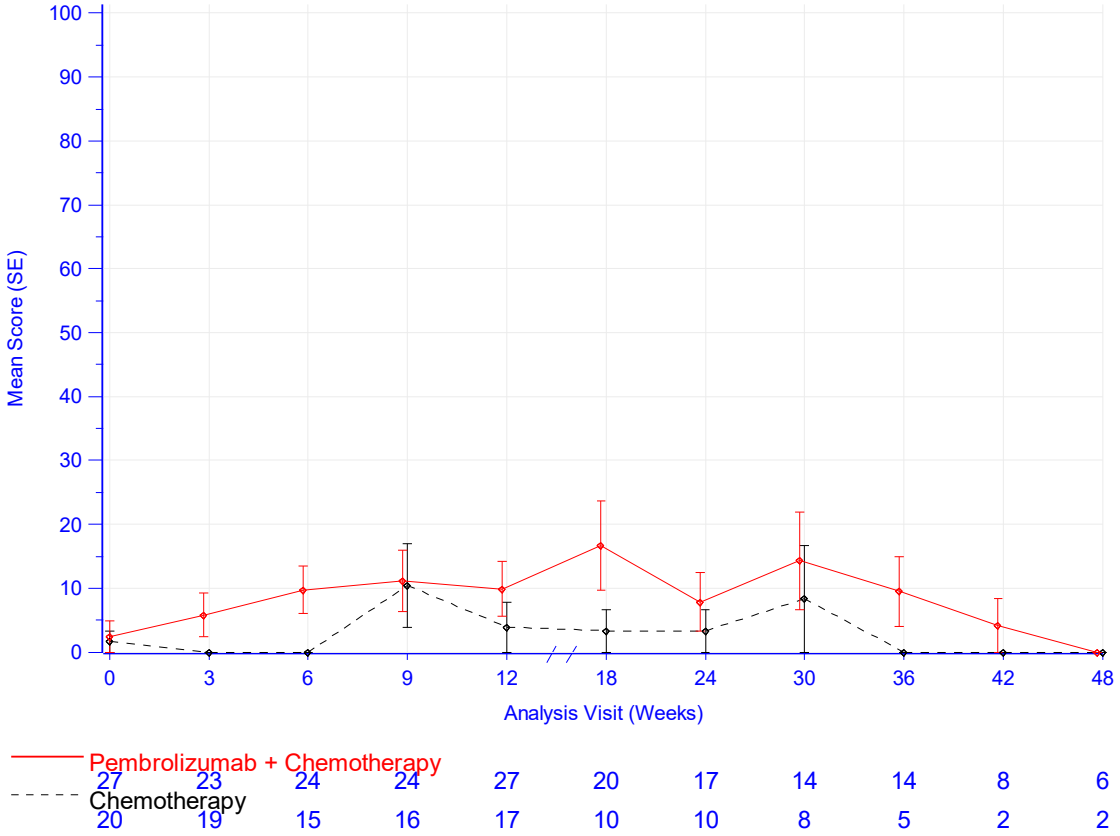
EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Haarausfall

Tabelle 4-129: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-STO22 Haarausfall[e]	**Studie: KEYNOTE 062[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 2,5 (12,8) 0 (0; 0) 0; 66,7	20 1,7 (7,5) 0 (0; 0) 0; 33,3
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	23 5,8 (16,4) 0 (0; 0) 0; 66,7	19 0 (0) 0 (0; 0) 0; 0
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 9,7 (18,3) 0 (0; 16,7) 0; 66,7	15 0 (0) 0 (0; 0) 0; 0
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 11,1 (23,4) 0 (0; 16,7) 0; 100	16 10,4 (26,4) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 9,9 (22,3) 0 (0; 0) 0; 100	17 3,9 (16,2) 0 (0; 0) 0; 66,7
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	20 16,7 (31,5) 0 (0; 33,3) 0; 100	10 3,3 (10,5) 0 (0; 0) 0; 33,3
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	17 7,8 (18,7) 0 (0; 0) 0; 66,7	10 3,3 (10,5) 0 (0; 0) 0; 33,3
Woche 30		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 14,3 (28,4) 0 (0; 33,3) 0; 100	8 8,3 (23,6) 0 (0; 0) 0; 66,7

EORTC QLQ-STO22 Haarausfall[e]	Studie: KEYNOTE 062[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Woche 36		
N[d]	14	5
Mittelwert (SD)	9,5 (20,4)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 0
Woche 42		
N[d]	8	2
Mittelwert (SD)	4,2 (11,8)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 0
Woche 48		
N[d]	6	2
Mittelwert (SD)	0 (0)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 0	0; 0

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
e: Bei Patienten ohne Haarausfall wurde die Frage "Nur bei Haarausfall ausfüllen: Hat Sie der Haarausfall belastet?" imputiert
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 26MAR2019

Abbildung 4-167: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Haarausfall zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Aus Tabelle 4-129 und Abbildung 4-167 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-STO22 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten, leicht unterscheiden. Die Werte des Interventionsarms zeigen bis Woche 18 erst eine leichte Verschlechterung, darauffolgend eine Verbesserung der Werte. Die Werte des Kontrollarms bleiben unter leichten Schwankungen auf einem hohen Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

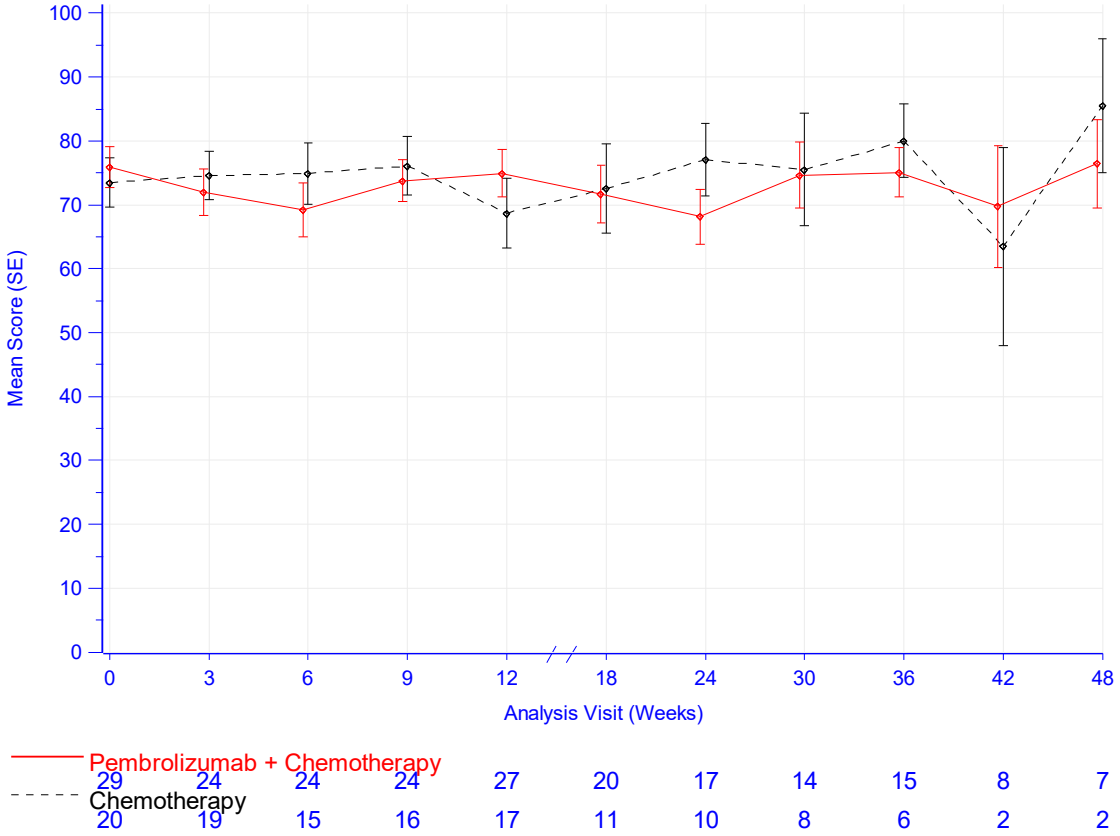
EQ-5D VAS

Tabelle 4-130: Auswertung über den Studienverlauf des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

EQ-5D VAS Score	**Studie: KEYNOTE 062[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	29 75,9 (17,6) 80 (70; 90) 40; 98	20 73,5 (17,3) 75,5 (63; 87,5) 40; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 72 (18,1) 77,5 (62,5; 86,5) 25; 95	19 74,6 (16,6) 74 (65; 90) 40; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 69,2 (20,9) 72,5 (55; 85,5) 20; 96	15 74,9 (18,7) 81 (56; 90) 40; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 73,8 (15,9) 78 (66,5; 84,5) 30; 98	16 76,1 (18,3) 78 (70; 90) 38; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 74,9 (19,4) 80 (70; 90) 20; 98	17 68,7 (22,7) 70 (47; 90) 35; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	20 71,7 (20) 77 (55; 90) 24; 97	11 72,5 (23,3) 79 (60; 85) 23; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	17 68,2 (17,7) 70 (56; 80) 38; 98	10 77,1 (17,9) 83,5 (67; 90) 48; 100
Woche 30		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 74,6 (19,3) 82,5 (59; 91) 40; 98	8 75,5 (24,9) 82,5 (56,5; 94) 38; 100

EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 062[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Woche 36		
N[d]	15	6
Mittelwert (SD)	75,1 (14,8)	80 (14,1)
Median (Q1; Q3)	80 (69; 82)	80 (70; 89)
Min, Max	46; 100	61; 100
Woche 42		
N[d]	8	2
Mittelwert (SD)	69,8 (27,1)	63,5 (21,9)
Median (Q1; Q3)	81 (44,5; 89,5)	63,5 (48; 79)
Min, Max	30; 98	48; 79
Woche 48		
N[d]	7	2
Mittelwert (SD)	76,4 (18,4)	85,5 (14,8)
Median (Q1; Q3)	84 (60; 89)	85,5 (75; 96)
Min, Max	47; 100	75; 96

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala



Database Cutoff Date: 26MAR2019

Abbildung 4-168: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Aus Tabelle 4-130 und Abbildung 4-168 ist ersichtlich, dass die Werte des Gesundheitszustands der VAS des EQ-5D zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin oder Capecitabin erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben im weiteren Studienverlauf unter leichten Schwankungen auf einem vergleichbaren Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

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

Auf eine Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen wird verzichtet, da in der vorliegenden Nutzenbewertung zwar mehrere relevante Studien vorliegen, diese aber aufgrund heterogener Patientenkollektive nicht im Rahmen einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1.

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 4-131: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 590	Das Progressionsfreie Überleben 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 und auf keine Folgetherapie wechselten, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert 2 Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis (Progression oder Tod) hatten und auf eine Folgetherapie wechselten, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor Wechsel auf eine Folgetherapie zensiert. 3 Patienten, die ein Ereignis (Progression oder Tod) hatten, nachdem zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Krankheitsbewertungen fehlten und keine weiteren valide Krankheitsbewertung mehr vorlagen oder der Patient auf eine Folgetherapie wechselte, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den fehlenden Krankheitsbewertungen und Wechsel auf eine Folgetherapie zensiert. 4 Patienten, die ein Ereignis (Progression oder Tod) hatten, nachdem maximal eine Krankheitsbewertung fehlt und vor Wechsel auf eine Folgetherapie (falls erfolgt), werden zum Zeitpunkt dieses Ereignisses (Progression oder Tod) gewertet. 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 den Prüfarzt gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Objektive Ansprechrate ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen während des Studienverlaufs. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch den Prüfarzt gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen. Die Dauer des Ansprechens ist definiert als der Zeitraum vom ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen bis zum ersten Progress oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. 1 Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis (Progression oder Tod) hatten und auf keine Folgetherapie wechselten, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. 2 Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis (Progression oder Tod) hatten und 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 fehlenden aufeinander folgenden Krankheitsbewertung 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 dieses Ereignisses (Progression oder Tod) gewertet. Die Auswertung erfolgt durch den Prüfarzt. Es werden die Patienten ausgewertet, die ein komplettes oder partielles Ansprechen gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) hatten.

Studie	Operationalisierung
	Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (02. Juli 2020) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT- Population mit PD-L1 CPS ≥ 10.
KEYNOTE 062	Das Progressionsfreie Überleben 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 und auf keine Folgetherapie wechselten, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert 2 Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis (Progression oder Tod) hatten und auf eine Folgetherapie wechselten, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor Wechsel auf eine Folgetherapie zensiert. 3 Patienten, die ein Ereignis (Progression oder Tod) hatten, nachdem maximal eine Krankheitsbewertung fehlt, werden zum Zeitpunkt dieses Ereignisses (Progression oder Tod) gewertet. 4 Patienten, die ein Ereignis (Progression oder Tod) hatten, nachdem zwei oder mehr Krankheitsbewertungen fehlen, werden zum Zeitpunkt dieses Ereignisses (Progression oder Tod) gewertet. 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). Die Objektive Ansprechrate ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen während des Studienverlaufs. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen. Die Dauer des Ansprechens ist definiert als der Zeitraum vom ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen bis zum ersten Progress oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. 5 Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis (Progression oder Tod) hatten und auf keine Folgetherapie wechselten, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. 6 Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis (Progression oder Tod) hatten und auf eine Folgetherapie wechselten, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor Wechsel auf eine Folgetherapie zensiert. 7 Patienten, die ein Ereignis (Progression oder Tod) nach zwei oder mehr fehlenden aufeinander folgenden Krankheitsbewertung hatten, werden zum letzten verfügbaren Zeitpunkt vor den zwei fehlenden aufeinander folgenden Krankheitsbewertungen zensiert. 8 Patienten, die ein Ereignis (Progression oder Tod) nach maximal einer fehlenden Krankheitsbewertung hatten, werden zum Zeitpunkt des Ereignisses (Progression oder Tod) gewertet. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee. Es werden die Patienten ausgewertet, die ein komplettes oder partielles Ansprechen gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) hatten. Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (26. März 2019) verwendet.

Studie	Operationalisierung
	Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10.
CPS: Combined Positive Score; ITT: Intention-To-Treat; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

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

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

Tabelle 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials der 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 590						
Progressionsfreies Überleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Objektive Ansprechrate	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 062						
Progressionsfreies Überleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Objektive Ansprechrate	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.

Sowohl in der Studie KEYNOTE 590 als auch in der Studie KEYNOTE 062 waren die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Die ergänzenden Morbiditätsendpunkte wurden 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, liegen in beiden Studien nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für die ergänzenden Morbiditätsendpunkte ist somit in beiden Studien als niedrig anzusehen.

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, Objektive Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer bis zum Ansprechen ergänzend dargestellt.

Progressionsfreies Überleben

Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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	186	140 (75,3)	7,5 [6,2; 8,2]	197	174 (88,3)	5,5 [4,3; 6,0]	0,51 [0,41; 0,65]	< 0,001

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Gesamtpopulation (KEYNOTE 590) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied HR [95 %-KI]: 0,51 [0,41; 0,65]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Chemotherapie. Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt 7,5 Monate im Interventionsarm und 5,5 Monate im Kontrollarm (Tabelle 4-133, Abbildung 4-169).

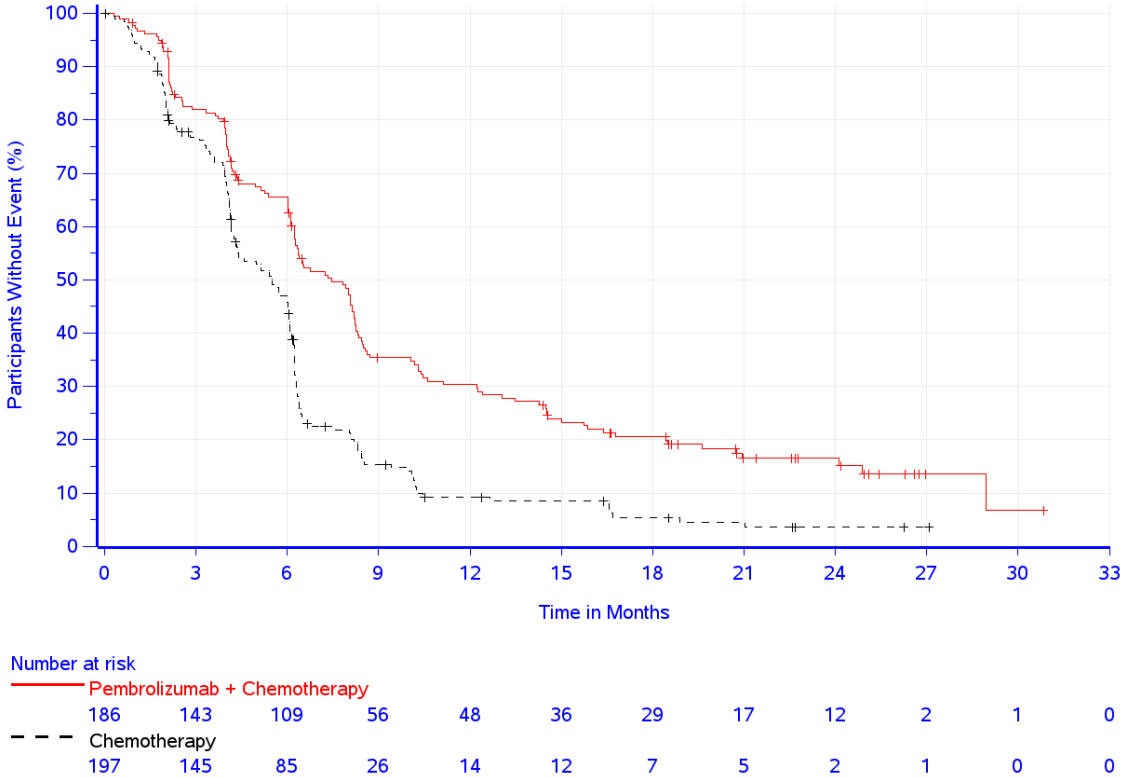


Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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	143	109 (76,2)	7,3 [6,2; 8,2]	143	127 (88,8)	5,4 [4,2; 6,0]	0,53 [0,40; 0,69]	< 0,001

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied HR [95 %-KI]: 0,53 [0,40; 0,69]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Chemotherapie. Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt 7,3 Monate im Interventionsarm und 5,4 Monate im Kontrollarm (Tabelle 4-134;Abbildung 4-170).

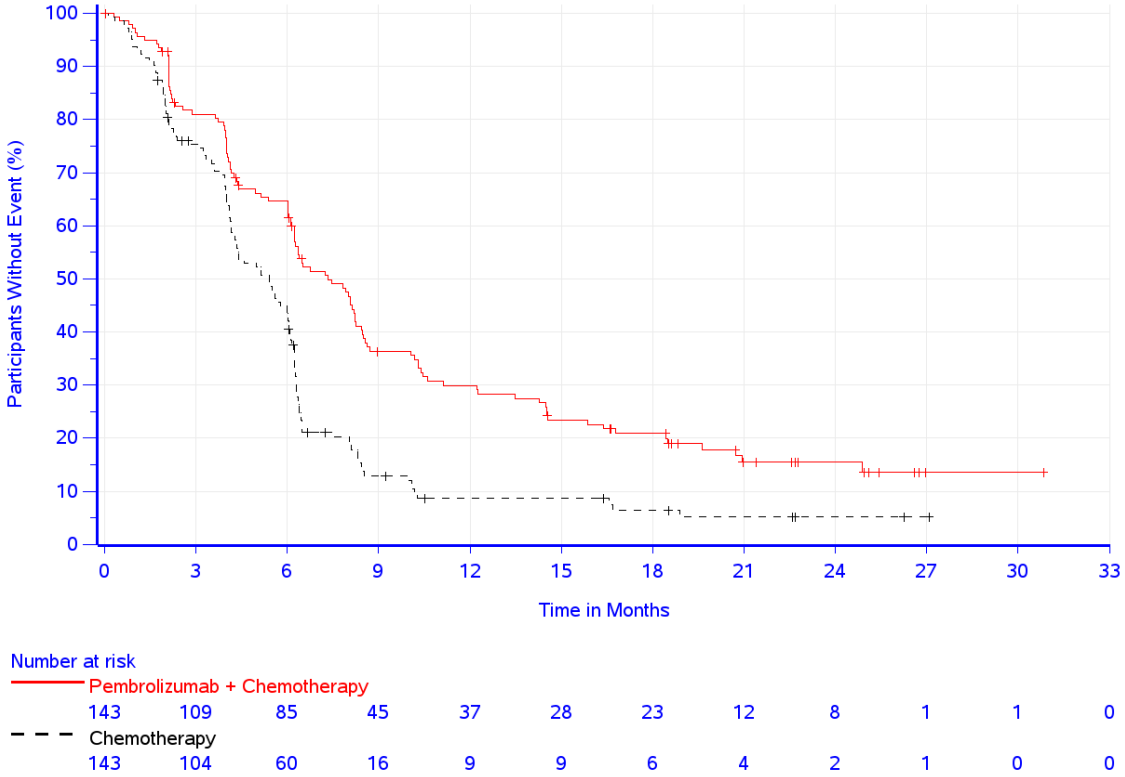


Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Adenokarzinom (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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	43	31 (72,1)	8,0 [6,0; 8,3]	54	47 (87,0)	6,0 [4,1; 6,2]	0,49 [0,30; 0,81]	0,006

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied HR [95 %-KI]: 0,49 [0,30; 0,81; p = 0,006) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Chemotherapie. Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt 8,0 Monate im Interventionsarm und 6,0 Monate im Kontrollarm (Tabelle 4-135; Abbildung 4-171).

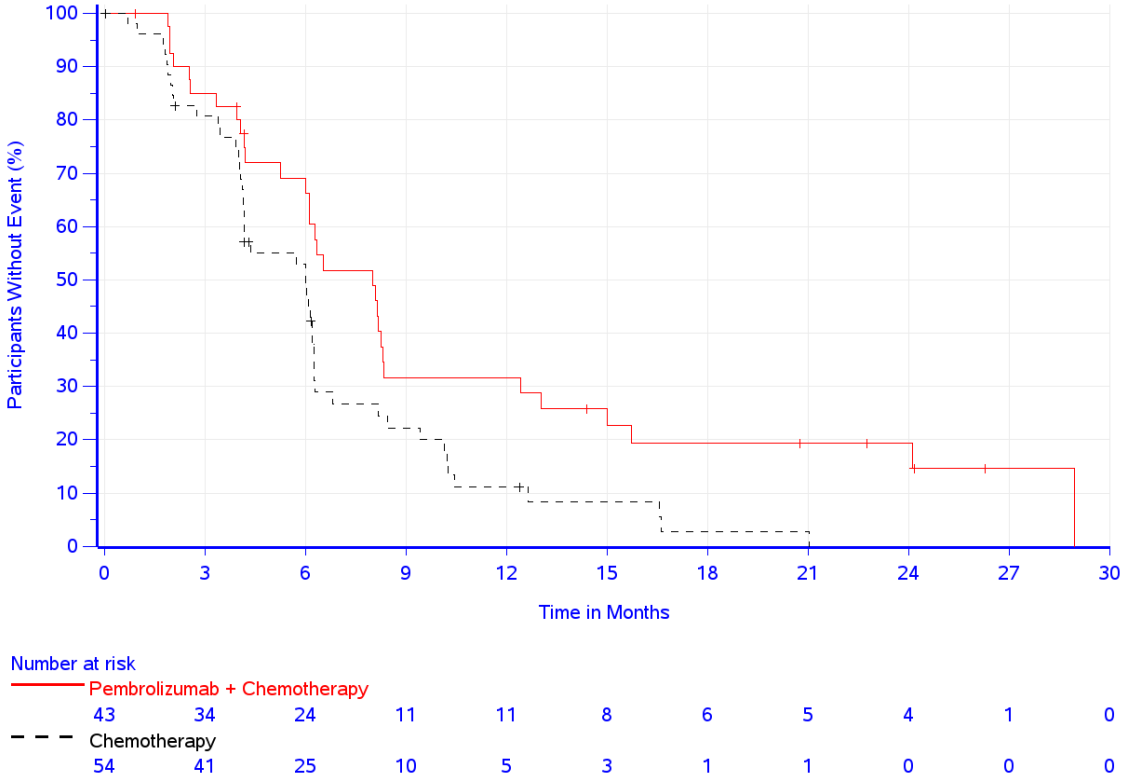


Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben – Adenokarzinom (KEYNOTE 590)

Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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)	30	26 (86,7)	5,6 [4,4; 8,3]	20	19 (95,0)	6,3 [2,7; 9,9]	0,84 [0,46; 1,54]	0,579

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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; CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,46; 1,54]; p = 0,579) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit

Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin gegenüber Chemotherapie. Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt 5,6 Monate im Interventionsarm und 6,3 Monate im Kontrollarm (Tabelle 4-136; Abbildung 4-172)

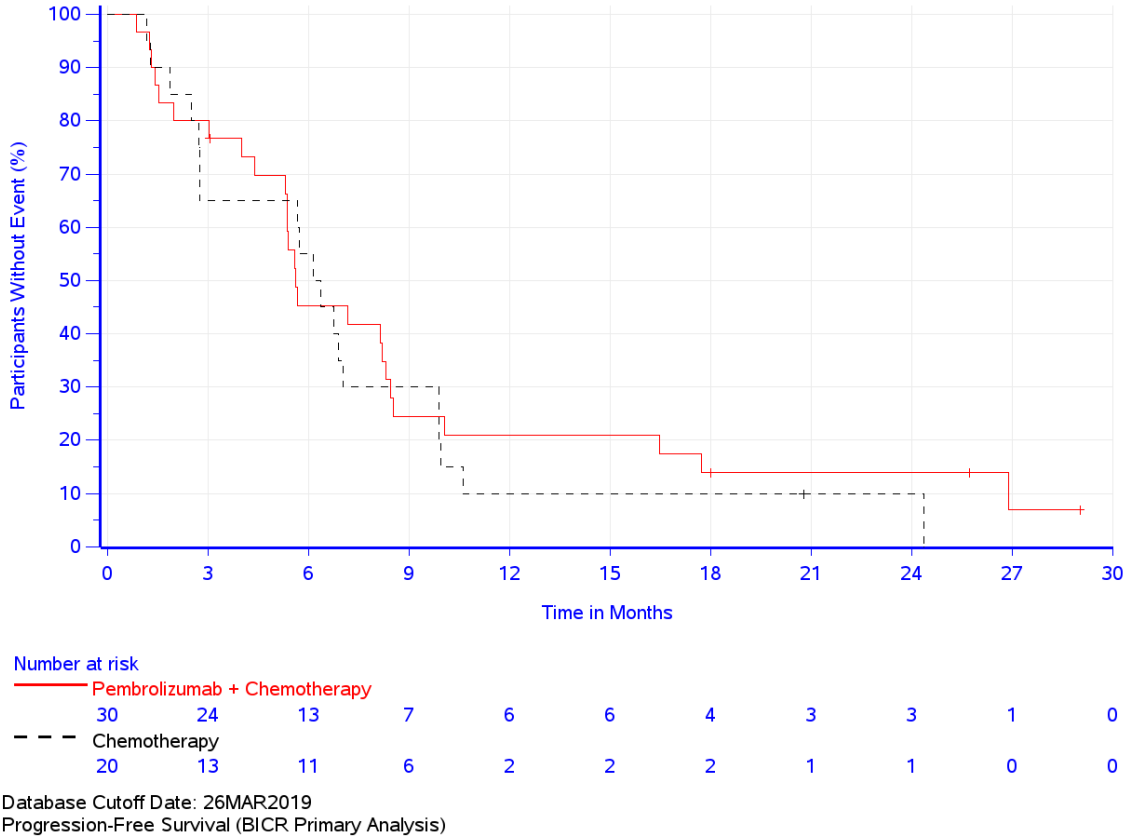


Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Objektive Ansprechrate

Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]		Chemotherapie[b]		Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]		
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[e]	Differenz[f] [95 %-CI]
Objektive Ansprechrate[g]	186	95 (51,1)	197	53 (26,9)	1,89 [1,44; 2,48]	< 0,001	23,96 [14,28; 33,24]

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
f: Miettinen und Nurminen Methode, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom)
g: Antworten basieren auf der Beurteilung des Prüfarztes gemäß RECIST 1.1
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Die Objektive Ansprechrate der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) ist mit 51,1 % im Interventionsarm gegenüber 26,9 % im Kontrollarm signifikant zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Die Risikodifferenz zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 23,96 (Differenz: [95 %-KI]: 23,96 [14,28; 33,24], das Relative Risiko beträgt 1,89 (RR [95 %-KI]: 1,89 [1,44; 2,48]; p < 0,001) (Tabelle 4-137).

Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]		Chemotherapie[b]		Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]		
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[e]	Differenz[f] [95 %-CI]
Objektive Ansprechrate[g]	143	73 (51,0)	143	40 (28,0)	1,80 [1,33; 2,44]	< 0,001	22,76 [11,56; 33,45]

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
f: Miettinen und Nurminen Methode, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
g: Antworten basieren auf der Beurteilung des Prüfarztes gemäß RECIST 1.1
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Die Objektive Ansprechrate der Patienten mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) ist mit 51,0 % im Interventionsarm gegenüber 28,0% im Kontrollarm signifikant

zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Die Risikodifferenz zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 22,76 (Differenz: [95 %-KI]: 22,76 [11,56; 33,45], das Relative Risiko beträgt 1,80 (RR [95 %-KI]: 1,80 [1,33; 2,44]; p < 0,001) (Tabelle 4-138).

Adenokarzinom (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**		**Chemotherapie[b]**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
	N[c]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[e]**	**Differenz[f] [95 %-CI]**
Objektive Ansprechrate[g]	43	22 (51,2)	54	13 (24,1)	2,13 [1,21; 3,76]	0,009	27,52 [7,74; 45,62]

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
f: Miettinen und Nurminen Methode, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
g: Antworten basieren auf der Beurteilung des Prüfarztes gemäß RECIST 1.1
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Die Objektive Ansprechrate der Patienten mit Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) ist mit 51,2 % im Interventionsarm gegenüber 24,1 % im Kontrollarm signifikant. Die Risikodifferenz zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 27,52 (Differenz: [95 %-KI]: 27,52 [7,74; 45,62], das Relative Risiko beträgt 2,13 (RR [95 %-KI]: 2,13 [1,21; 3,76]; p = 0,009) (Tabelle 4-139).

Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**		**Chemotherapie[b]**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
	N[c]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[e]**	**Differenz[f] [95 %-CI]**
Objektive Ansprechrate[g]	30	18 (60,0)	20	9 (45,0)	1,33 [0,76; 2,35]	0,319	15,00 [-13,11; 41,05]

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 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; CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Die Objektive Ansprechrate der Patienten mit Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) ist mit 60,0 % im Interventionsarm gegenüber 45,0 % im Kontrollarm nicht signifikant. Die Risikodifferenz zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 15,00 (Differenz: [95 %-KI]: 15,00 [-13,11; 41,05], das Relative Risiko beträgt 1,33 (RR [95 %-KI]: 1,33 [0,76; 2,35]; p = 0,319) (Tabelle 4-140).

Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens

Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (02. Juli 2020) beträgt die mediane Dauer des Ansprechens der Gesamtpopulation 10,4 Monate im Interventionsarm und 5,6 Monate im Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt in beiden Studienarmen 2,3 Monate. Während im Interventionsarm 11 Patienten (5,9 %) ein komplettes und 84 Patienten (45,2 %) ein partielles Ansprechen erreichten, waren es im Kontrollarm 5 Patienten (2,5 %) mit komplettem und 48 Patienten (24,4 %) mit partiellem Ansprechen. Die Anzahl an Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 12 Monate ist mit 38 Patienten (43,7 %) im Interventionsarm höher als mit 10 Patienten (23,3 %) im Kontrollarm. Die Anzahl an Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 24 Monate ist mit 4 Patienten (24,0 %) im Interventionsarm höher als mit 1 Patienten (7,8 %) im Kontrollarm.

Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts 02. Juli 2020) beträgt die mediane Dauer des Ansprechens der Patienten mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 10,4 Monate im Interventionsarm und 4,4 Monate im Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt im Interventionsarm 2,1 Monate und 2,1 Monate im Kontrollarm. Während im Interventionsarm 10 Patienten (7,0 %) ein komplettes und 63 Patienten (44,1 %) ein partielles Ansprechen erreichten, waren es im Kontrollarm 3 Patienten (2,10 %) mit komplettem und 37 Patienten (25,9 %) mit partiellem Ansprechen. Die Anzahl an Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 12 Monate ist mit 30 Patienten (45,3 %) im Interventionsarm höher als mit 7 Patienten (22,3 %) im Kontrollarm. Die Anzahl an Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 24 Monate ist mit 3 Patienten (23,9 %) im Interventionsarm höher als mit 1 Patienten (11,1 %) im Kontrollarm.

Adenokarzinom (KEYNOTE 590)

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (02. Juli 2020) beträgt die mediane Dauer des Ansprechens der Patienten mit Adenokarzinom (KEYNOTE 590) 6,2 Monate im Interventionsarm und 6,5 Monate im Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt 2,0 Monate im Interventionsarm und 2,1 Monate im Kontrollarm. Während im Interventionsarm ein Patient (2,3 %) ein komplettes und 21 Patienten (48,8 %) ein partielles Ansprechen erreichten, waren es im Kontrollarm 2 Patienten (3,7 %) mit komplettem und 11 Patienten (20,4 %) mit partiellem Ansprechen. Die Anzahl an Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 12 Monate ist mit 8 Patienten (38,2 %) im Interventionsarm höher als mit 3 Patienten (27,3 %) im Kontrollarm. Die Anzahl an Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 24 Monate liegt bei

einem Patienten (24,5 %) im Interventionsarm, während im Kontrollarm kein Patient die 24 Monate erreichte.

Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (26. März 2019) beträgt die mediane Dauer des Ansprechens der Patienten mit Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) 5,5 Monate im Interventionsarm und 6,9 Monate im Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt 1,6 Monate im Interventionsarm und 1,4 Monate im Kontrollarm. Während im Interventionsarm 2 Patienten (6,7 %) ein komplettes und 16 Patienten (53,3 %) ein partielles Ansprechen erreichten, waren es im Kontrollarm 0 Patienten (0 %; nicht erreicht) mit komplettem und 9 Patienten (45,0 %) mit partiellem Ansprechen. Die Anzahl an Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 12 Monate ist mit 4 Patienten (23,5 %) im Interventionsarm höher als mit 1 Patienten (16,7 %) im Kontrollarm. In beiden Behandlungsarmen wurde kein Ansprechen mit einer Dauer von ≥ 24 Monaten erreicht.

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 4-141: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 590	Zur Einschätzung der Lebensqualität werden der Globale Gesundheitsstatus und die 5 Funktionsskalen des eEORTC QLQ-C30 Fragenbogens Version 3.0 herangezogen. Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktionsskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Funktionsskalen gehören: Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Funktionsskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung. Die Einschätzung des Globalen Gesundheitsstatus erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (=1) bis „ausgezeichnet“ (=7) reicht. Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (105)werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (23). ***Analyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität*** Von einer ersten klinisch relevanten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich der Patient von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 verschlechtert. Das Vorgehen der Analyse Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung basiert auf der Annahme der nicht-informativen Zensierung. Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Auswertung keine Verschlechterung erfahren haben, werden zensiert. Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Auswertung keine Verschlechterung erfahren haben, werden zensiert. Patienten ohne Werte zu Studienbeginn werden von der Analyse ausgeschlossen. ***Auswertung über den Studienverlauf*** In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Auswertung über den Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus und der einzelnen Funktionsskalen dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Zeitverlauf. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde gemäß Studienprotokoll bis zu Woche 24 alle drei Wochen (zu Woche 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24) und danach alle neun Wochen (zu Woche 33, 42, 51, 60, 69, 78, 87, 96, 105, 114) erhoben Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (02. Juli 2020) verwendet.

Studie	Operationalisierung
	Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population mit PD-L1 CPS ≥ 10, Patienten mit Werten zu Baseline.
KEYNOTE 062	Zur Einschätzung der Lebensqualität werden der Globale Gesundheitsstatus und die 5 Funktionsskalen des eEORTC QLQ-C30 Fragenbogens Version 3.0 herangezogen. Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktionsskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Funktionsskalen gehören: Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Funktionsskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung. Die Einschätzung des Globalen Gesundheitsstatus erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (=1) bis „ausgezeichnet“ (=7) reicht. Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (105) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (23). ***Analyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität*** Von einer ersten klinisch relevanten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich der Patient von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 verschlechtert. Das Vorgehen der Analyse Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung basiert auf der Annahme der nicht-informativen Zensierung. Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Auswertung keine Verschlechterung erfahren haben, werden zensiert. Patienten ohne Werte zu Studienbeginn werden von der Analyse ausgeschlossen. ***Auswertung über den Studienverlauf*** In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Auswertung über den Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus und der einzelnen Funktionsskalen dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Zeitverlauf. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde gemäß Studienprotokoll bis zu Woche 18 alle drei Wochen (zu Woche 3, 6, 9, 12, 15, 18) und danach alle sechs Wochen (zu Woche 24, 30, 36, 42, 48) erhoben. Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (26. März 2019) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10, Patienten mit Werten zu Baseline.
CPS: Combined Positive Score; (e)EORTC QLQ-C30: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FAS: Full-Analysis-Set; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; 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 4-142: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips[a]**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
KEYNOTE 590						
EORTC QLQ-C30[b]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 062						
EORTC QLQ-C30[b]	niedrig	ja	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 fünf Funktionsskalen.

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte sowohl in der Studie KEYNOTE 590 als auch in der Studie KEYNOTE 062 durch den verblindeten 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 Rücklaufquote der Studie KEYNOTE 590 betrug bei dem Fragebogen (EORTC QLQ-C30) bis Woche 9 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 12 betrugen die Rücklaufquoten erstmals unter 70 % im Vergleichsarm und ab Woche 15 in beiden Behandlungsarmen. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 befindet sich in Anhang 4-G.

Die Rücklaufquote der Studie KEYNOTE 062 betrug bei dem Fragebogen (EORTC QLQ-C30) bis Woche 12 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Zu Woche 18 betrugen die Rücklaufquoten erstmalig unter 70 % in beiden Behandlungsarmen. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 befindet sich in Anhang 4-G.

Das Verzerrungspotenzial wird in beiden Studien 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

Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-143: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**	
Studie: KEYNOTE 590[a]	**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	179	106 (59,2)	3,5 [2,1; 4,5]	185	105 (56,8)	3,7 [2,9; 4,8]	1,00 [0,76; 1,31]	0,998
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)								
Körperliche Funktion	179	108 (60,3)	3,6 [3,0; 4,4]	185	111 (60,0)	3,0 [2,8; 3,7]	0,93 [0,71; 1,22]	0,593
Rollenfunktion	179	117 (65,4)	2,6 [1,6; 3,6]	185	114 (61,6)	2,4 [2,1; 3,1]	1,03 [0,79; 1,34]	0,824
Emotionale Funktion	179	77 (43,0)	10,1 [5,4; -]	185	85 (45,9)	6,3 [4,2; 8,4]	0,83 [0,60; 1,14]	0,241
Kognitive Funktion	179	106 (59,2)	3,1 [2,7; 4,1]	185	109 (58,9)	3,7 [2,8; 4,3]	0,94 [0,71; 1,23]	0,641
Soziale Funktion	179	101 (56,4)	4,2 [2,9; 5,3]	185	100 (54,1)	3,3 [2,3; 4,2]	0,89 [0,67; 1,18]	0,413

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020

b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10, Patienten mit Werten zu Baseline

d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline

e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom)

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

CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; QoL: Quality of Life

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in dem globalen Gesundheitsstatus kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ebenso lässt sich für keine der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied feststellen (Tabelle 4-143, Abbildung 4-176).

Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskalen/Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

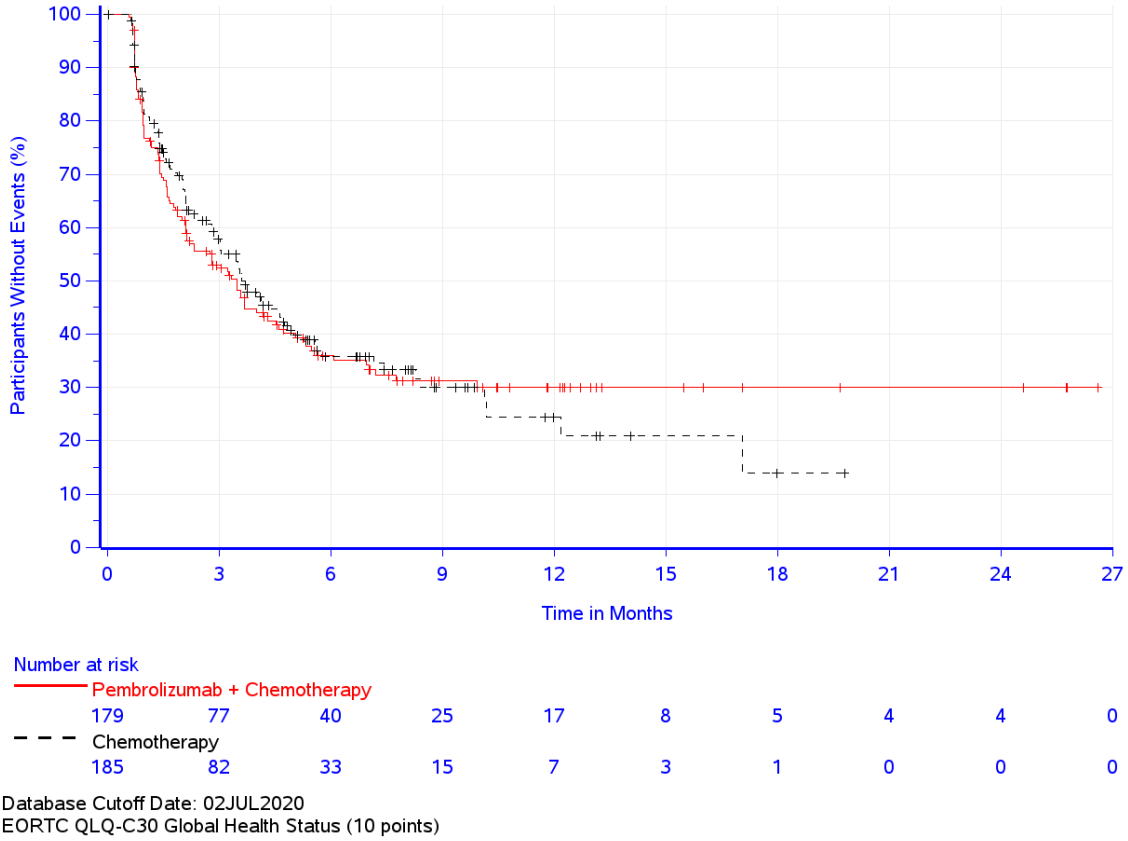


Abbildung 4-173: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

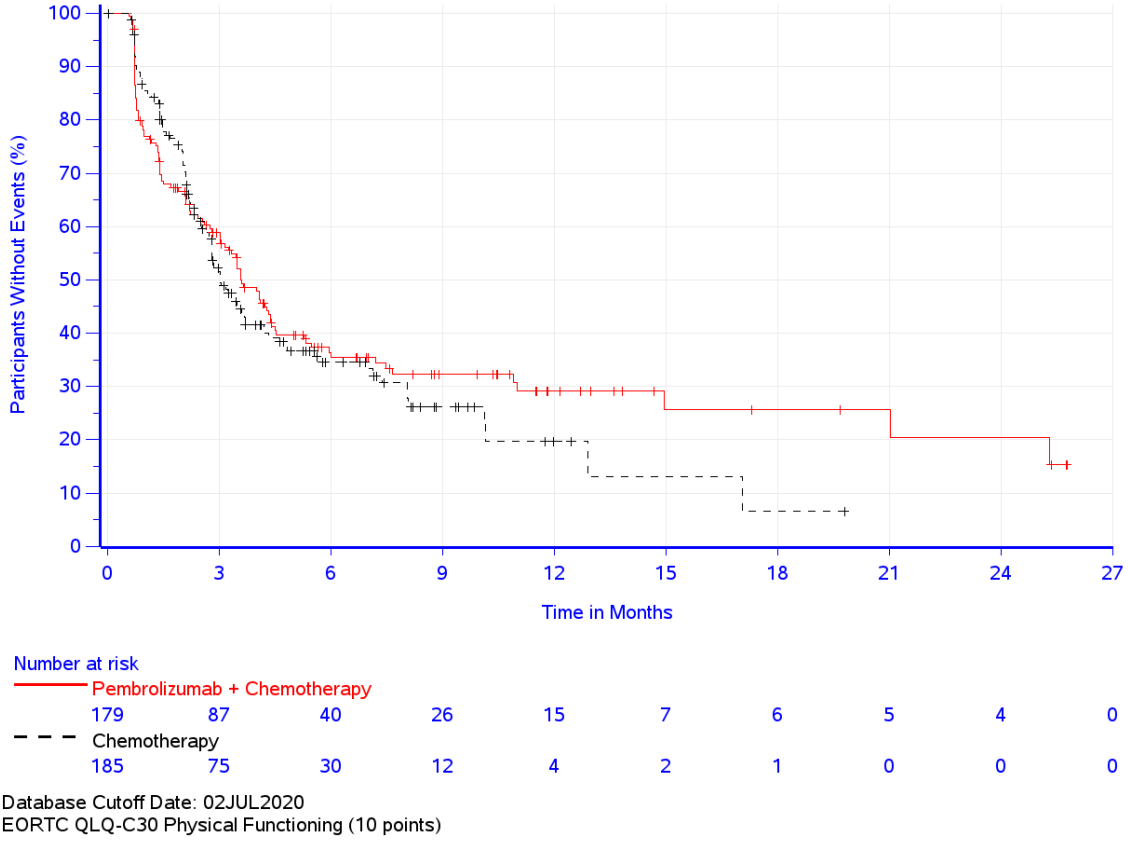


Abbildung 4-174: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

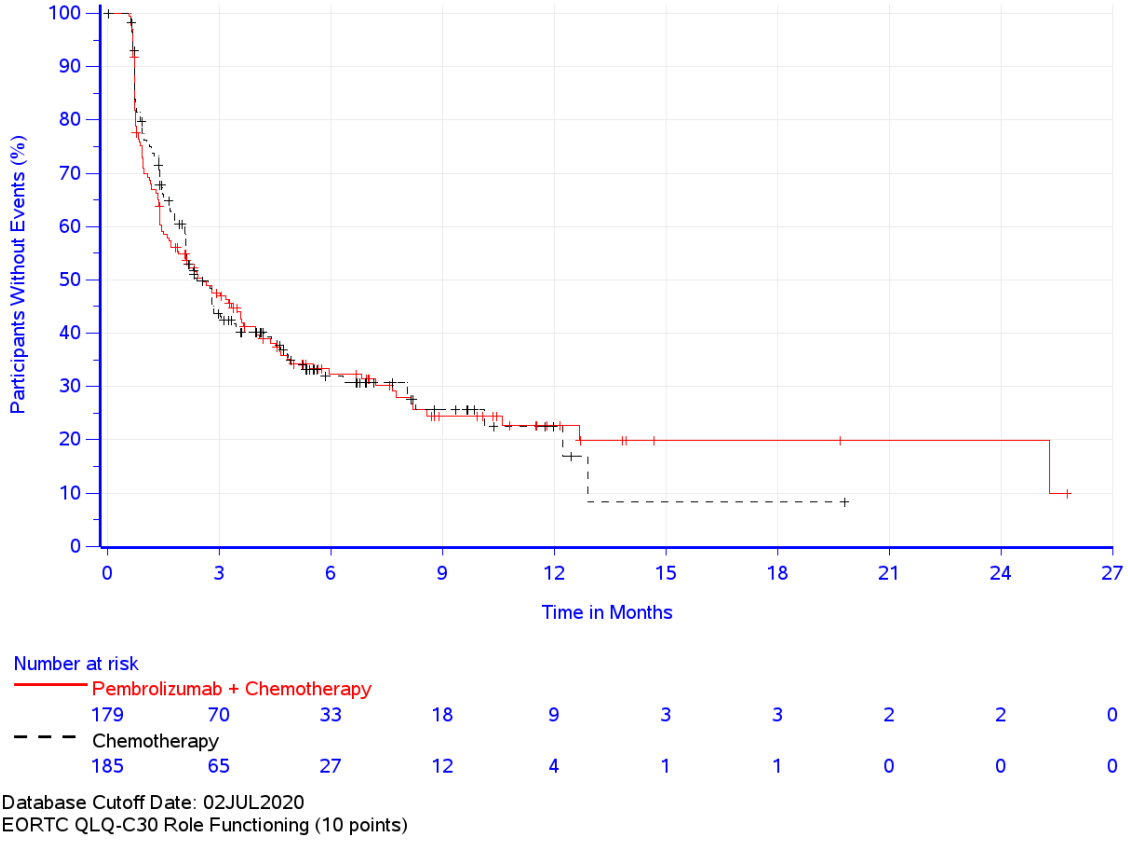


Abbildung 4-175: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

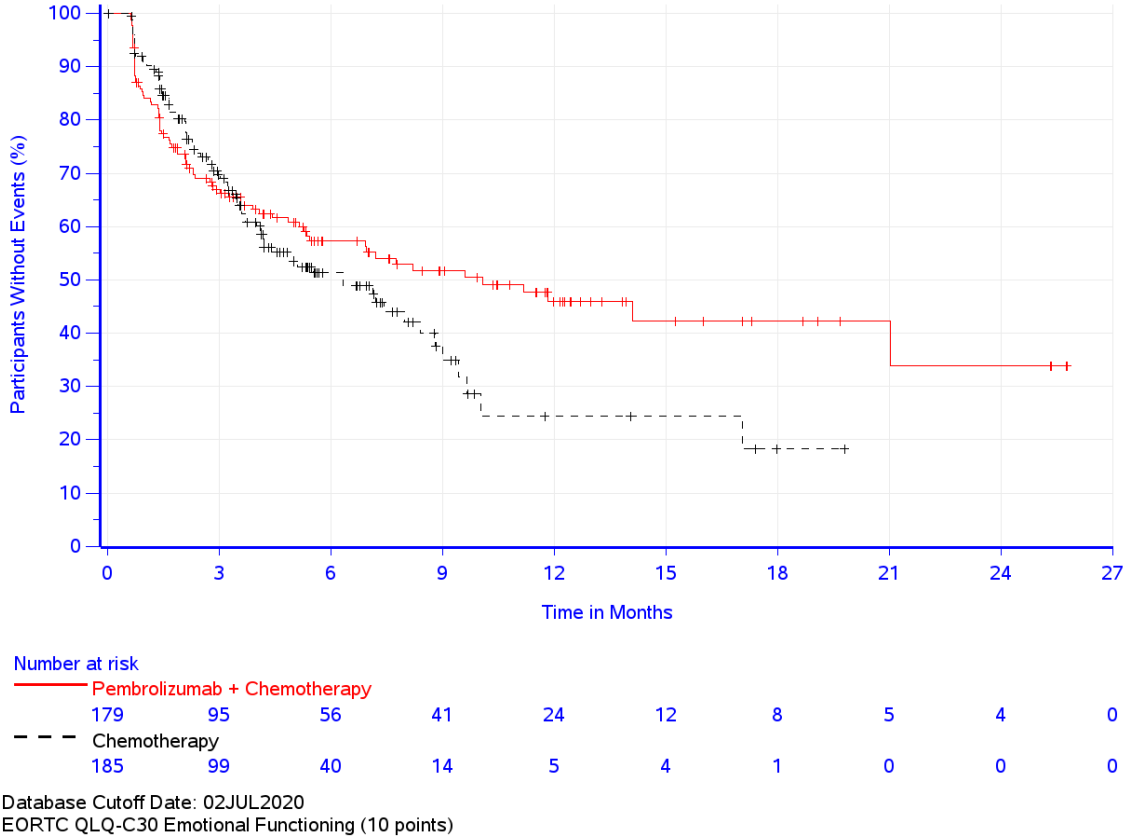


Abbildung 4-176: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

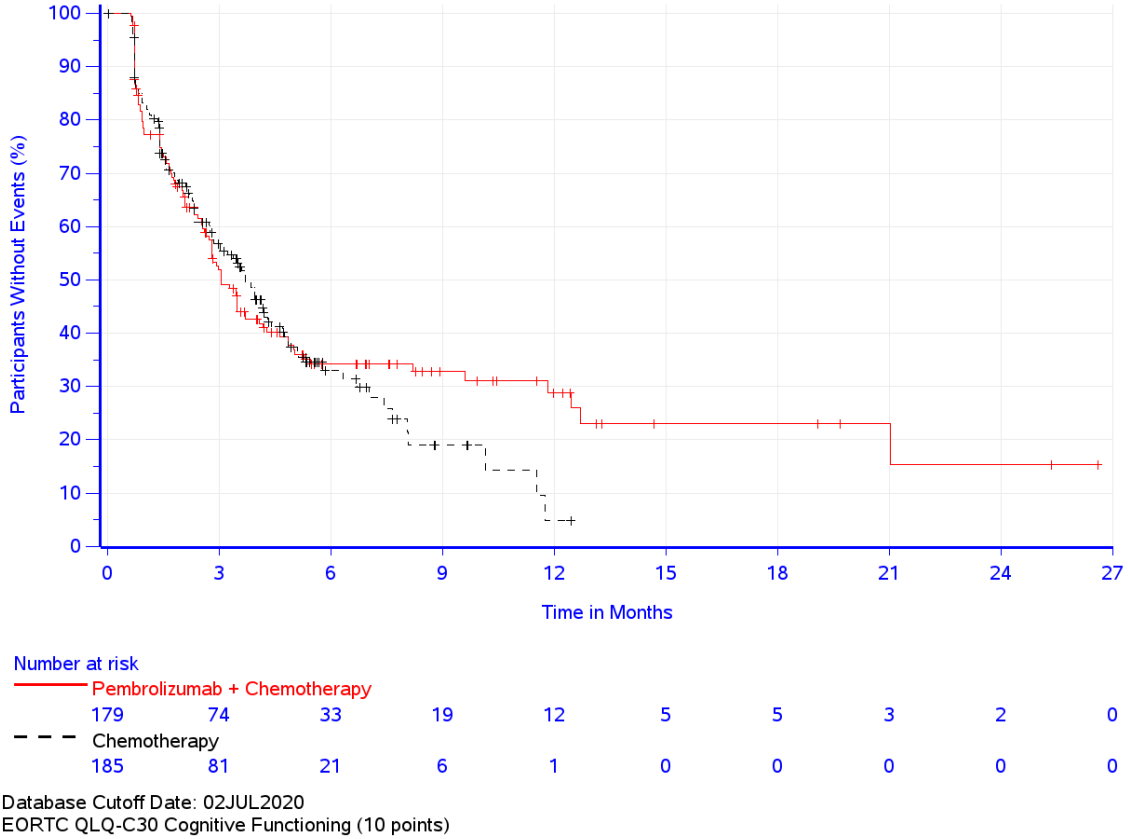


Abbildung 4-177: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

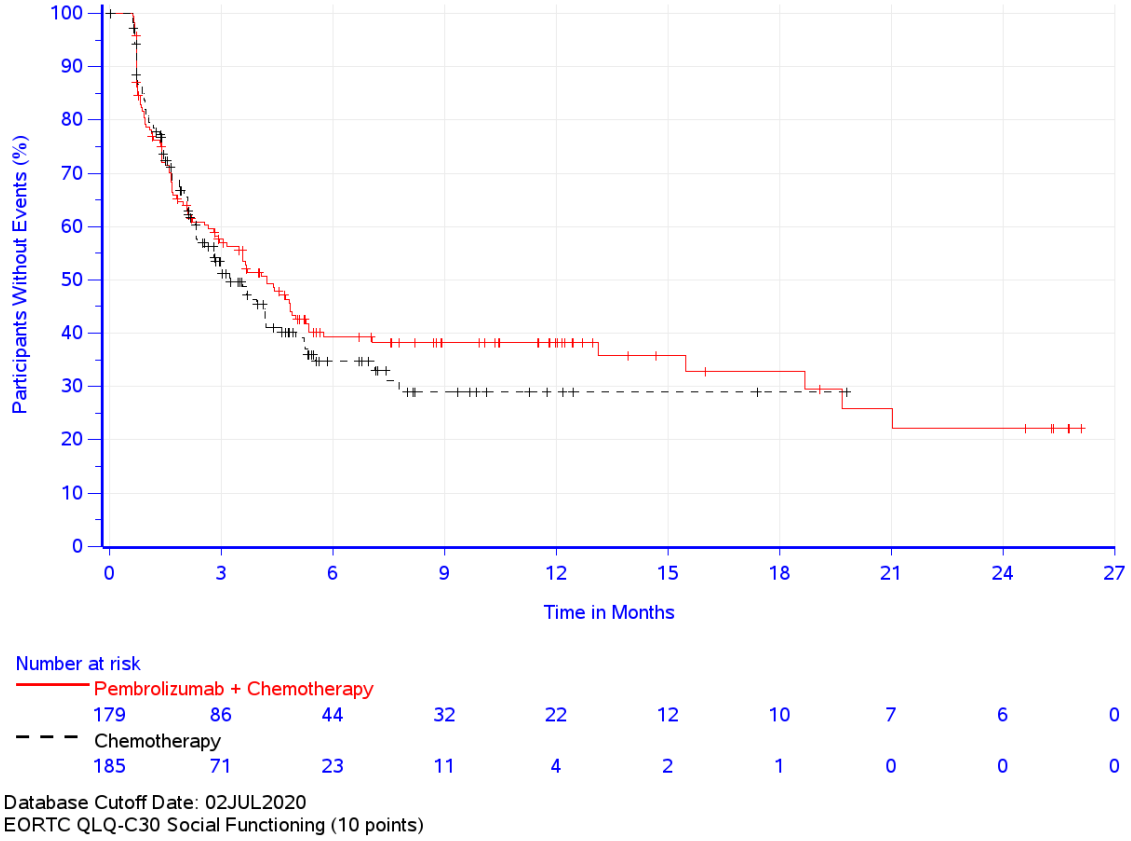


Abbildung 4-178: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-144: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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	138	82 (59,4)	3,2 [2,1; 4,2]	136	81 (59,6)	3,4 [2,1; 3,7]	0,97 [0,72; 1,33]	0,868
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)								
Körperliche Funktion	138	83 (60,1)	3,6 [2,8; 4,4]	136	82 (60,3)	2,9 [2,5; 3,6]	0,89 [0,65; 1,22]	0,474
Rollenfunktion	138	89 (64,5)	2,4 [1,4; 3,6]	136	85 (62,5)	2,3 [2,1; 3,0]	1,03 [0,76; 1,39]	0,868
Emotionale Funktion	138	53 (38,4)	11,8 [7,2; -]	136	63 (46,3)	5,5 [3,7; 8,4]	0,68 [0,47; 0,99]	0,045
Kognitive Funktion	138	79 (57,2)	3,3 [2,7; 4,6]	136	78 (57,4)	3,7 [2,8; 4,9]	0,92 [0,67; 1,27]	0,609
Soziale Funktion	138	76 (55,1)	4,4 [3,0; 5,7]	136	72 (52,9)	3,2 [2,3; 5,2]	0,84 [0,61; 1,17]	0,312

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10, Patienten mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; QoL: Quality of Life

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bei EORTC QLQ-C30 beim globalen Gesundheitsstatus kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Funktionsskala Emotionale Funktion (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,47; 0,99]; p = 0,045) des EORTC QLQ-C30 lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU feststellen (Tabelle 4-144, Abbildung 4-182).

Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskalen/Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

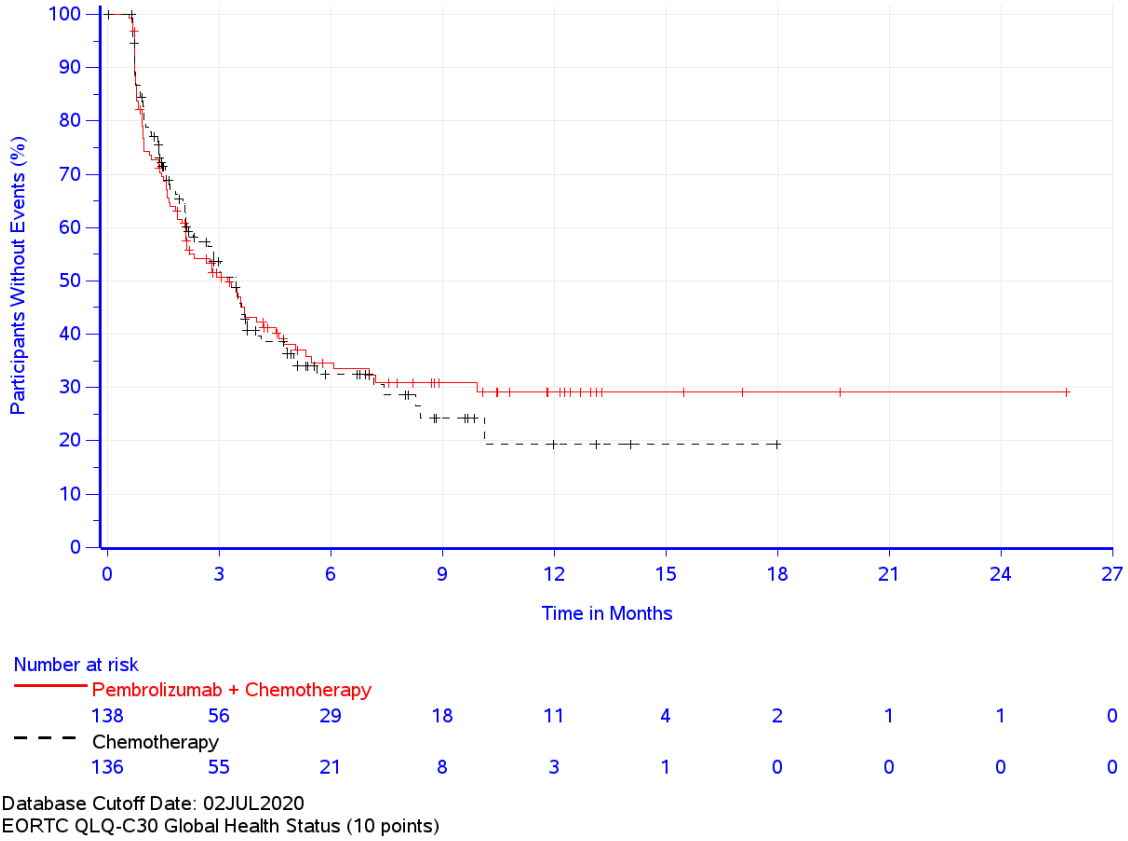


Abbildung 4-179: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

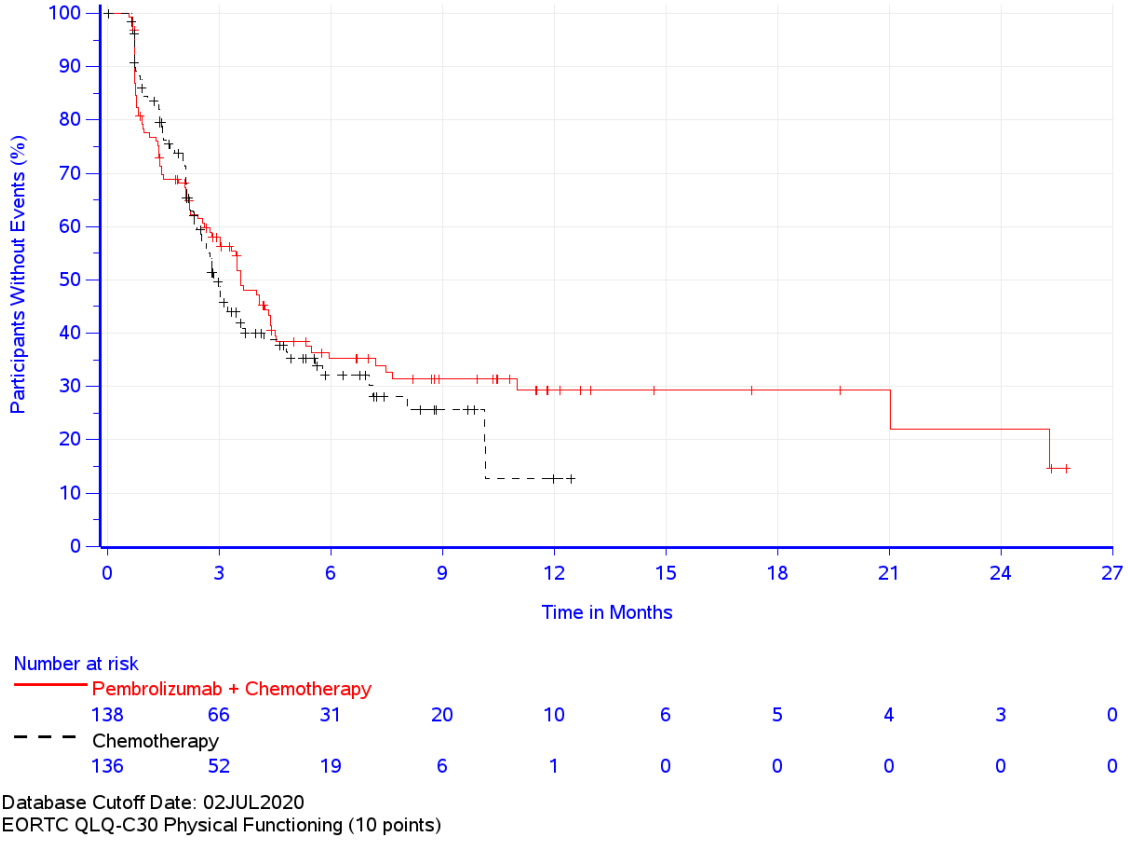


Abbildung 4-180: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

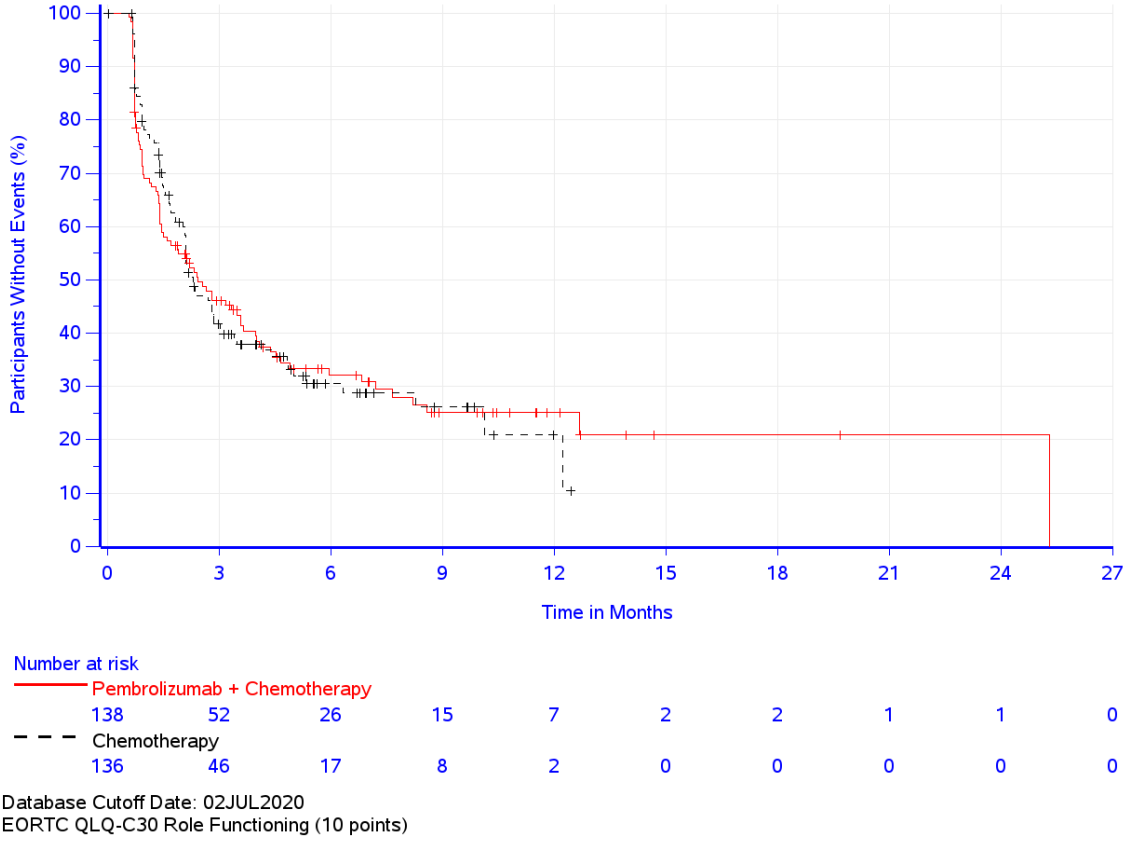


Abbildung 4-181: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

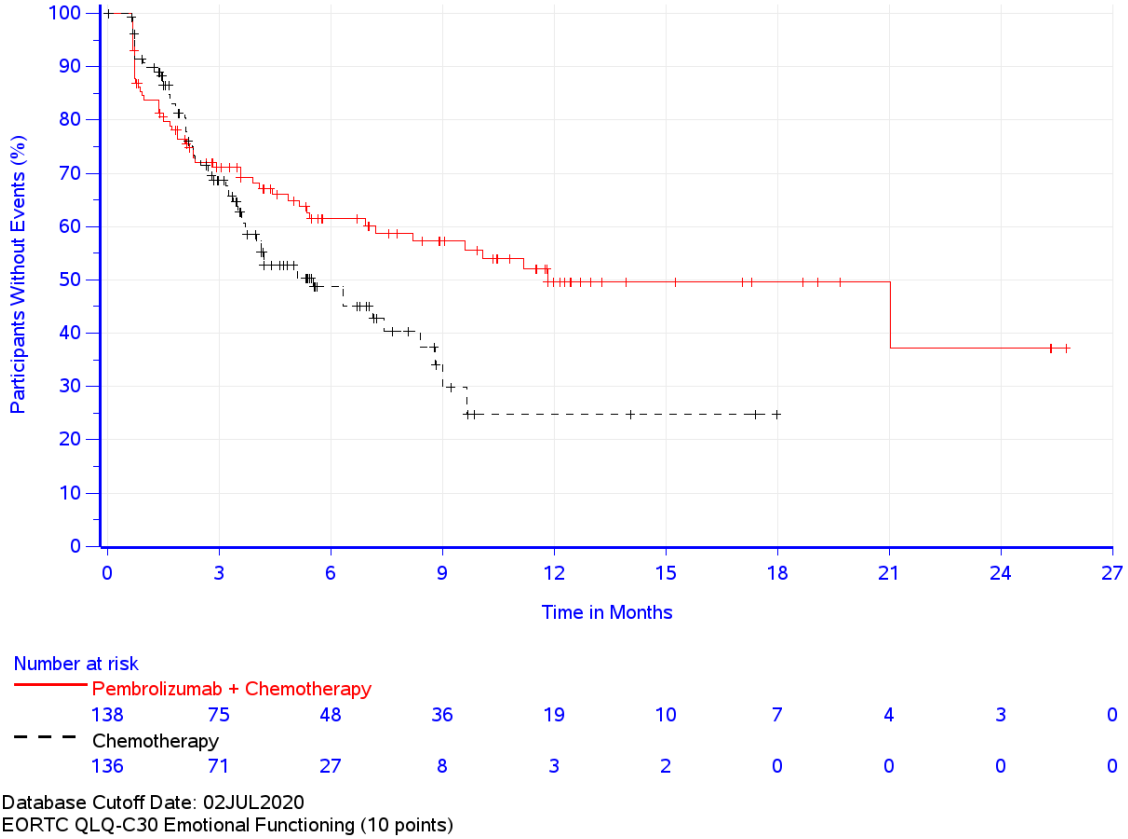


Abbildung 4-182: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

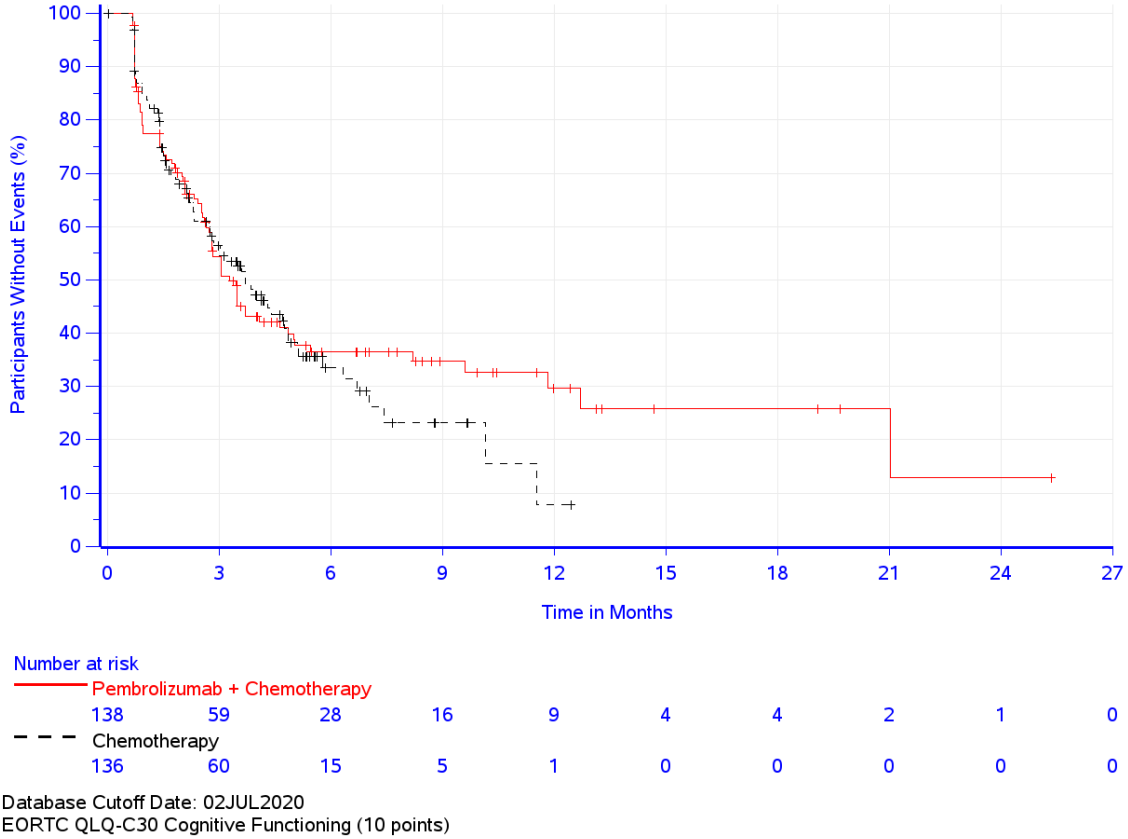


Abbildung 4-183: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

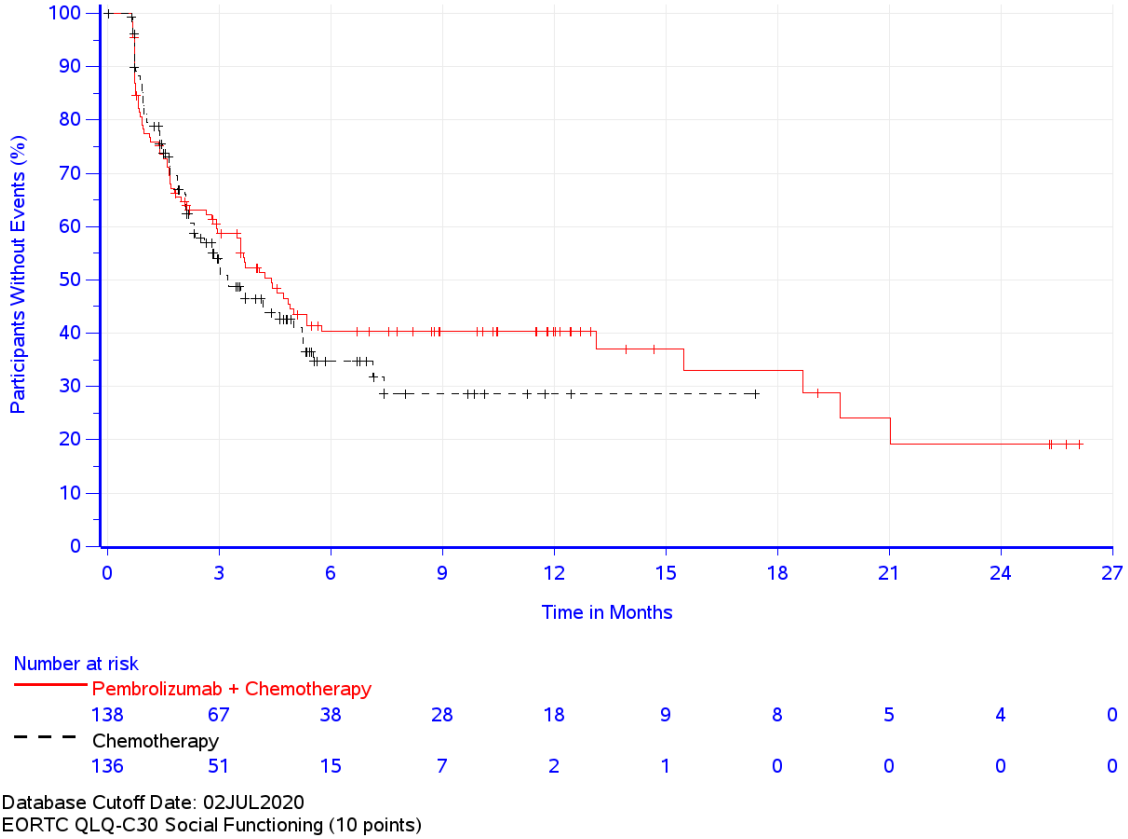


Abbildung 4-184: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Adenokarzinom (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-145: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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	41	24 (58,5)	3,7 [1,6; 7,8]	49	24 (49,0)	5,6 [4,1; 12,2]	1,14 [0,63; 2,04]	0,665
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)								
Körperliche Funktion	41	25 (61,0)	4,1 [1,4; 10,9]	49	29 (59,2)	3,7 [2,8; 8,0]	1,16 [0,66; 2,02]	0,608
Rollenfunktion	41	28 (68,3)	3,0 [1,2; 5,5]	49	29 (59,2)	2,8 [1,2; 8,0]	1,05 [0,61; 1,81]	0,847
Emotionale Funktion	41	24 (58,5)	3,3 [1,6; 14,1]	49	22 (44,9)	8,0 [4,2; 17,1]	1,34 [0,73; 2,44]	0,342
Kognitive Funktion	41	27 (65,9)	2,8 [1,6; 4,3]	49	31 (63,3)	3,7 [2,3; 5,3]	0,94 [0,55; 1,61]	0,832
Soziale Funktion	41	25 (61,0)	3,2 [1,6; 7,1]	49	28 (57,1)	3,7 [1,6; 4,2]	0,94 [0,54; 1,62]	0,811

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10, Patienten mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; QoL: Quality of Life

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bei EORTC QLQ-C30 beim globalen Gesundheitsstatus kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen feststellen (Tabelle 4-145).

Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskalen/Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom (KEYNOTE 590)

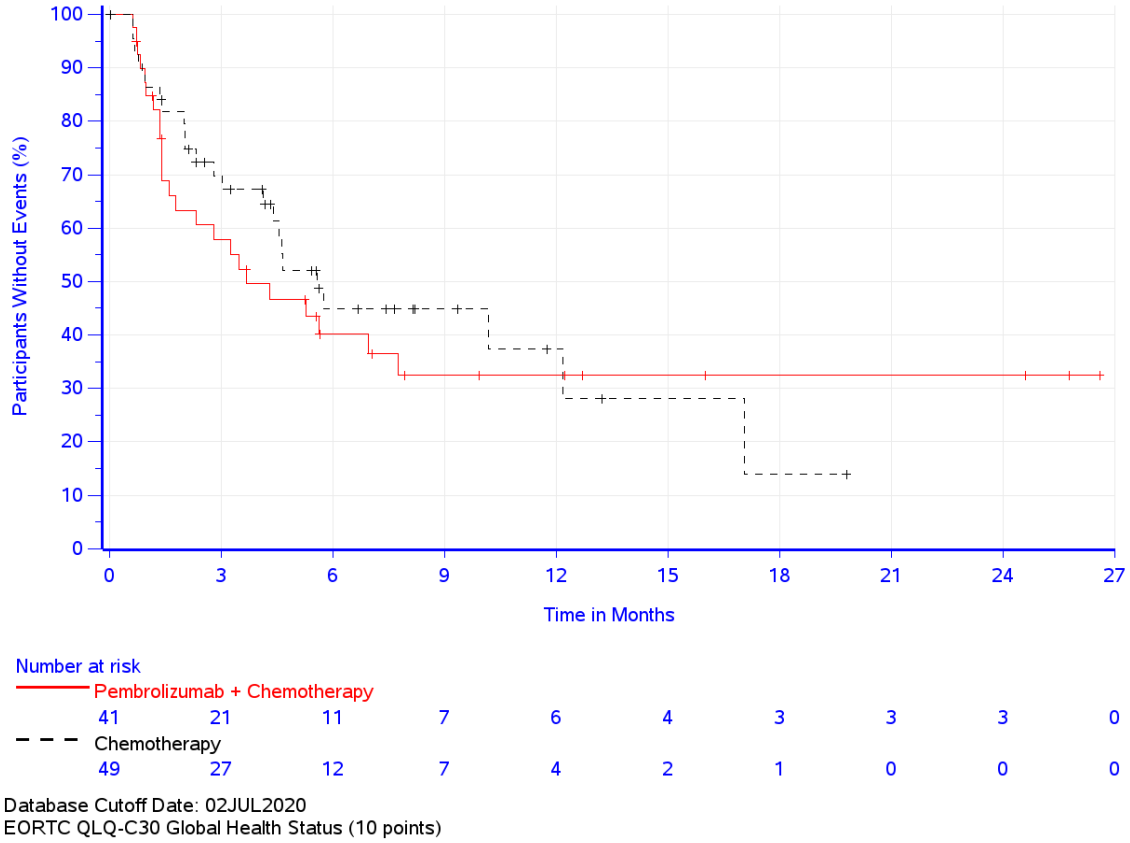


Abbildung 4-185: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom (KEYNOTE 590)

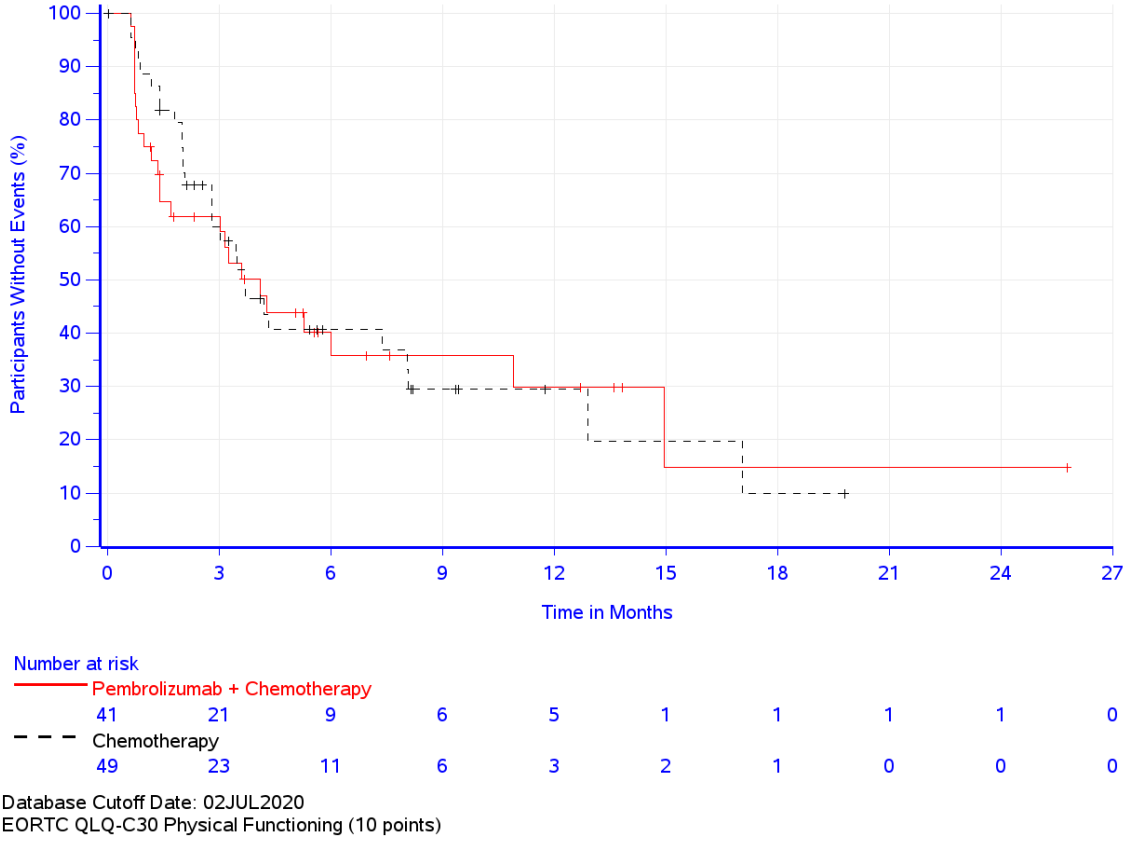


Abbildung 4-186: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom (KEYNOTE 590)

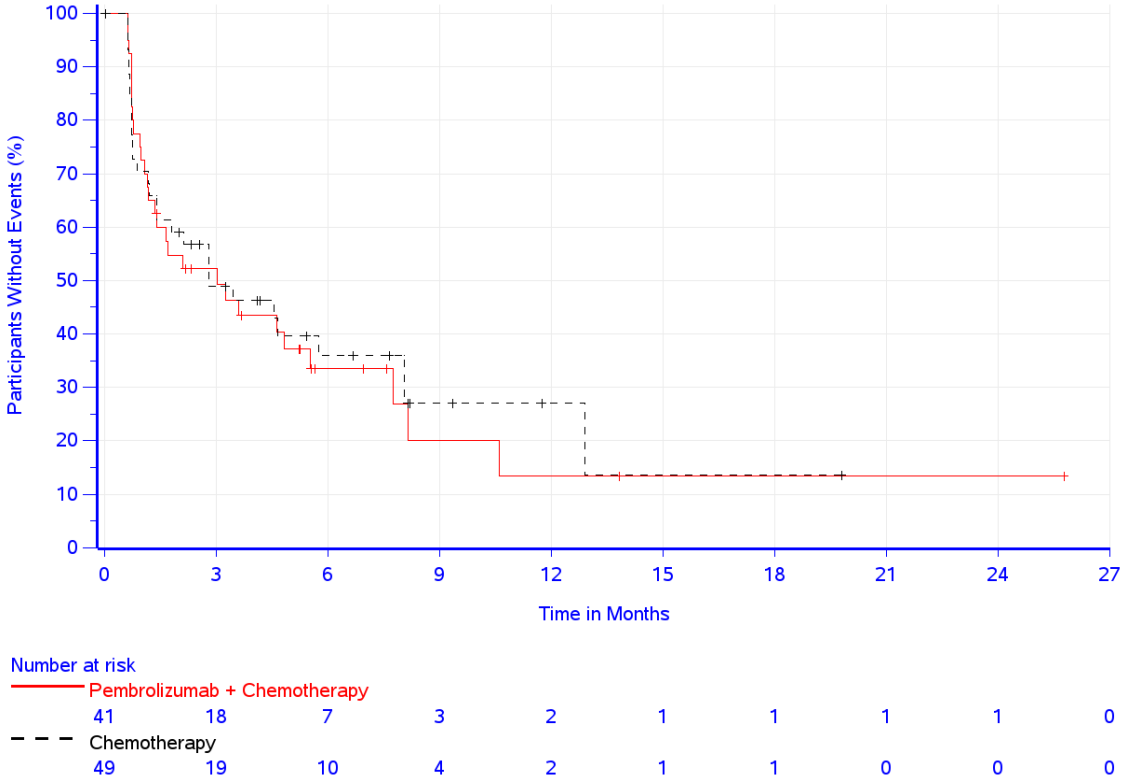


Abbildung 4-187: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom (KEYNOTE 590)

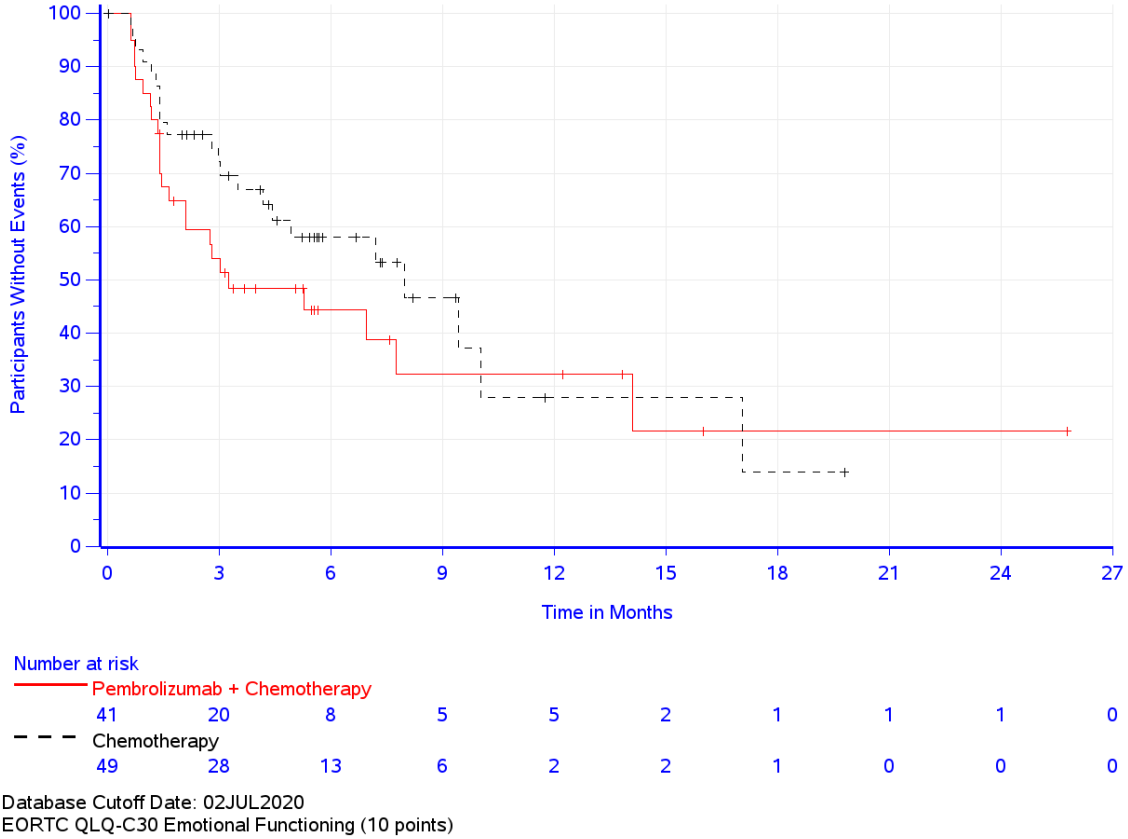


Abbildung 4-188: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom (KEYNOTE 590)

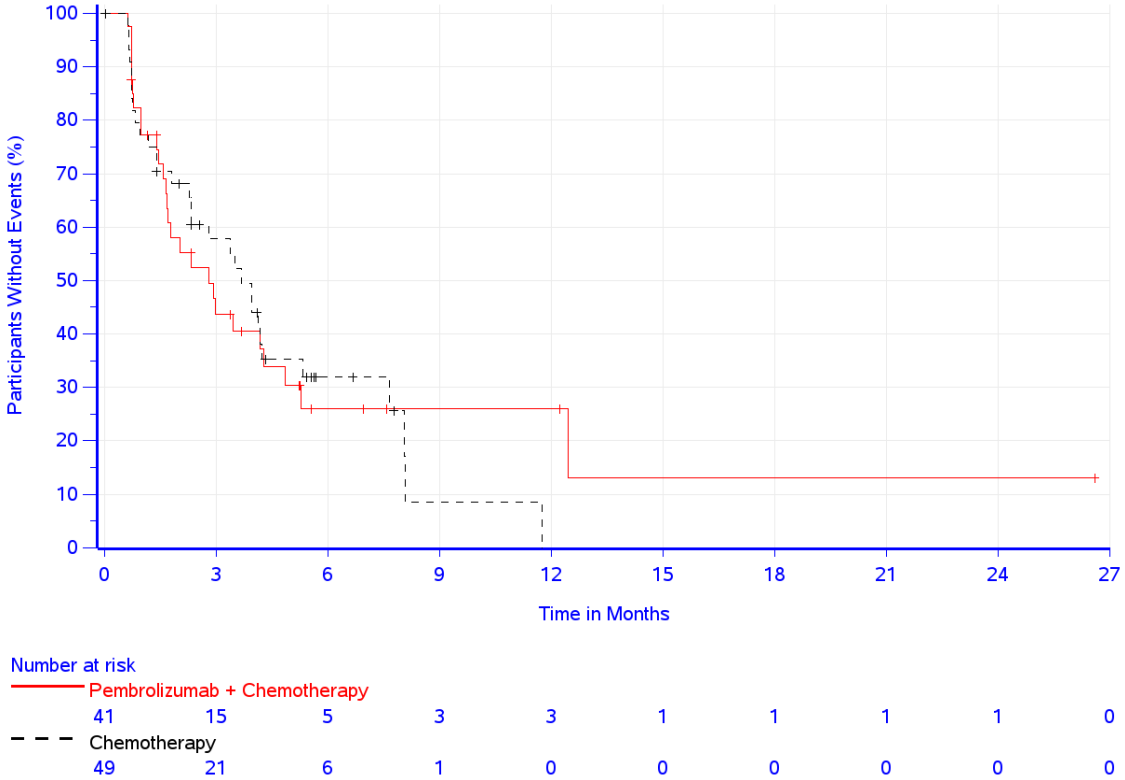


Abbildung 4-189: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom (KEYNOTE 590)

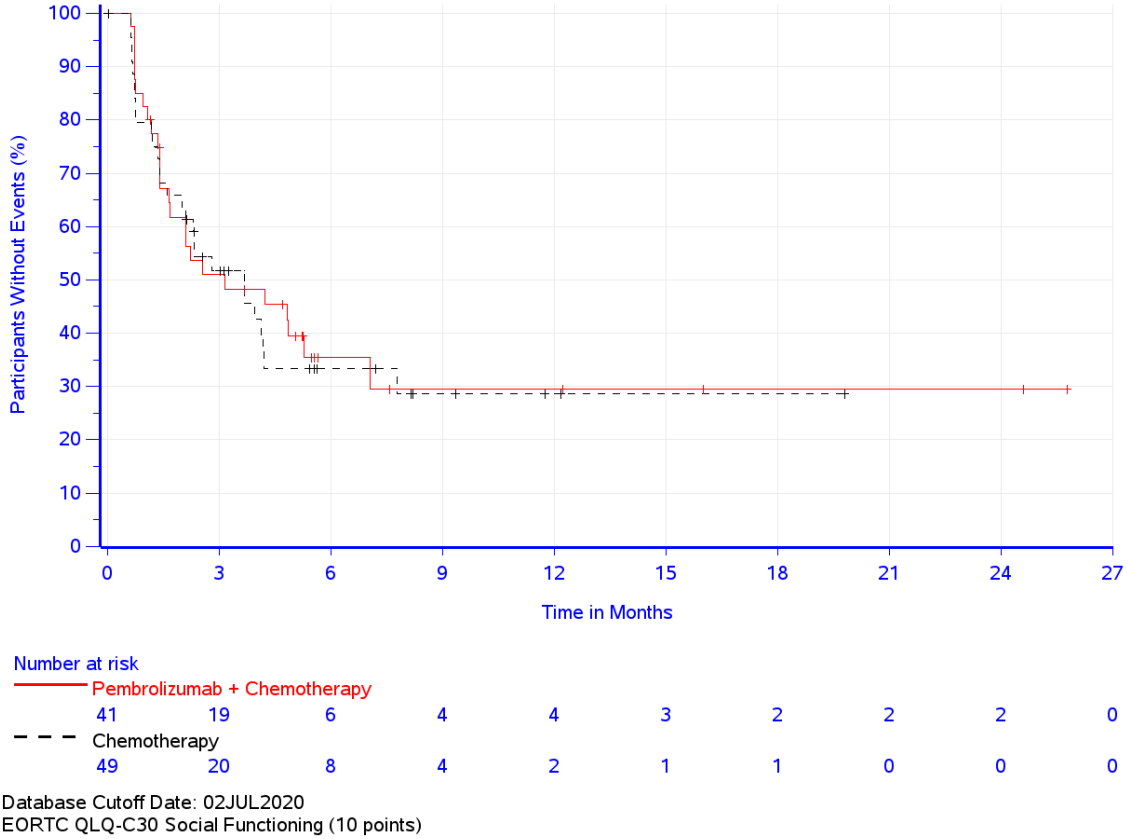


Abbildung 4-190: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom (KEYNOTE 590)

Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Tabelle 4-146: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 062[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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	28	16 (57,1)	8,3 [2,4; 10,2]	20	13 (65,0)	2,4 [1,4; 7,4]	0,59 [0,28; 1,26]	0,176
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)								
Körperliche Funktion	28	21 (75,0)	4,2 [1,4; 5,9]	20	15 (75,0)	1,4 [0,8; 2,2]	0,60 [0,31; 1,17]	0,136
Rollenfunktion	28	23 (82,1)	2,1 [1,4; 5,1]	20	13 (65,0)	2,2 [0,7; -]	1,10 [0,56; 2,17]	0,785
Emotionale Funktion	28	15 (53,6)	5,9 [1,4; -]	20	8 (40,0)	6,1 [1,4; -]	1,21 [0,51; 2,85]	0,670
Kognitive Funktion	28	17 (60,7)	3,4 [1,4; 9,7]	20	12 (60,0)	1,5 [0,7; -]	0,75 [0,35; 1,57]	0,442
Soziale Funktion	28	16 (57,1)	4,4 [1,6; -]	20	15 (75,0)	1,9 [1,0; 4,7]	0,62 [0,31; 1,27]	0,191

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10, Patienten mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; QoL: Quality of Life

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 beim globalen Gesundheitsstatus kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen feststellen Tabelle 4-146.

Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskalen/Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

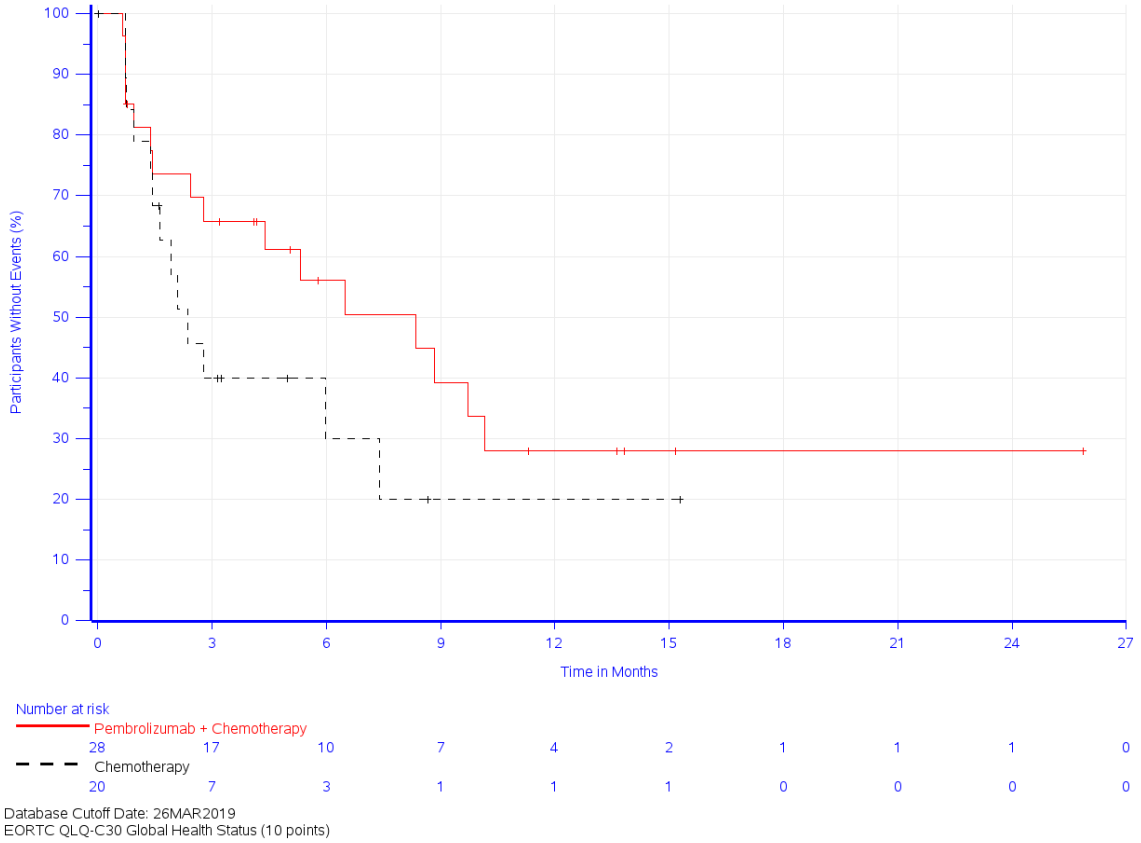


Abbildung 4-191: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

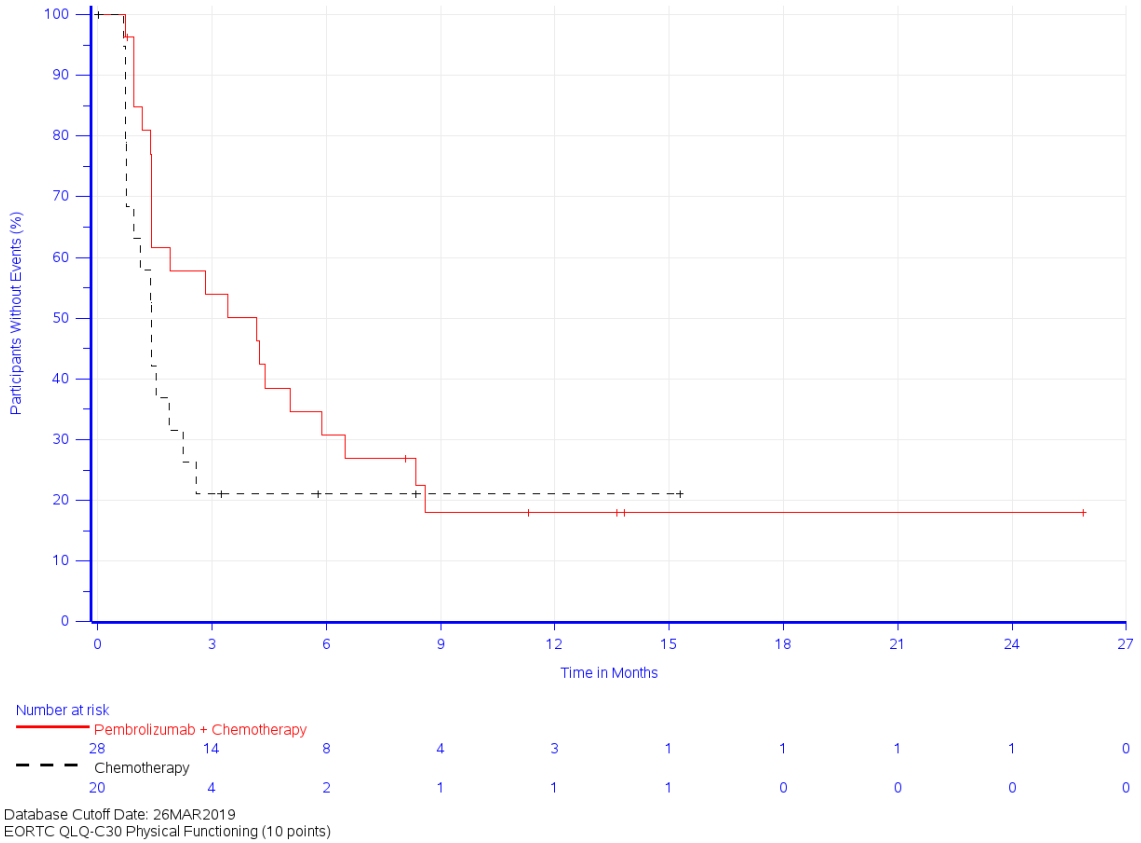


Abbildung 4-192: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

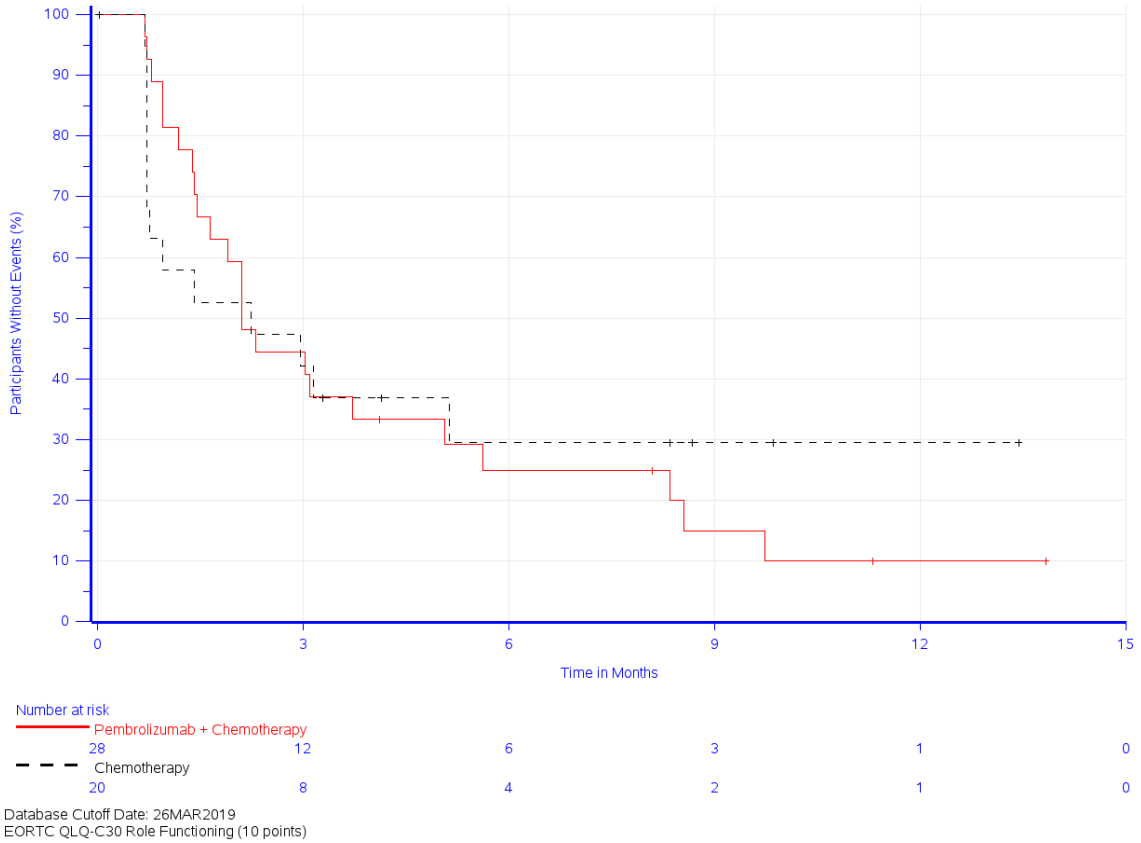


Abbildung 4-193: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

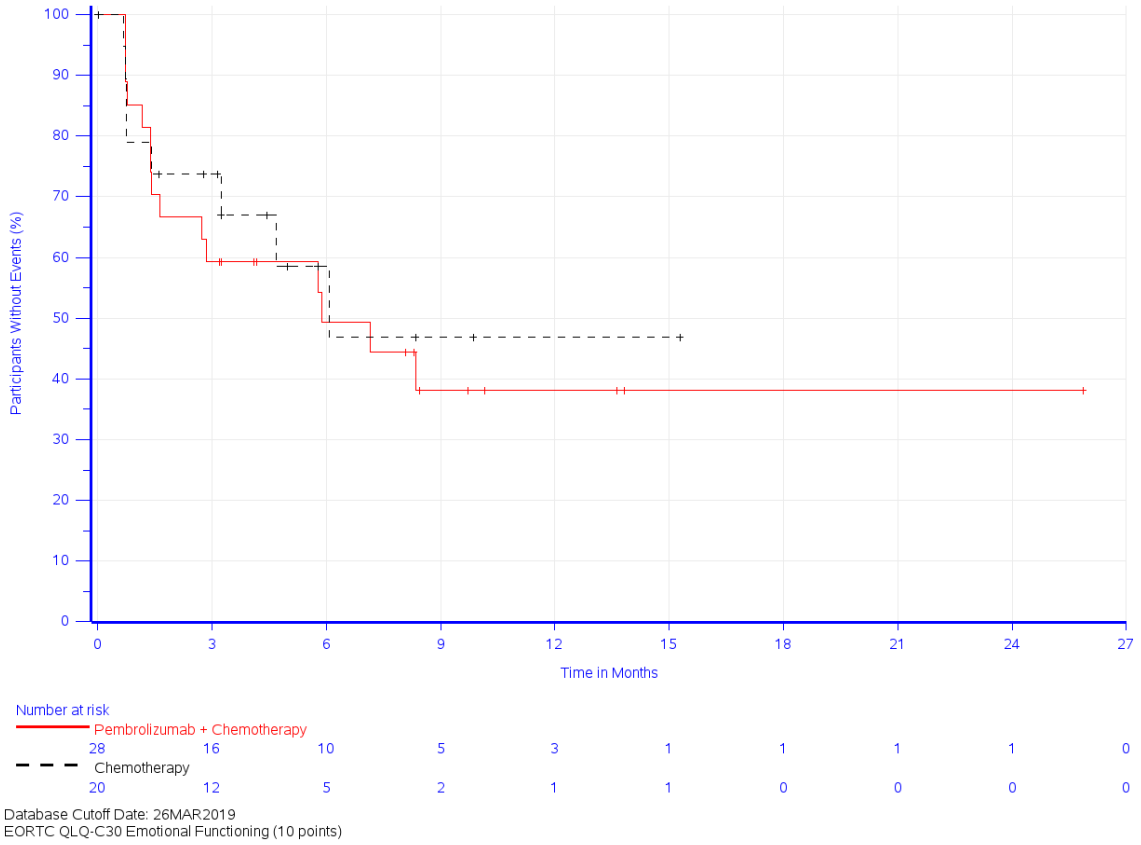


Abbildung 4-194: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

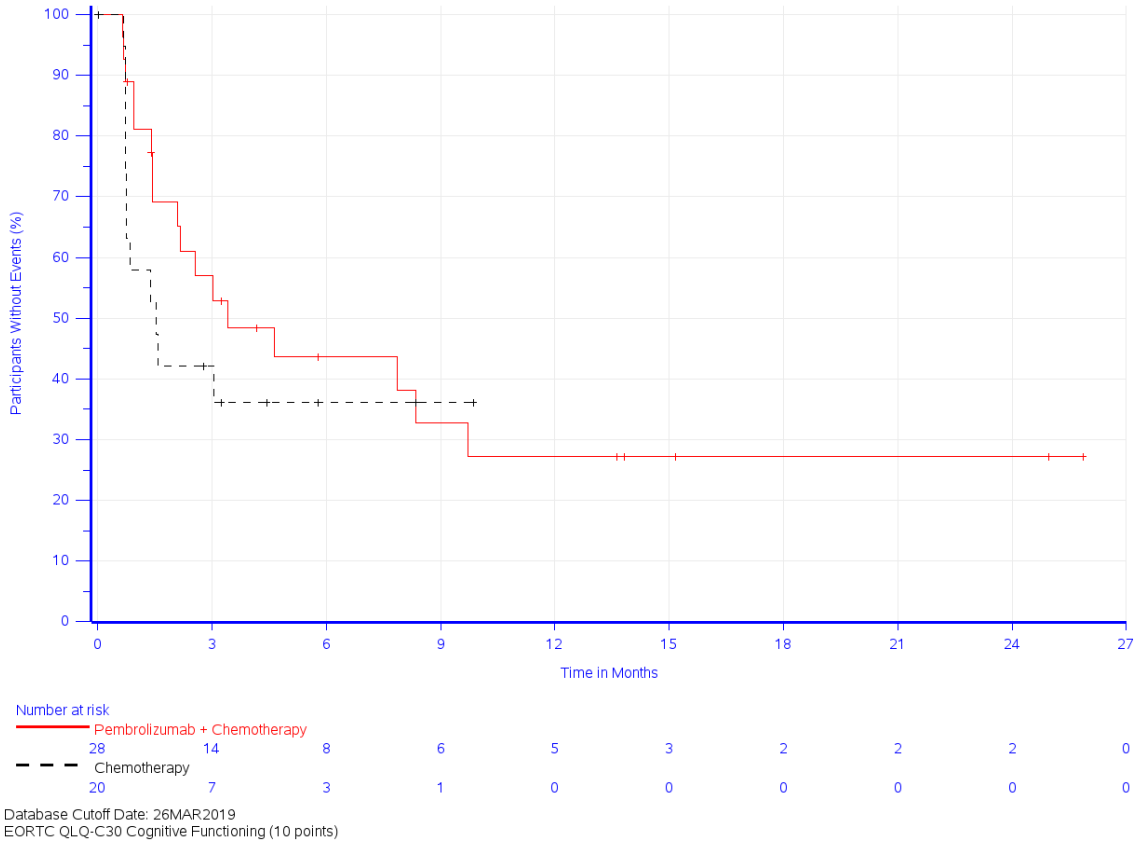


Abbildung 4-195: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

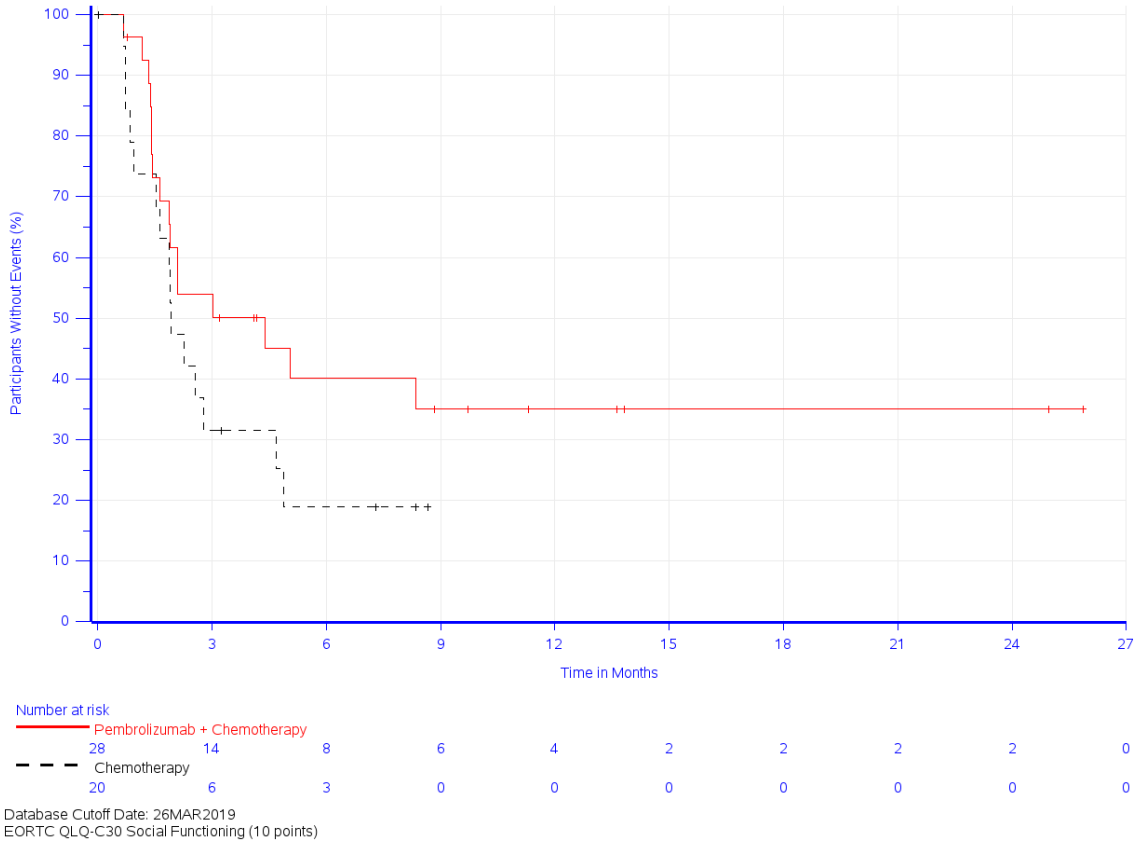


Abbildung 4-196: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Auswertung über den Studienverlauf

Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30

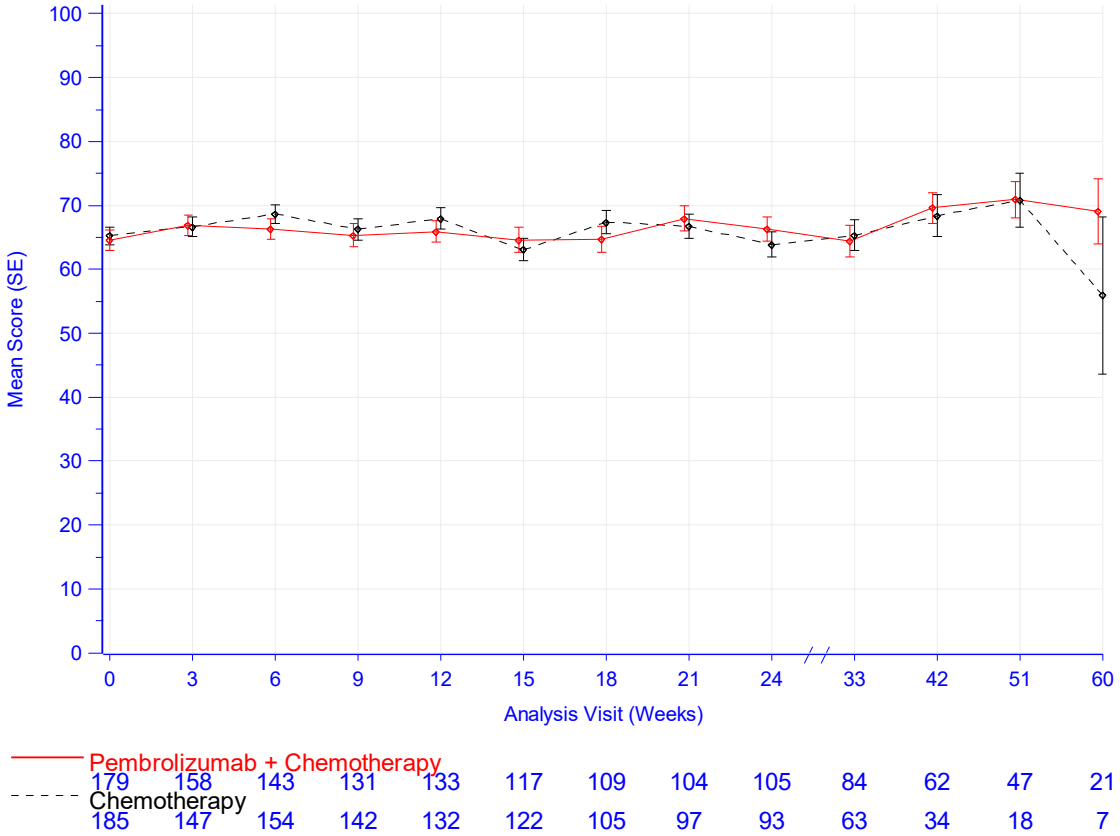
EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus

Tabelle 4-147: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 192
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	179 64,6 (21,2) 66,7 (50; 83,3) 0; 100	185 65,2 (19,2) 66,7 (50; 83,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	158 66,9 (19,8) 66,7 (50; 83,3) 0; 100	147 66,7 (18,8) 66,7 (50; 83,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	143 66,3 (19) 66,7 (50; 83,3) 0; 100	154 68,7 (18,3) 66,7 (66,7; 83,3) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	131 65,3 (20,8) 66,7 (50; 83,3) 8,3; 100	142 66,3 (19,8) 66,7 (50; 83,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	133 65,9 (19,6) 66,7 (50; 83,3) 0; 100	132 67,9 (19,1) 66,7 (50; 83,3) 16,7; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	117 64,6 (21,3) 66,7 (50; 83,3) 0; 100	122 63 (19,3) 66,7 (50; 83,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	109 64,8 (21,3) 66,7 (50; 83,3) 0; 100	105 67,4 (18,2) 66,7 (50; 83,3) 16,7; 100

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 192
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	104 67,9 (20,2) 66,7 (50; 83,3) 0; 100	97 66,8 (18,2) 66,7 (50; 83,3) 16,7; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	105 66,3 (19,4) 66,7 (50; 83,3) 0; 100	93 63,9 (19,4) 66,7 (50; 83,3) 0; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	84 64,4 (23,1) 66,7 (50; 83,3) 0; 100	63 65,3 (19) 66,7 (50; 83,3) 16,7; 100
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	62 69,6 (18,7) 70,8 (66,7; 83,3) 0; 100	34 68,4 (19,1) 66,7 (50; 83,3) 16,7; 100
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	47 70,9 (19,7) 75 (66,7; 83,3) 0; 100	18 70,8 (17,7) 70,8 (66,7; 83,3) 33,3; 100
Woche 60		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	21 69 (23,1) 75 (66,7; 83,3) 0; 100	7 56 (32,5) 66,7 (33,3; 83,3) 0; 91,7

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-197: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

In Tabelle 4-147 und Abbildung 4-197 ist ersichtlich, dass sich die Werte des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben im Studienverlauf unter leichten Schwankungen auf einem vergleichbaren Niveau. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer großen Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

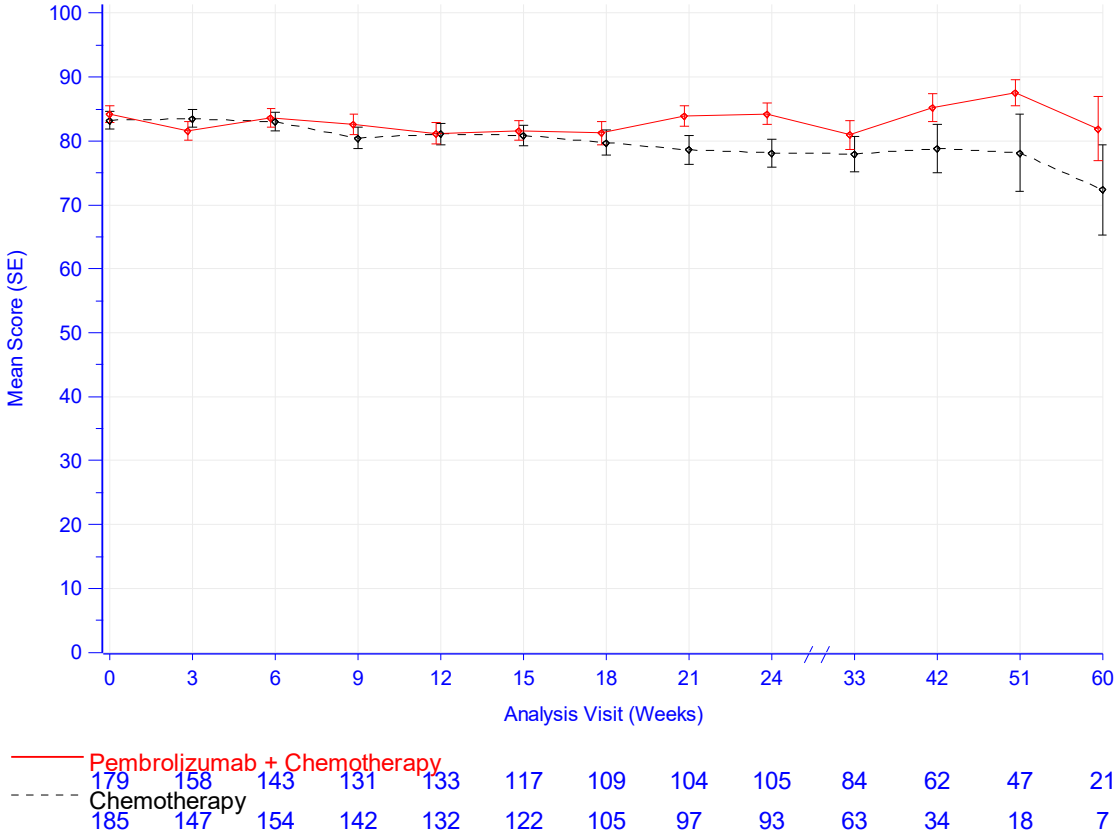
EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Tabelle 4-148: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 192
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	179 84,2 (17,9) 86,7 (73,3; 100) 6,7; 100	185 83,2 (19,5) 86,7 (80; 100) 6,7; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	158 81,6 (18,8) 86,7 (73,3; 100) 0; 100	147 83,5 (16,7) 86,7 (73,3; 93,3) 13,3; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	143 83,6 (17,5) 86,7 (80; 100) 0; 100	154 83 (17,9) 86,7 (73,3; 93,3) 6,7; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	131 82,5 (18,2) 86,7 (73,3; 100) 0; 100	142 80,5 (20) 86,7 (73,3; 93,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	133 81,2 (18,7) 86,7 (73,3; 93,3) 20; 100	132 81,1 (19,4) 86,7 (73,3; 93,3) 13,3; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	117 81,6 (16,6) 86,7 (73,3; 93,3) 26,7; 100	122 80,9 (17,6) 86,7 (73,3; 93,3) 6,7; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	109 81,2 (19,4) 86,7 (73,3; 100) 0; 100	105 79,7 (20) 86,7 (66,7; 93,3) 6,7; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	104 83,9 (15,7) 86,7 (73,3; 100) 40; 100	97 78,6 (22,3) 86,7 (66,7; 93,3) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 192
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	105 84,3 (17,2) 86,7 (80; 100) 13,3; 100	93 78,1 (21,1) 86,7 (66,7; 93,3) 13,3; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	84 81 (20,8) 86,7 (73,3; 100) 6,7; 100	63 78 (21,8) 86,7 (66,7; 93,3) 20; 100
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	62 85,3 (17,1) 93,3 (73,3; 100) 33,3; 100	34 78,8 (21,7) 83,3 (66,7; 100) 13,3; 100
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	47 87,5 (13,9) 93,3 (80; 100) 46,7; 100	18 78,1 (25,4) 86,7 (73,3; 100) 13,3; 100
Woche 60		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	21 81,9 (23) 86,7 (80; 100) 13,3; 100	7 72,4 (18,6) 73,3 (53,3; 86,7) 46,7; 100

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-198: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-148 und Abbildung 4-198 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Kurven trennen sich leicht über den Studienverlauf. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

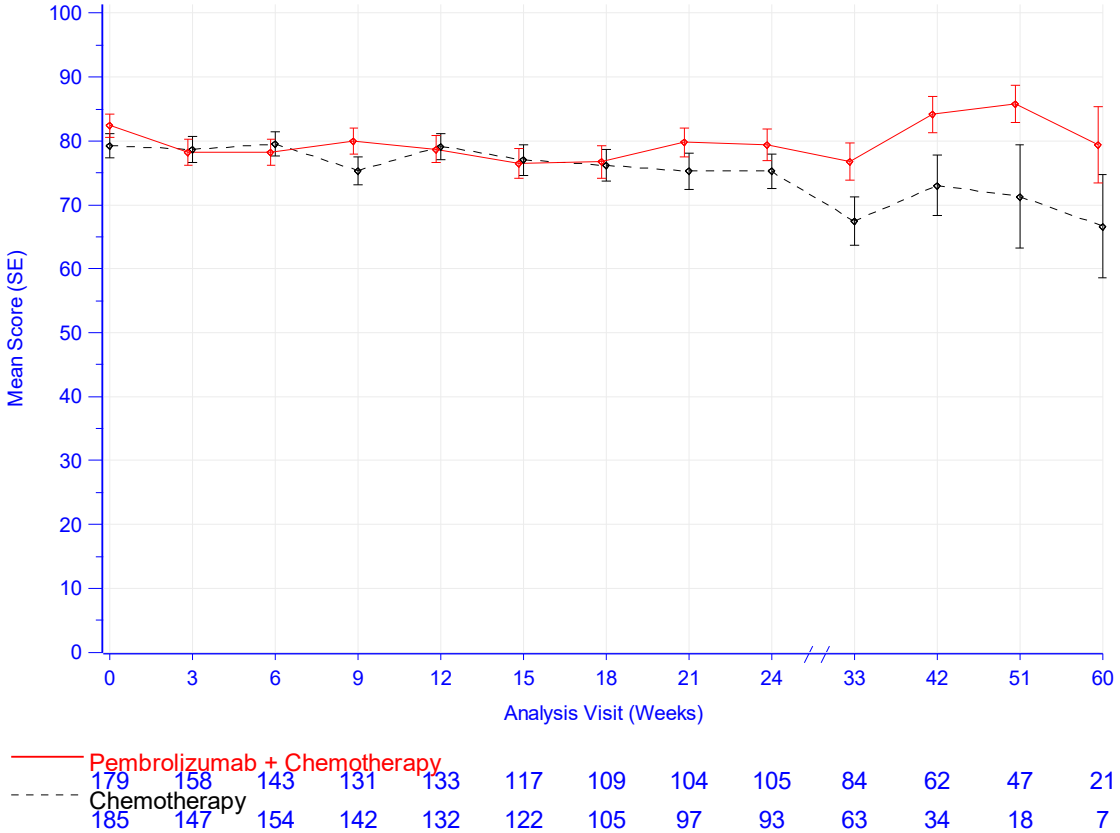
EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Tabelle 4-149: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 192
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	179 82,4 (24,2) 100 (66,7; 100) 0; 100	185 79,3 (25,7) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	158 78,3 (25,9) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	147 78,7 (25,1) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	143 78,2 (24,3) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	154 79,5 (23,8) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	131 80 (23,4) 83,3 (66,7; 100) 16,7; 100	142 75,4 (26) 66,7 (66,7; 100) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	133 78,7 (24,5) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	132 79,2 (23,2) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	117 76,5 (24,6) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	122 77 (26,6) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	109 76,8 (26,5) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	105 76,2 (25,5) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	104 79,8 (23) 83,3 (66,7; 100) 16,7; 100	97 75,3 (28,1) 83,3 (66,7; 100) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 192
Woche 24		
N[d]	105	93
Mittelwert (SD)	79,4 (25,5)	75,3 (26,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[d]	84	63
Mittelwert (SD)	76,8 (26,4)	67,5 (30,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	66,7 (33,3; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 42		
N[d]	62	34
Mittelwert (SD)	84,1 (21,9)	73 (27,5)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	66,7 (50; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[d]	47	18
Mittelwert (SD)	85,8 (20)	71,3 (34,2)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	83,3 (50; 100)
Min, Max	33,3; 100	0; 100
Woche 60		
N[d]	21	7
Mittelwert (SD)	79,4 (27,3)	66,7 (21,5)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	66,7 (50; 83,3)
Min, Max	0; 100	33,3; 100

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-199: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-149 und Abbildung 4-199 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben über den Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Erst ab Woche 24 trennen sich die Kurven leicht. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

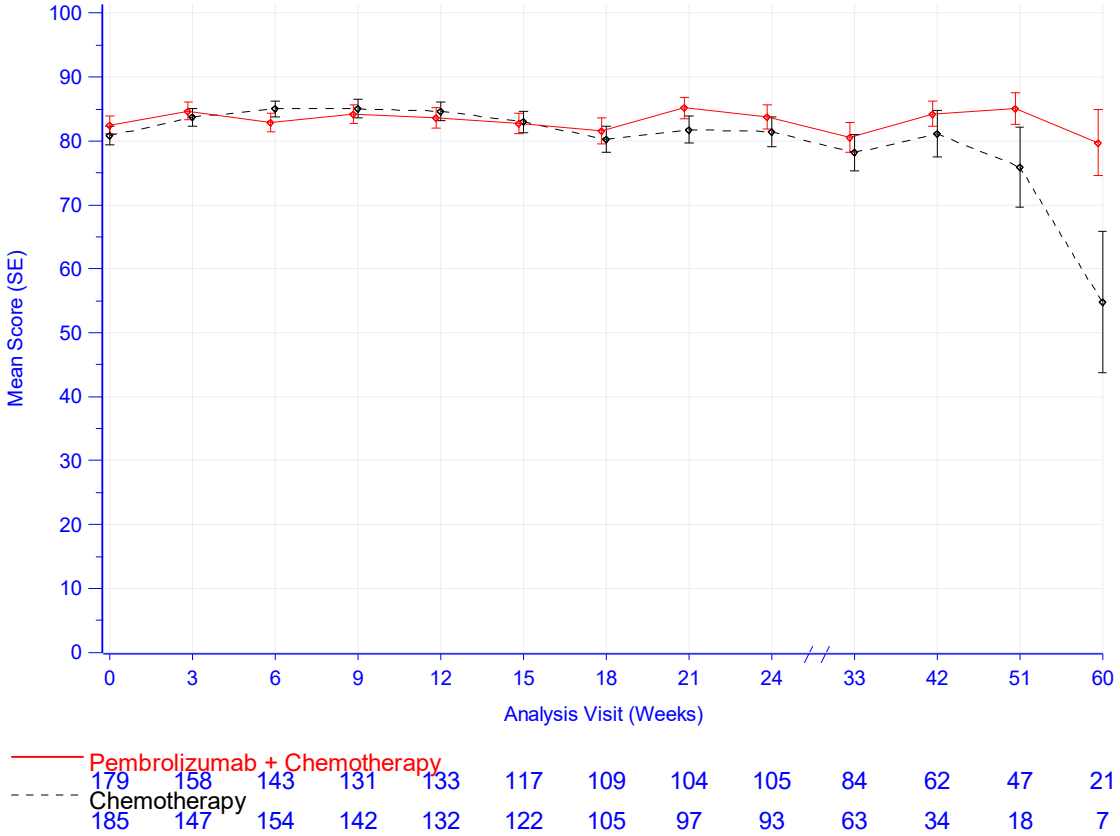
EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4-150: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 192
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	179 82,5 (18,1) 83,3 (75; 100) 33,3; 100	185 80,8 (19,9) 83,3 (75; 100) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	158 84,7 (17) 91,7 (75; 100) 16,7; 100	147 83,7 (17,1) 91,7 (75; 100) 25; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	143 82,9 (17,1) 83,3 (75; 100) 33,3; 100	154 85,1 (15,4) 91,7 (75; 100) 16,7; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	131 84,2 (16,4) 91,7 (75; 100) 33,3; 100	142 85 (17,3) 91,7 (75; 100) 8,3; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	133 83,6 (18,7) 91,7 (75; 100) 8,3; 100	132 84,7 (17,2) 91,7 (75; 100) 25; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	117 82,8 (17,3) 83,3 (75; 100) 16,7; 100	122 83 (18,5) 91,7 (75; 100) 8,3; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	109 81,6 (21,9) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	105 80,2 (20,7) 83,3 (75; 100) 8,3; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	104 85,2 (16,9) 91,7 (75; 100) 25; 100	97 81,8 (21,2) 91,7 (66,7; 100) 8,3; 100

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 192
Woche 24		
N[d]	105	93
Mittelwert (SD)	83,8 (19,1)	81,5 (22,6)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	91,7 (75; 100)
Min, Max	16,7; 100	0; 100
Woche 33		
N[d]	84	63
Mittelwert (SD)	80,6 (21,9)	78,2 (22,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	16,7; 100	8,3; 100
Woche 42		
N[d]	62	34
Mittelwert (SD)	84,3 (15,7)	81,1 (21)
Median (Q1; Q3)	83,3 (75; 100)	91,7 (66,7; 100)
Min, Max	33,3; 100	33,3; 100
Woche 51		
N[d]	47	18
Mittelwert (SD)	85,1 (16,8)	75,9 (26,6)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	41,7; 100	25; 100
Woche 60		
N[d]	21	7
Mittelwert (SD)	79,8 (23,7)	54,8 (29,2)
Median (Q1; Q3)	91,7 (66,7; 100)	41,7 (33,3; 75)
Min, Max	25; 100	16,7; 100

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-200: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-150 und Abbildung 4-200 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben im Studienverlauf unter leichten Schwankungen auf einem vergleichbaren Niveau. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer großen Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

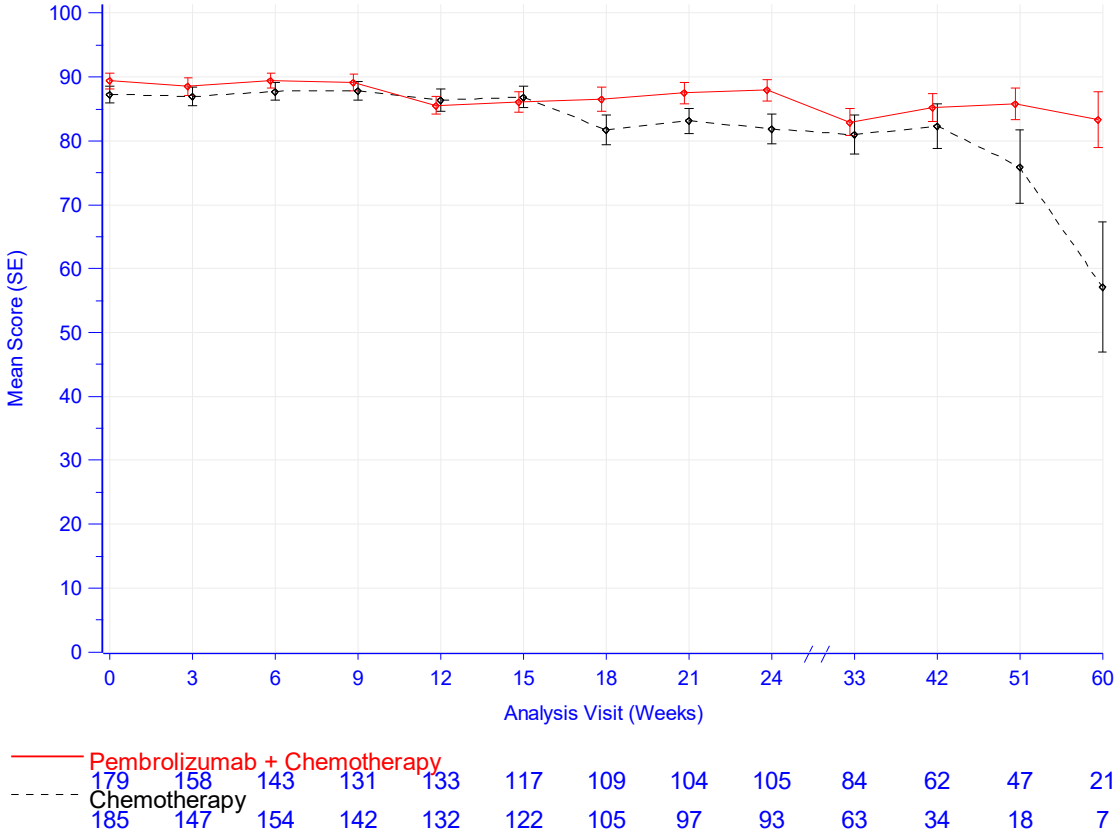
EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Tabelle 4-151: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 192
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	179 89,4 (16,4) 100 (83,3; 100) 16,7; 100	185 87,3 (18) 100 (83,3; 100) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	158 88,5 (16,8) 100 (83,3; 100) 33,3; 100	147 87 (17,8) 100 (83,3; 100) 16,7; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	143 89,4 (13,8) 100 (83,3; 100) 33,3; 100	154 87,8 (17,6) 100 (83,3; 100) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	131 89,2 (14,6) 100 (83,3; 100) 50; 100	142 87,8 (17,4) 100 (83,3; 100) 16,7; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	133 85,6 (16,8) 83,3 (66,7; 100) 33,3; 100	132 86,4 (20,4) 100 (83,3; 100) 16,7; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	117 86 (17,4) 83,3 (83,3; 100) 16,7; 100	122 86,9 (18) 100 (83,3; 100) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	109 86,5 (19,4) 100 (83,3; 100) 0; 100	105 81,7 (23,7) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	104 87,5 (17,2) 100 (83,3; 100) 16,7; 100	97 83,2 (19,2) 83,3 (66,7; 100) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 192
Woche 24		
N[d]	105	93
Mittelwert (SD)	87,9 (17,1)	81,9 (22,6)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	33,3; 100	16,7; 100
Woche 33		
N[d]	84	63
Mittelwert (SD)	82,9 (19,2)	81 (24,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	33,3; 100	0; 100
Woche 42		
N[d]	62	34
Mittelwert (SD)	85,2 (17,6)	82,4 (20,5)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	33,3; 100	16,7; 100
Woche 51		
N[d]	47	18
Mittelwert (SD)	85,8 (16,7)	75,9 (24,4)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	50; 100	16,7; 100
Woche 60		
N[d]	21	7
Mittelwert (SD)	83,3 (19,7)	57,1 (27)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	50 (33,3; 83,3)
Min, Max	33,3; 100	33,3; 100

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-201: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-151 und Abbildung 4-201 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben im Studienverlauf unter leichten Schwankungen auf einem vergleichbaren Niveau. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer großen Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

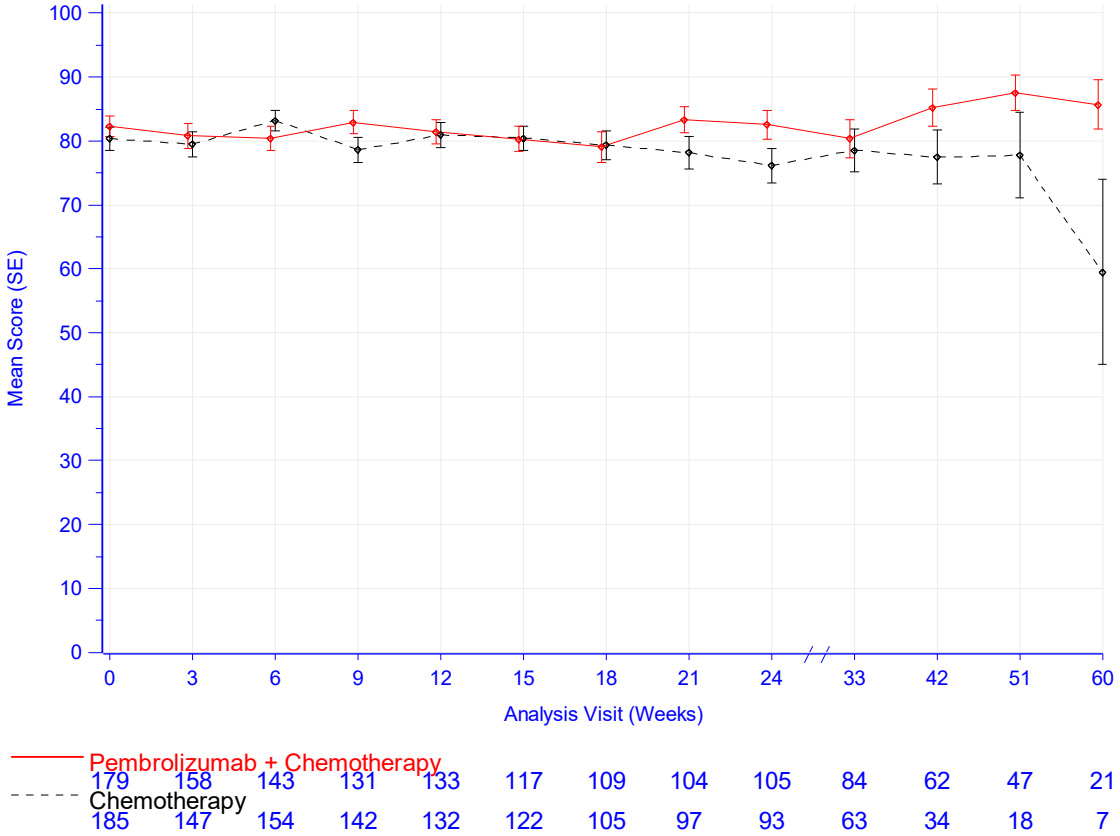
EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Tabelle 4-152: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 192
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	179 82,3 (20,8) 83,3 (66,7; 100) 16,7; 100	185 80,4 (24,2) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	158 80,8 (24,5) 100 (66,7; 100) 0; 100	147 79,5 (24,6) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	143 80,4 (23,3) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	154 83,2 (20) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	131 83 (21,4) 100 (66,7; 100) 0; 100	142 78,6 (23,3) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	133 81,5 (22,3) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	132 80,9 (22,9) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	117 80,3 (21,2) 83,3 (66,7; 100) 16,7; 100	122 80,5 (21,2) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	109 79,1 (24,6) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	105 79,4 (22,9) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	104 83,3 (20,8) 100 (66,7; 100) 16,7; 100	97 78,2 (24,9) 83,3 (66,7; 100) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 184	**Chemotherapie[b]** N[c]= 192
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	105 82,5 (23,6) 100 (66,7; 100) 0; 100	93 76,2 (25,7) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	84 80,4 (27,4) 100 (66,7; 100) 0; 100	63 78,6 (26,7) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	62 85,2 (23,4) 100 (66,7; 100) 0; 100	34 77,5 (24,6) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	47 87,6 (19,2) 100 (83,3; 100) 33,3; 100	18 77,8 (28,6) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 60		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	21 85,7 (17,7) 100 (66,7; 100) 50; 100	7 59,5 (38,3) 66,7 (33,3; 100) 0; 100

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-202: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-152 und Abbildung 4-202 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben im Studienverlauf unter leichten Schwankungen auf einem vergleichbaren Niveau. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer großen Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30

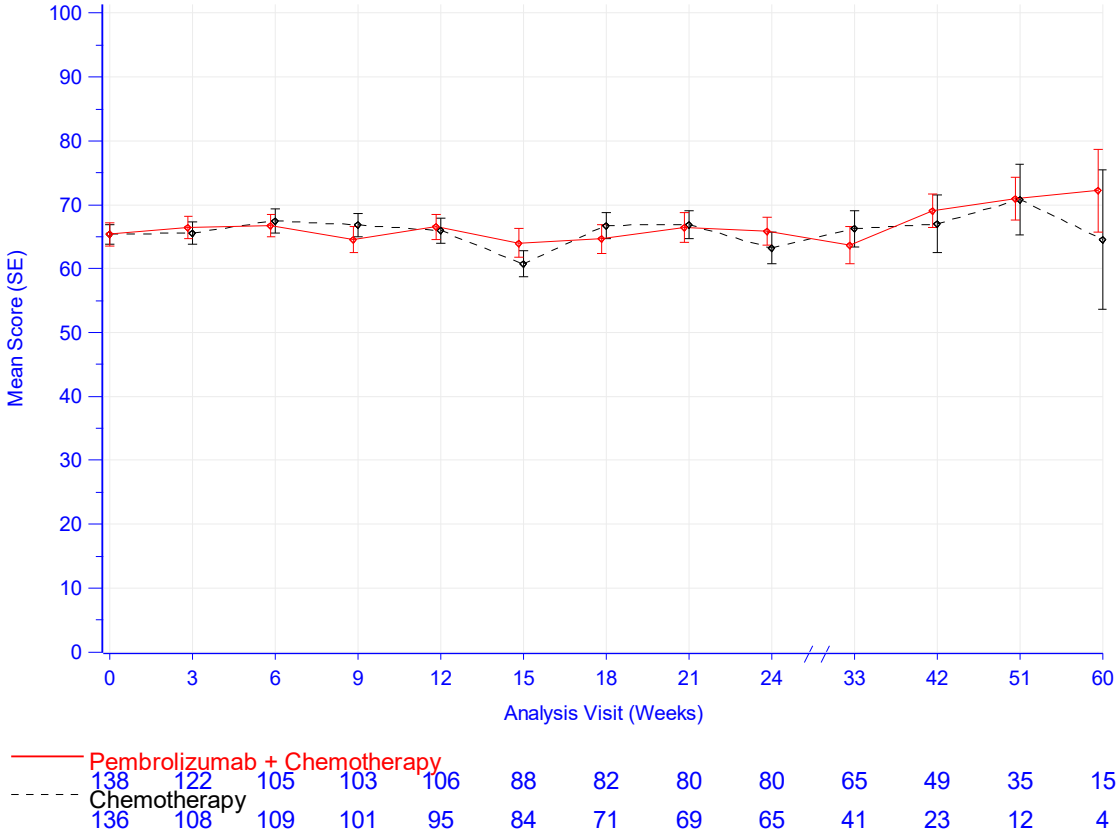
EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus

Tabelle 4-153: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 139
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	138 65,4 (21) 66,7 (50; 83,3) 0; 100	136 65,4 (18,2) 66,7 (50; 83,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	122 66,4 (19,5) 66,7 (50; 83,3) 0; 100	108 65,6 (17,8) 66,7 (50; 83,3) 16,7; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	105 66,7 (18,4) 66,7 (50; 83,3) 0; 100	109 67,5 (19,4) 66,7 (58,3; 83,3) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 64,6 (20,9) 66,7 (50; 83,3) 8,3; 100	101 66,8 (18,7) 66,7 (50; 83,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	106 66,6 (20,3) 66,7 (50; 83,3) 0; 100	95 66 (19,1) 66,7 (50; 83,3) 16,7; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	88 64 (21) 66,7 (50; 83,3) 0; 100	84 60,7 (18,8) 66,7 (50; 66,7) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	82 64,6 (20,8) 66,7 (50; 83,3) 0; 100	71 66,8 (17,2) 66,7 (50; 83,3) 16,7; 100

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 139
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	80 66,5 (20,6) 66,7 (50; 83,3) 0; 100	69 66,9 (18,4) 66,7 (50; 83,3) 16,7; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	80 65,8 (19,8) 66,7 (50; 83,3) 0; 100	65 63,2 (20,1) 66,7 (50; 83,3) 0; 91,7
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	65 63,7 (23,3) 66,7 (50; 83,3) 0; 100	41 66,3 (18,1) 66,7 (50; 83,3) 33,3; 100
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	49 69 (18,6) 66,7 (58,3; 83,3) 0; 100	23 67 (21,4) 66,7 (50; 83,3) 16,7; 100
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	35 71 (19,5) 75 (66,7; 83,3) 0; 100	12 70,8 (19,3) 66,7 (62,5; 83,3) 33,3; 100
Woche 60		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	15 72,2 (25,1) 83,3 (66,7; 83,3) 0; 100	4 64,6 (21,9) 70,8 (50; 79,2) 33,3; 83,3

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-203: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-153 und Abbildung 4-203 ist ersichtlich, dass sich die Werte des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

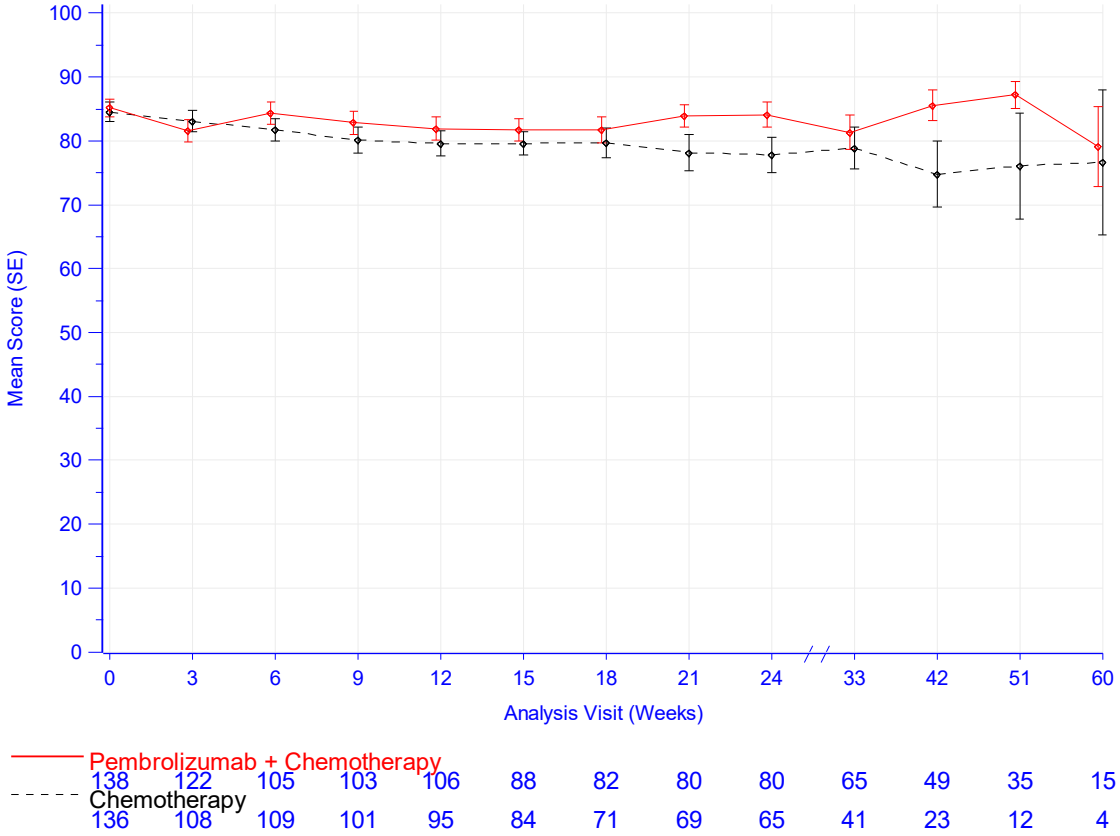
EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Tabelle 4-154: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 139
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	138 85,2 (16,4) 86,7 (80; 100) 26,7; 100	136 84,5 (17,8) 86,7 (80; 100) 13,3; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	122 81,5 (19,4) 86,7 (73,3; 93,3) 0; 100	108 83,1 (17,3) 86,7 (73,3; 93,3) 13,3; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	105 84,4 (17,9) 86,7 (80; 100) 0; 100	109 81,7 (18,3) 86,7 (73,3; 93,3) 6,7; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 82,8 (18,3) 86,7 (80; 100) 0; 100	101 80,1 (20) 86,7 (66,7; 93,3) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	106 81,9 (18,6) 86,7 (73,3; 93,3) 20; 100	95 79,6 (19,1) 86,7 (73,3; 93,3) 13,3; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	88 81,7 (16,5) 86,7 (73,3; 93,3) 26,7; 100	84 79,6 (16,9) 83,3 (70; 93,3) 26,7; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	82 81,8 (18,4) 86,7 (73,3; 100) 6,7; 100	71 79,7 (19,3) 86,7 (66,7; 93,3) 6,7; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	80 83,9 (15,8) 86,7 (73,3; 100) 40; 100	69 78,2 (23,9) 86,7 (66,7; 93,3) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 139
Woche 24		
N[d]	80	65
Mittelwert (SD)	84,1 (17,8)	77,8 (22,3)
Median (Q1; Q3)	86,7 (80; 100)	86,7 (66,7; 93,3)
Min, Max	13,3; 100	13,3; 100
Woche 33		
N[d]	65	41
Mittelwert (SD)	81,3 (21,6)	78,9 (20,8)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100)	86,7 (66,7; 93,3)
Min, Max	6,7; 100	26,7; 100
Woche 42		
N[d]	49	23
Mittelwert (SD)	85,6 (16,7)	74,8 (24,9)
Median (Q1; Q3)	93,3 (80; 100)	80 (60; 100)
Min, Max	33,3; 100	13,3; 100
Woche 51		
N[d]	35	12
Mittelwert (SD)	87,2 (12,5)	76,1 (28,8)
Median (Q1; Q3)	93,3 (80; 93,3)	86,7 (63,3; 100)
Min, Max	60; 100	13,3; 100
Woche 60		
N[d]	15	4
Mittelwert (SD)	79,1 (24,4)	76,7 (22,8)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 93,3)	80 (60; 93,3)
Min, Max	13,3; 100	46,7; 100

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-204: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-154 und Abbildung 4-204 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

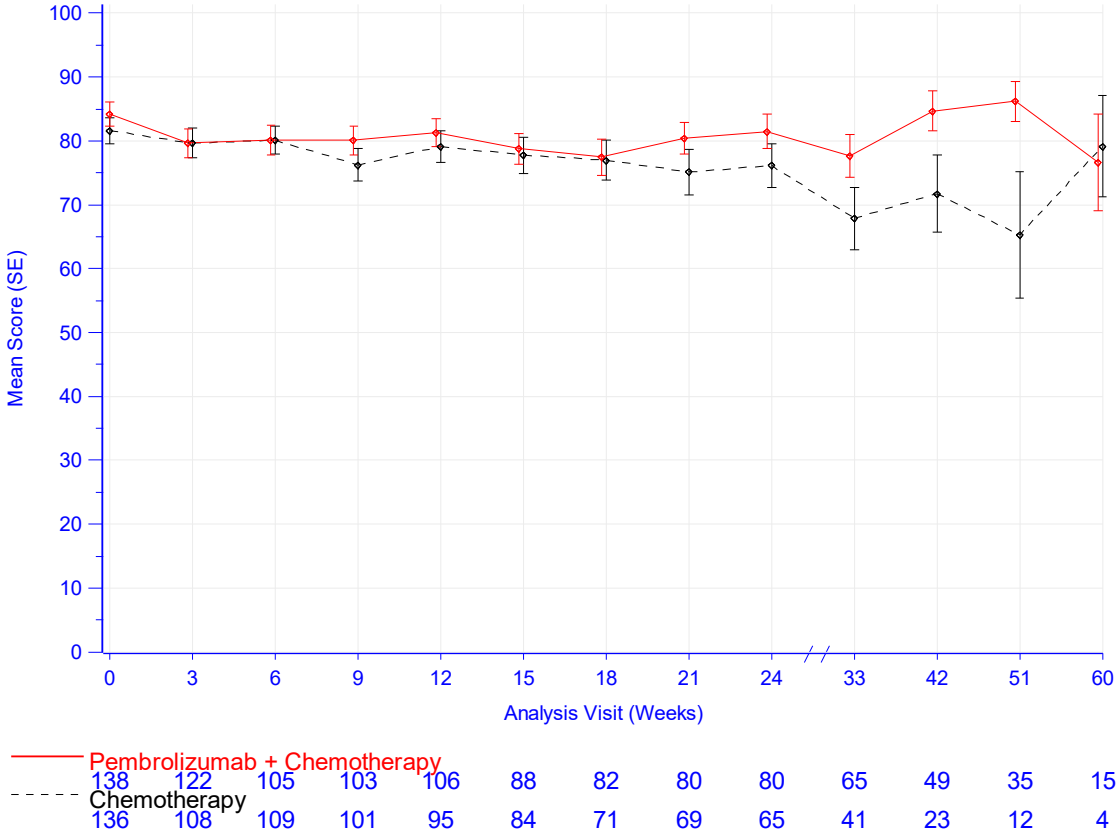
EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Tabelle 4-155: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 139
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	138 84,2 (22,3) 100 (66,7; 100) 0; 100	136 81,6 (23,8) 91,7 (66,7; 100) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	122 79,6 (24,9) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	108 79,6 (24,3) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	105 80,2 (23,6) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	109 80,1 (22,8) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 80,1 (23,1) 83,3 (66,7; 100) 16,7; 100	101 76,2 (25,7) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	106 81,3 (23,1) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	95 79,1 (24,3) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	88 78,8 (22,7) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	84 77,8 (26) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	82 77,4 (26,2) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	71 77 (26,2) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	80 80,4 (22,6) 83,3 (66,7; 100) 16,7; 100	69 75,1 (29,5) 83,3 (66,7; 100) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 139
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	80 81,5 (24,2) 91,7 (66,7; 100) 0; 100	65 76,2 (27,8) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	65 77,7 (26,9) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	41 67,9 (31,3) 66,7 (33,3; 100) 0; 100
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	49 84,7 (22) 100 (66,7; 100) 0; 100	23 71,7 (29,1) 66,7 (50; 100) 0; 100
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	35 86,2 (18,7) 100 (66,7; 100) 33,3; 100	12 65,3 (34,4) 66,7 (41,7; 100) 0; 100
Woche 60		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	15 76,7 (29,4) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	4 79,2 (16) 75 (66,7; 91,7) 66,7; 100

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-205: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-155 und Abbildung 4-205 ist ersichtlich, dass die Werte der Symptomskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU vergleichbar sind. Die Werte bleiben im weiteren Studienverlauf unter leichten Schwankungen auf einem vergleichbaren Niveau. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer leichten Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

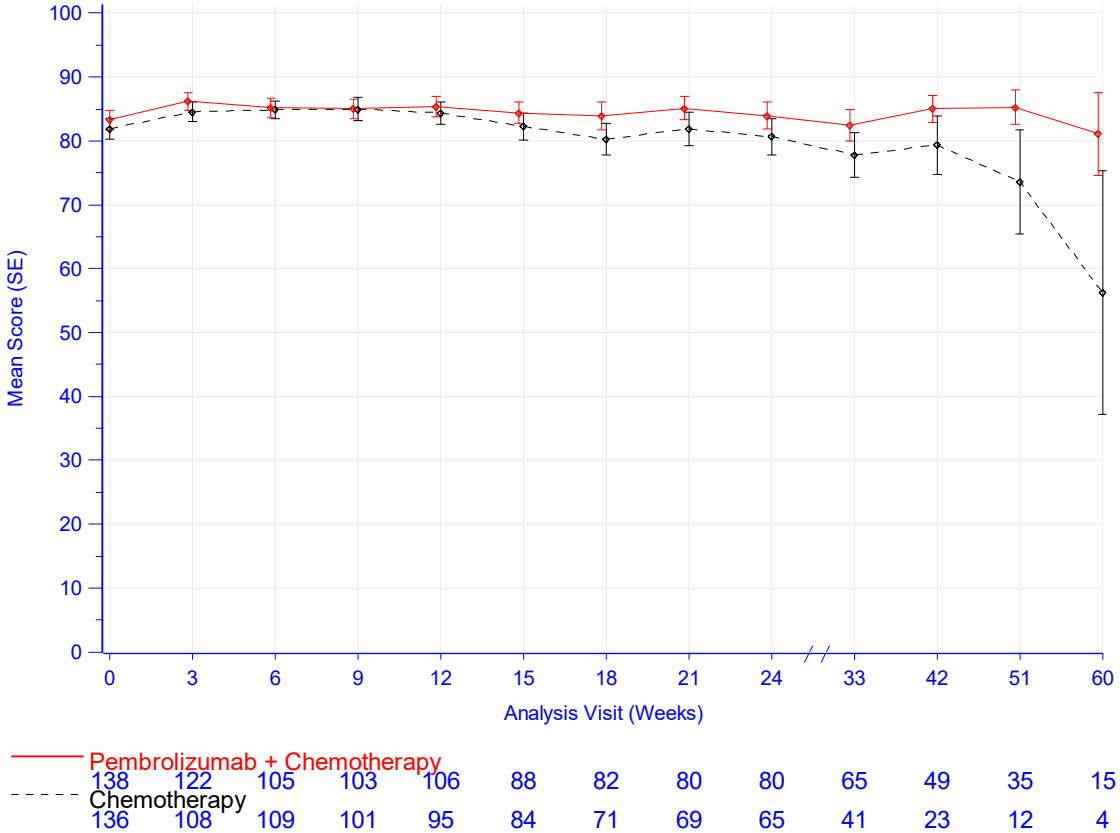
EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4-156: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 139
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	138 83,3 (18,1) 91,7 (75; 100) 33,3; 100	136 81,9 (18,9) 83,3 (75; 100) 8,3; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	122 86,2 (15,1) 91,7 (75; 100) 33,3; 100	108 84,6 (15,3) 91,7 (75; 100) 33,3; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	105 85,2 (15,6) 91,7 (75; 100) 41,7; 100	109 84,9 (15,1) 91,7 (75; 100) 16,7; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 85 (15,5) 91,7 (75; 100) 33,3; 100	101 85 (17,9) 91,7 (75; 100) 8,3; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	106 85,4 (17) 91,7 (75; 100) 8,3; 100	95 84,4 (17,2) 91,7 (75; 100) 25; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	88 84,4 (15,8) 91,7 (75; 100) 33,3; 100	84 82,2 (19,7) 91,7 (66,7; 100) 8,3; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	82 83,9 (19,6) 91,7 (75; 100) 16,7; 100	71 80,3 (20,5) 83,3 (66,7; 100) 25; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	80 85,1 (16,1) 91,7 (75; 100) 33,3; 100	69 81,9 (22,1) 91,7 (66,7; 100) 8,3; 100

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 139
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	80 84 (19,2) 91,7 (66,7; 100) 16,7; 100	65 80,6 (23) 91,7 (75; 100) 0; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	65 82,4 (19,9) 91,7 (66,7; 100) 16,7; 100	41 77,8 (22,5) 83,3 (66,7; 91,7) 8,3; 100
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	49 85 (14,7) 83,3 (83,3; 100) 41,7; 100	23 79,3 (21,9) 83,3 (66,7; 100) 33,3; 100
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	35 85,2 (15,9) 91,7 (75; 100) 41,7; 100	12 73,6 (28,2) 75 (54,2; 100) 25; 100
Woche 60		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	15 81,1 (25,1) 91,7 (75; 100) 25; 100	4 56,3 (38,1) 54,2 (25; 87,5) 16,7; 100

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-206: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-156 und Abbildung 4-206 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten zu Beginn kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau, jedoch mit tendenziell besseren Werten für die Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer großen Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

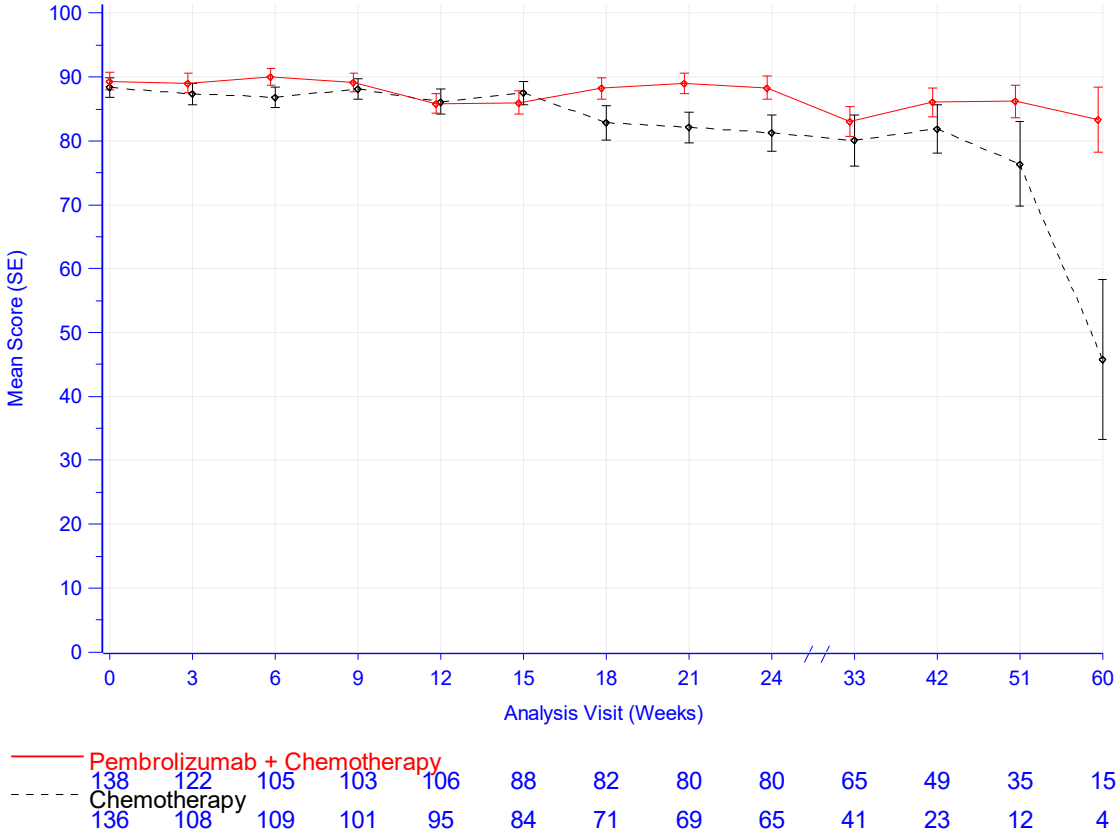
EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Tabelle 4-157: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 139
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	138 89,4 (16,4) 100 (83,3; 100) 16,7; 100	136 88,4 (17,1) 100 (83,3; 100) 16,7; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	122 89,1 (16,4) 100 (83,3; 100) 33,3; 100	108 87,3 (17,2) 100 (83,3; 100) 16,7; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	105 90 (13,6) 100 (83,3; 100) 33,3; 100	109 86,9 (16,5) 100 (83,3; 100) 33,3; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 89,2 (14,5) 100 (83,3; 100) 50; 100	101 88,1 (15,9) 100 (83,3; 100) 33,3; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	106 85,8 (15,7) 83,3 (83,3; 100) 33,3; 100	95 86,1 (19,5) 100 (83,3; 100) 16,7; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	88 86 (16,9) 83,3 (83,3; 100) 33,3; 100	84 87,5 (16,5) 100 (83,3; 100) 33,3; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	82 88,2 (15,6) 100 (83,3; 100) 50; 100	71 82,9 (22,9) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	80 89 (14,5) 100 (83,3; 100) 50; 100	69 82,1 (19,7) 83,3 (66,7; 100) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 139
Woche 24		
N[d]	80	65
Mittelwert (SD)	88,3 (16,4)	81,3 (22,9)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	33,3; 100	16,7; 100
Woche 33		
N[d]	65	41
Mittelwert (SD)	83,1 (18,7)	80,1 (25,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	33,3; 100	0; 100
Woche 42		
N[d]	49	23
Mittelwert (SD)	86,1 (16,1)	81,9 (18,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	33,3; 100	33,3; 100
Woche 51		
N[d]	35	12
Mittelwert (SD)	86,2 (15,4)	76,4 (23)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	83,3 (58,3; 100)
Min, Max	50; 100	33,3; 100
Woche 60		
N[d]	15	4
Mittelwert (SD)	83,3 (19,9)	45,8 (25)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	33,3 (33,3; 58,3)
Min, Max	33,3; 100	33,3; 83,3

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-207: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-157 und Abbildung 4-207 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer großen Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

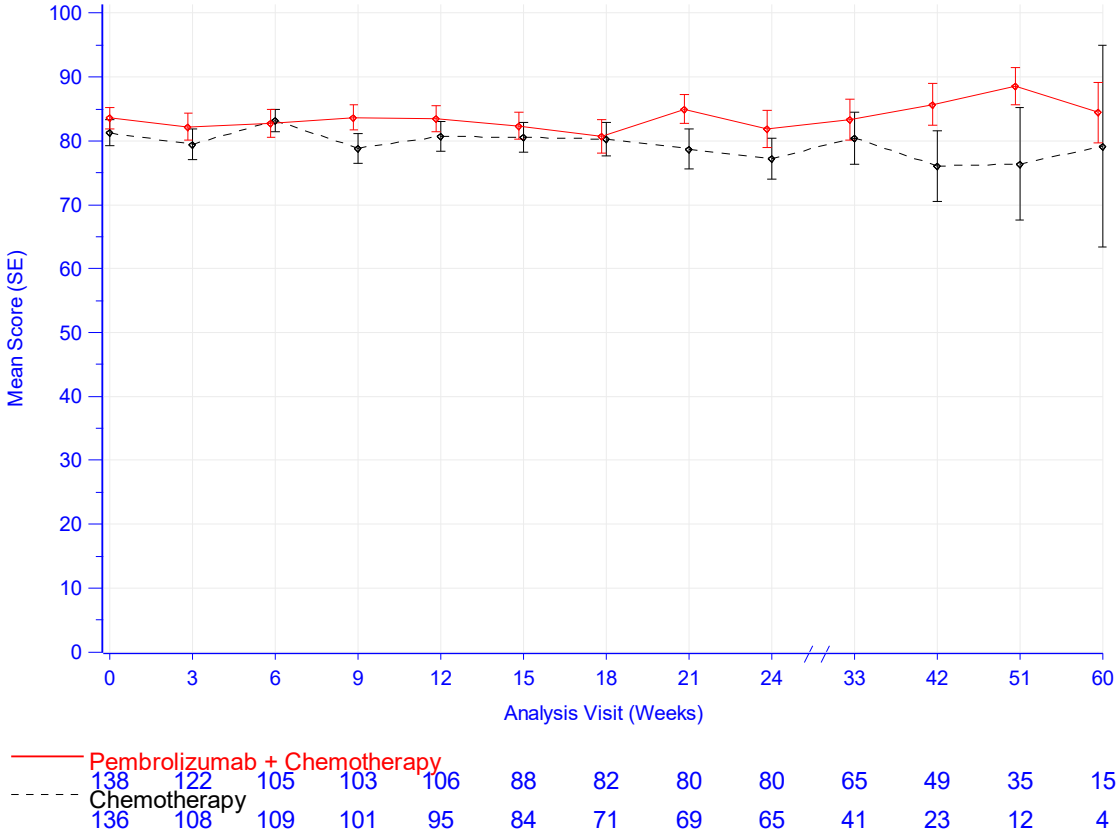
EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Tabelle 4-158: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 139
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	138 83,6 (19,9) 91,7 (66,7; 100) 16,7; 100	136 81,3 (23,8) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	122 82,2 (22,5) 100 (66,7; 100) 0; 100	108 79,5 (24,3) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	105 82,7 (22,4) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	109 83,2 (17,9) 83,3 (66,7; 100) 33,3; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	103 83,7 (20,2) 100 (66,7; 100) 16,7; 100	101 78,9 (23,3) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	106 83,5 (21) 100 (66,7; 100) 16,7; 100	95 80,7 (23) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	88 82,4 (20,4) 83,3 (66,7; 100) 33,3; 100	84 80,6 (21) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	82 80,7 (23,8) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	71 80,3 (22,6) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	80 85 (20) 100 (66,7; 100) 16,7; 100	69 78,7 (25,5) 83,3 (66,7; 100) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 142	**Chemotherapie[b]** N[c]= 139
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	80 81,9 (25,5) 100 (66,7; 100) 0; 100	65 77,2 (25,8) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	65 83,3 (26,2) 100 (66,7; 100) 0; 100	41 80,5 (26,1) 100 (66,7; 100) 0; 100
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	49 85,7 (23,1) 100 (66,7; 100) 0; 100	23 76,1 (26,5) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	35 88,6 (17) 100 (66,7; 100) 33,3; 100	12 76,4 (30,5) 83,3 (75; 100) 0; 100
Woche 60		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	15 84,4 (18,3) 100 (66,7; 100) 50; 100	4 79,2 (31,5) 91,7 (58,3; 100) 33,3; 100

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-208: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-158 und Abbildung 4-208 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben im Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Adenokarzinom (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30

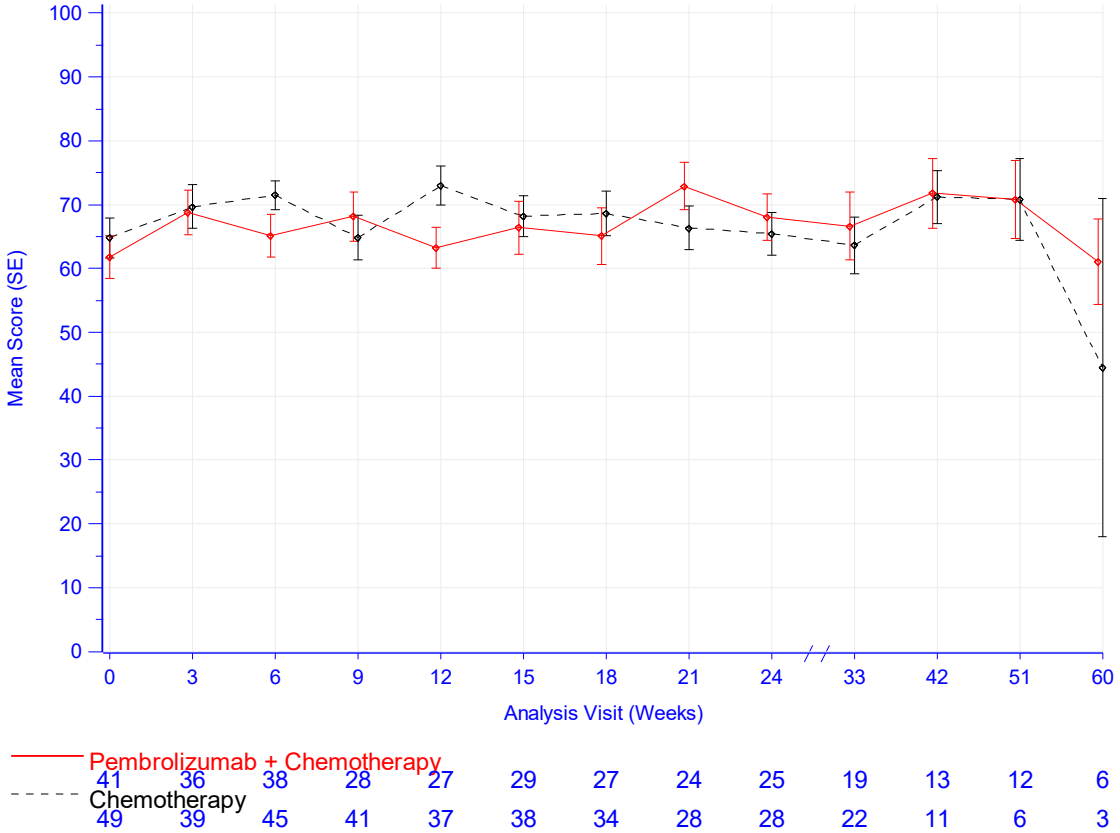
EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus

Tabelle 4-159: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 53
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	41 61,8 (21,6) 66,7 (50; 75) 16,7; 100	49 64,8 (21,8) 66,7 (58,3; 83,3) 8,3; 91,7
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	36 68,8 (21) 66,7 (58,3; 83,3) 0; 100	39 69,7 (21,3) 75 (58,3; 83,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	38 65,1 (20,9) 66,7 (50; 83,3) 33,3; 100	45 71,5 (14,9) 66,7 (66,7; 83,3) 25; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 68,2 (20,5) 66,7 (50; 83,3) 16,7; 100	41 64,8 (22,5) 66,7 (50; 83,3) 16,7; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 63,3 (16,9) 66,7 (50; 75) 33,3; 100	37 73 (18,6) 83,3 (66,7; 83,3) 25; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	29 66,4 (22,3) 66,7 (50; 83,3) 25; 100	38 68,2 (19,6) 75 (66,7; 83,3) 8,3; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 65,1 (23,1) 66,7 (50; 83,3) 16,7; 100	34 68,6 (20,4) 66,7 (50; 83,3) 16,7; 100

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 53
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 72,9 (18,3) 70,8 (66,7; 83,3) 25; 100	28 66,4 (18,2) 66,7 (50; 83,3) 33,3; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	25 68 (18,3) 66,7 (58,3; 83,3) 25; 100	28 65,5 (17,8) 66,7 (50; 79,2) 25; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	19 66,7 (22,9) 66,7 (50; 83,3) 16,7; 100	22 63,6 (21) 66,7 (50; 83,3) 16,7; 83,3
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	13 71,8 (19,7) 75 (66,7; 83,3) 16,7; 91,7	11 71,2 (13,6) 75 (58,3; 83,3) 50; 83,3
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	12 70,8 (21,2) 83,3 (66,7; 83,3) 25; 91,7	6 70,8 (15,6) 75 (66,7; 83,3) 41,7; 83,3
Woche 60		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	6 61,1 (16,4) 62,5 (58,3; 66,7) 33,3; 83,3	3 44,4 (45,9) 41,7 (0; 91,7) 0; 91,7

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-209: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Adenokarzinom (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-159 und Abbildung 4-209 ist ersichtlich, dass sich die Werte des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben unter leichten Schwankungen im Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer großen Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

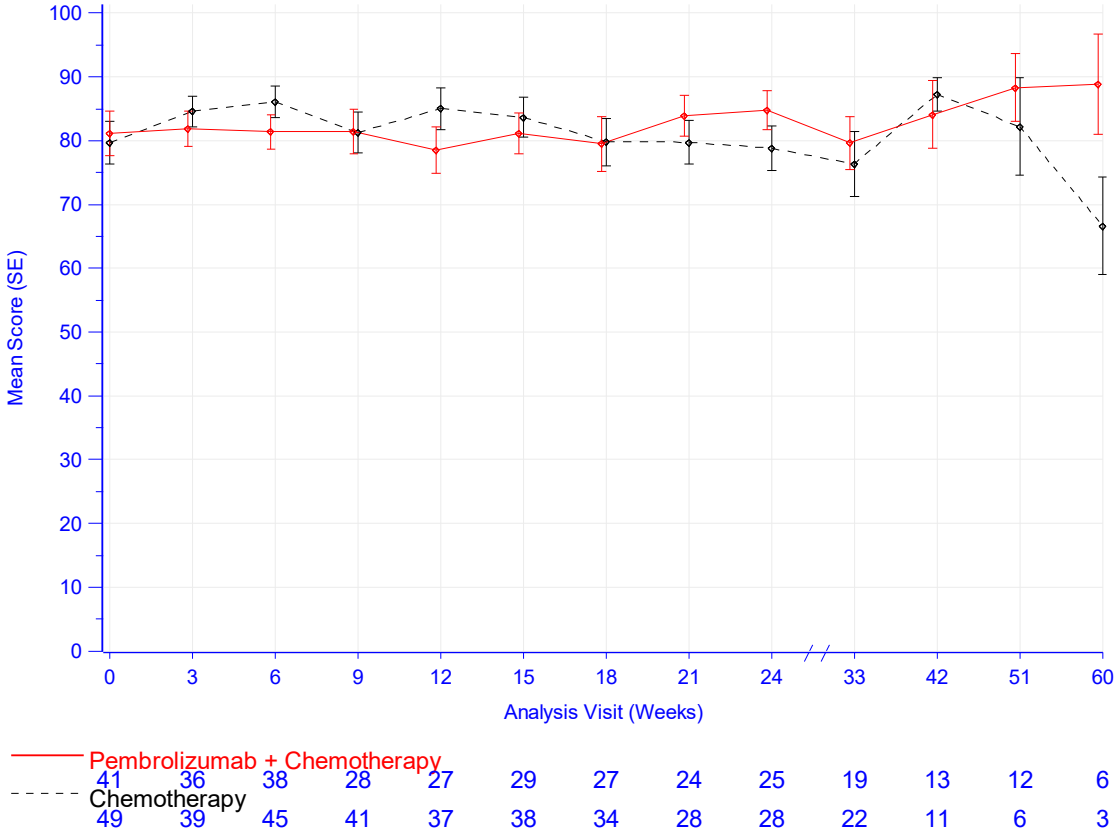
EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Tabelle 4-160: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 53
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	41 81,1 (22,4) 86,7 (73,3; 100) 6,7; 100	49 79,7 (23,5) 86,7 (66,7; 100) 6,7; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	36 81,9 (16,8) 80 (70; 100) 33,3; 100	39 84,6 (15,2) 86,7 (80; 100) 33,3; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	38 81,4 (16,6) 83,3 (73,3; 100) 40; 100	45 86,1 (16,9) 93,3 (80; 100) 26,7; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 81,4 (18,4) 86,7 (66,7; 100) 40; 100	41 81,3 (20,3) 86,7 (73,3; 100) 20; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 78,5 (19,1) 80 (60; 93,3) 20; 100	37 85 (19,8) 93,3 (80; 100) 33,3; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	29 81,1 (17) 80 (66,7; 100) 46,7; 100	38 83,7 (19) 86,7 (80; 100) 6,7; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 79,5 (22,5) 86,7 (66,7; 100) 0; 100	34 79,8 (21,6) 86,7 (73,3; 93,3) 6,7; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 83,9 (15,6) 86,7 (70; 100) 46,7; 100	28 79,8 (18) 83,3 (66,7; 93,3) 40; 100

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 53
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	25 84,8 (15,6) 86,7 (73,3; 100) 46,7; 100	28 78,8 (18,4) 80 (70; 93,3) 33,3; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	19 79,6 (18,3) 80 (66,7; 100) 40; 100	22 76,4 (24,1) 86,7 (66,7; 93,3) 20; 100
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	13 84,1 (19,2) 93,3 (66,7; 100) 46,7; 100	11 87,3 (8,7) 86,7 (80; 93,3) 73,3; 100
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	12 88,3 (18,2) 100 (80; 100) 46,7; 100	6 82,2 (18,7) 83,3 (73,3; 100) 53,3; 100
Woche 60		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	6 88,9 (19,2) 100 (80; 100) 53,3; 100	3 66,7 (13,3) 66,7 (53,3; 80) 53,3; 80

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-210: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-160 und Abbildung 4-210 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

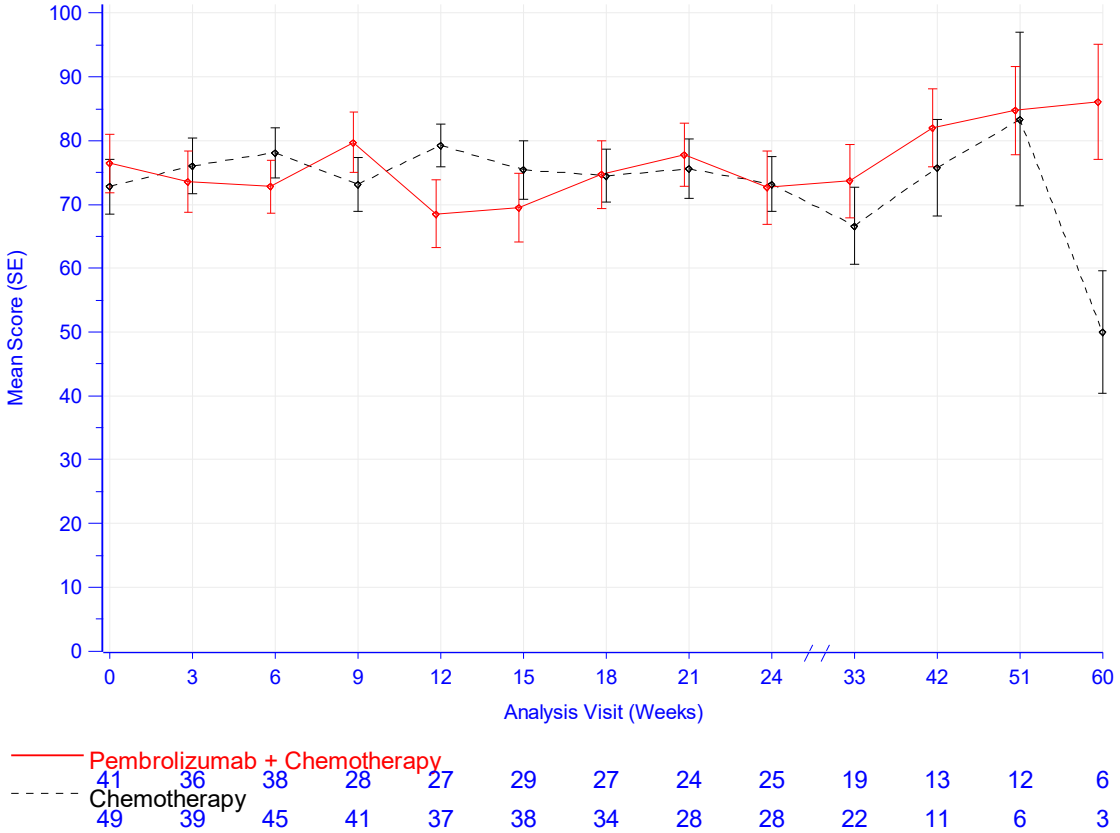
EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Tabelle 4-161: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 53
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	41 76,4 (29,3) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	49 72,8 (29,8) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	36 73,6 (28,8) 75 (50; 100) 0; 100	39 76,1 (27,5) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	38 72,8 (25,8) 66,7 (50; 100) 33,3; 100	45 78,1 (26,3) 100 (66,7; 100) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 79,8 (25) 91,7 (66,7; 100) 16,7; 100	41 73,2 (26,8) 66,7 (66,7; 100) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 68,5 (27,5) 66,7 (66,7; 100) 0; 100	37 79,3 (20,6) 83,3 (66,7; 100) 33,3; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	29 69,5 (28,9) 66,7 (50; 100) 0; 100	38 75,4 (28,1) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 74,7 (27,5) 66,7 (50; 100) 0; 100	34 74,5 (24,4) 75 (66,7; 100) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 77,8 (24,4) 83,3 (58,3; 100) 33,3; 100	28 75,6 (24,6) 83,3 (66,7; 100) 16,7; 100

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 53
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	25 72,7 (28,8) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	28 73,2 (22,8) 66,7 (58,3; 100) 33,3; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	19 73,7 (25) 66,7 (66,7; 100) 16,7; 100	22 66,7 (28,6) 66,7 (50; 100) 16,7; 100
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	13 82,1 (22) 83,3 (66,7; 100) 33,3; 100	11 75,8 (25,1) 66,7 (50; 100) 33,3; 100
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	12 84,7 (24,1) 100 (66,7; 100) 33,3; 100	6 83,3 (33,3) 100 (83,3; 100) 16,7; 100
Woche 60		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	6 86,1 (22,2) 100 (66,7; 100) 50; 100	3 50 (16,7) 50 (33,3; 66,7) 33,3; 66,7

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-211: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-161 und Abbildung 4-211 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben unter Schwankungen auch im Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer großen Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

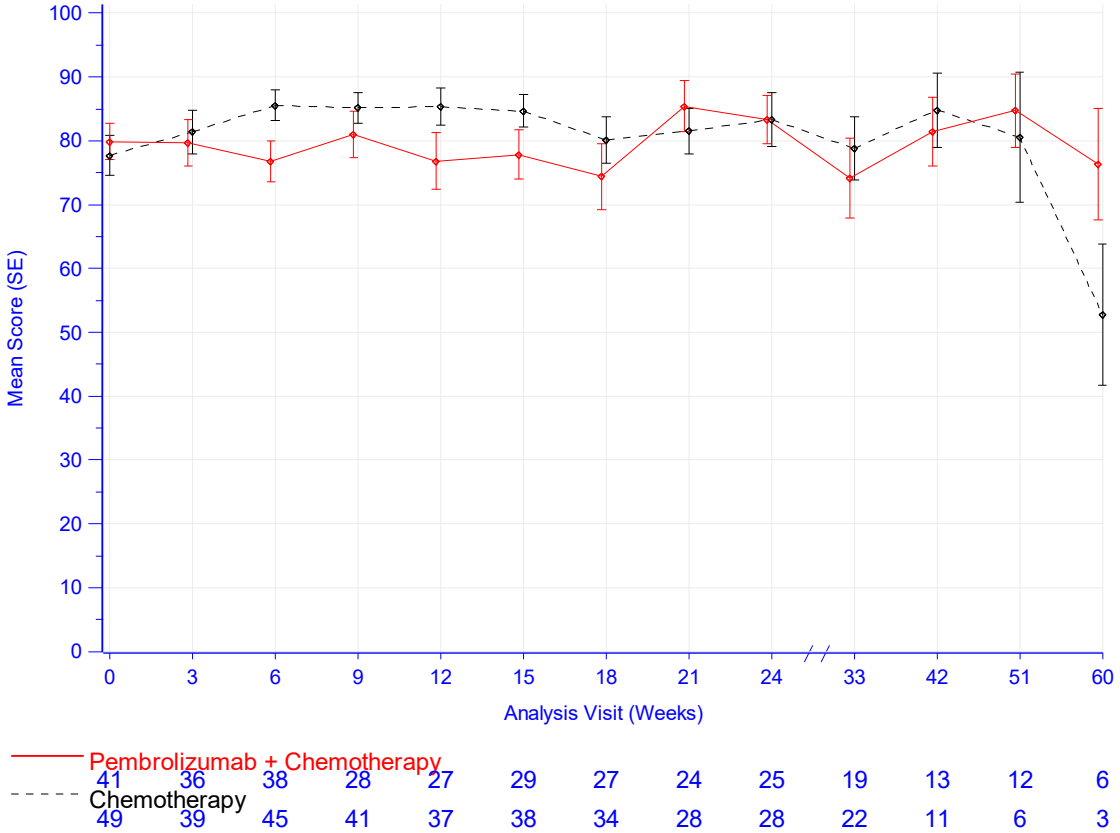
EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4-162: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 53
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	41 79,9 (18,2) 83,3 (66,7; 100) 33,3; 100	49 77,7 (22,2) 83,3 (66,7; 91,7) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	36 79,6 (21,9) 83,3 (66,7; 100) 16,7; 100	39 81,4 (21,4) 91,7 (75; 100) 25; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	38 76,8 (19,7) 79,2 (66,7; 91,7) 33,3; 100	45 85,6 (16,1) 91,7 (75; 100) 41,7; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 81 (19,4) 87,5 (66,7; 100) 33,3; 100	41 85,2 (15,8) 91,7 (75; 100) 41,7; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 76,9 (23,4) 83,3 (66,7; 100) 16,7; 100	37 85,4 (17,4) 91,7 (83,3; 100) 33,3; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	29 77,9 (20,7) 75 (66,7; 100) 16,7; 100	38 84,6 (15,7) 91,7 (75; 100) 25; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 74,4 (26,8) 75 (66,7; 100) 0; 100	34 80,1 (21,4) 83,3 (75; 100) 8,3; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 85,4 (19,5) 95,8 (75; 100) 25; 100	28 81,5 (19) 87,5 (66,7; 100) 33,3; 100

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 53
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	25 83,3 (18,9) 83,3 (75; 100) 41,7; 100	28 83,3 (22) 91,7 (75; 100) 16,7; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	19 74,1 (27,3) 83,3 (58,3; 100) 16,7; 100	22 78,8 (23,2) 83,3 (58,3; 100) 25; 100
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	13 81,4 (19,3) 83,3 (75; 91,7) 33,3; 100	11 84,8 (19,3) 91,7 (58,3; 100) 50; 100
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	12 84,7 (20) 91,7 (79,2; 100) 41,7; 100	6 80,6 (25,1) 87,5 (75; 100) 33,3; 100
Woche 60		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	6 76,4 (21,4) 75 (58,3; 100) 50; 100	3 52,8 (19,2) 41,7 (41,7; 75) 41,7; 75

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-212: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-162 und Abbildung 4-212 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben unter leichten Schwankungen über den Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer großen Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

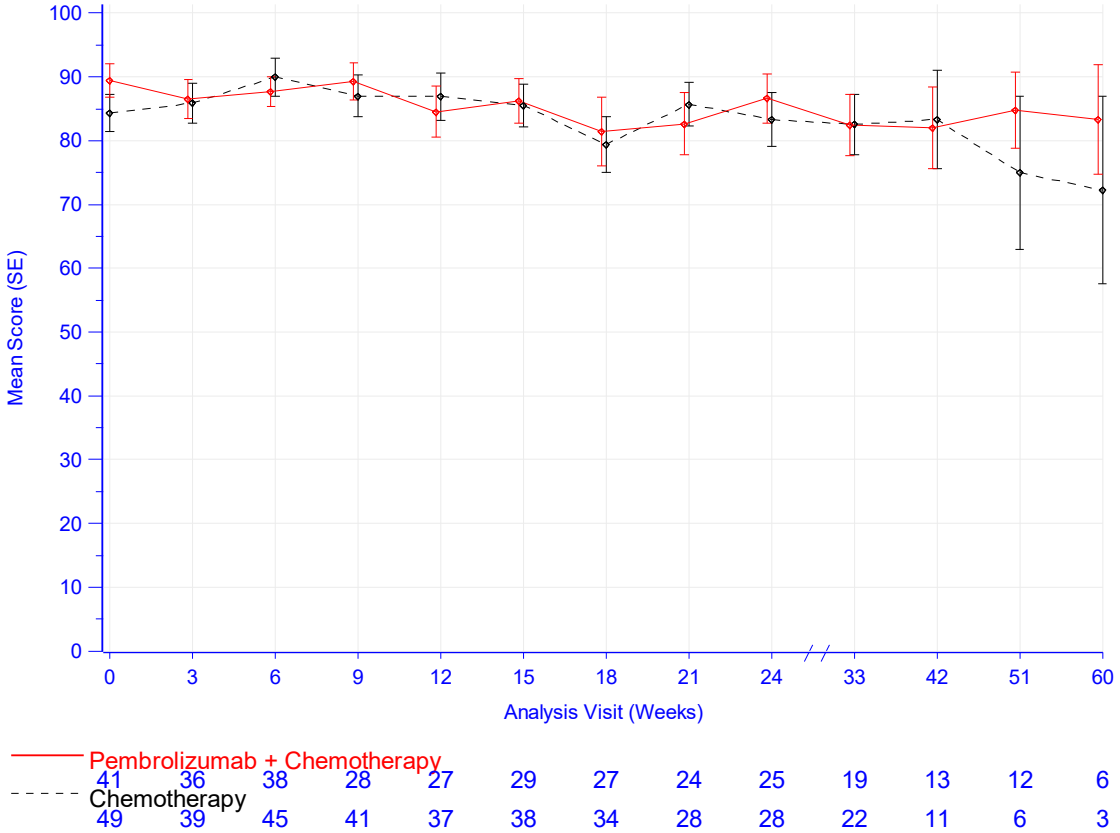
EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Tabelle 4-163: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 53
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	41 89,4 (17) 100 (83,3; 100) 50; 100	49 84,4 (20,2) 83,3 (83,3; 100) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	36 86,6 (18,2) 100 (75; 100) 33,3; 100	39 85,9 (19,7) 100 (83,3; 100) 33,3; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	38 87,7 (14,3) 91,7 (83,3; 100) 50; 100	45 90 (19,9) 100 (83,3; 100) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 89,3 (15,2) 100 (83,3; 100) 50; 100	41 87 (20,9) 100 (83,3; 100) 16,7; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 84,6 (20,6) 100 (66,7; 100) 33,3; 100	37 86,9 (22,6) 100 (83,3; 100) 16,7; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	29 86,2 (18,9) 100 (83,3; 100) 16,7; 100	38 85,5 (20,9) 100 (83,3; 100) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 81,5 (27,9) 100 (83,3; 100) 0; 100	34 79,4 (25,6) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 82,6 (23,8) 100 (66,7; 100) 16,7; 100	28 85,7 (18) 100 (66,7; 100) 50; 100

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 53
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	25 86,7 (19,2) 100 (66,7; 100) 33,3; 100	28 83,3 (22,2) 100 (66,7; 100) 33,3; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	19 82,5 (21,1) 83,3 (66,7; 100) 33,3; 100	22 82,6 (22,1) 91,7 (66,7; 100) 16,7; 100
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	13 82,1 (23) 100 (66,7; 100) 33,3; 100	11 83,3 (25,8) 100 (66,7; 100) 16,7; 100
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	12 84,7 (20,7) 100 (66,7; 100) 50; 100	6 75 (29,3) 83,3 (83,3; 83,3) 16,7; 100
Woche 60		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	6 83,3 (21,1) 91,7 (66,7; 100) 50; 100	3 72,2 (25,5) 66,7 (50; 100) 50; 100

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-213: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-163 und Abbildung 4-213 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

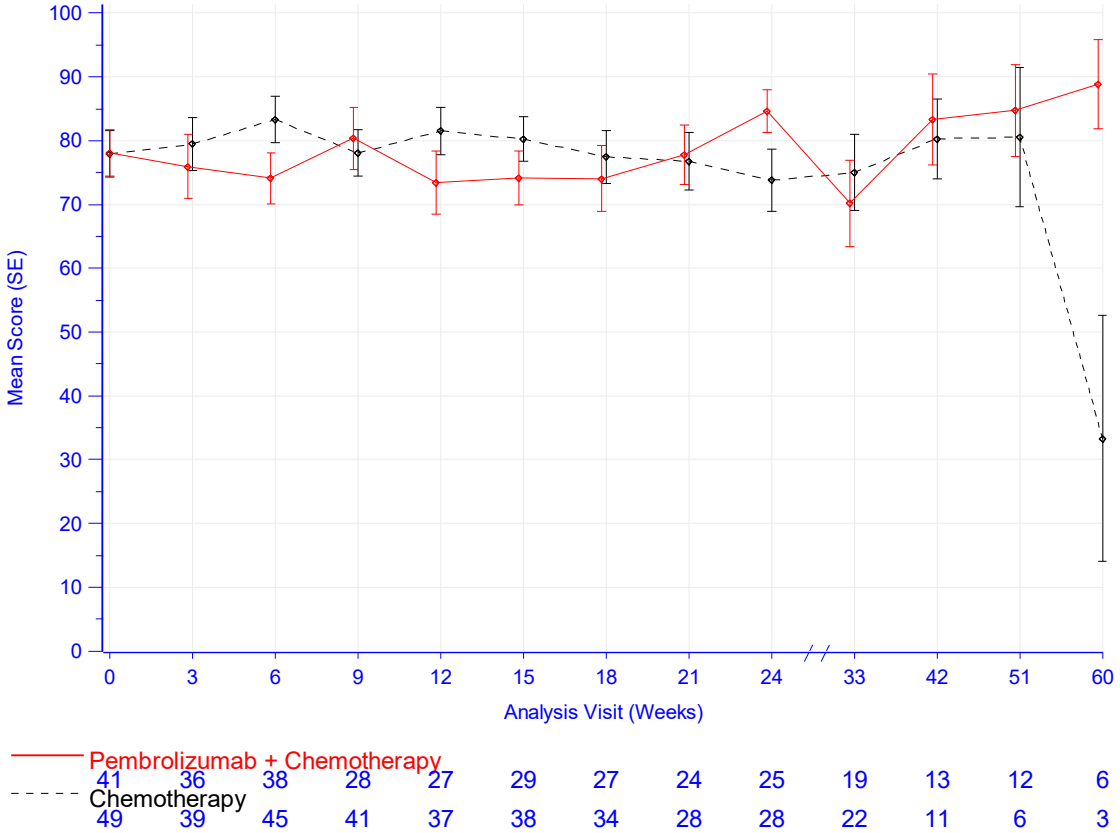
EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Tabelle 4-164: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	**Studie: KEYNOTE 590[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 53
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	41 78 (23,4) 83,3 (66,7; 100) 33,3; 100	49 77,9 (25,5) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	36 75,9 (30,2) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	39 79,5 (25,8) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	38 74,1 (24,7) 66,7 (66,7; 100) 0; 100	45 83,3 (24,6) 100 (66,7; 100) 0; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 80,4 (25,7) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	41 78 (23,4) 83,3 (66,7; 100) 16,7; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 73,5 (25,8) 66,7 (66,7; 100) 0; 100	37 81,5 (22,8) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	29 74,1 (22,5) 66,7 (66,7; 100) 16,7; 100	38 80,3 (21,9) 83,3 (66,7; 100) 16,7; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 74,1 (26,7) 83,3 (50; 100) 0; 100	34 77,5 (23,9) 83,3 (66,7; 100) 33,3; 100
Woche 21		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 77,8 (22,9) 83,3 (66,7; 100) 16,7; 100	28 76,8 (23,7) 83,3 (50; 100) 33,3; 100

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 590[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 42	**Chemotherapie[b]** N[c]= 53
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	25 84,7 (16,6) 83,3 (66,7; 100) 50; 100	28 73,8 (25,8) 66,7 (66,7; 100) 0; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	19 70,2 (29,7) 66,7 (50; 100) 0; 100	22 75 (28,1) 83,3 (50; 100) 0; 100
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	13 83,3 (25,5) 100 (66,7; 100) 33,3; 100	11 80,3 (20,8) 83,3 (66,7; 100) 33,3; 100
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	12 84,7 (25,1) 100 (83,3; 100) 33,3; 100	6 80,6 (26,7) 91,7 (66,7; 100) 33,3; 100
Woche 60		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	6 88,9 (17,2) 100 (66,7; 100) 66,7; 100	3 33,3 (33,3) 33,3 (0; 66,7) 0; 66,7

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 02JUL2020

Abbildung 4-214: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom (KEYNOTE 590)

Aus Tabelle 4-164 und Abbildung 4-214 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben unter Schwankungen über den Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau Die Patientenzahl nimmt zum Ende der Datenerhebung ab, was mit einer großen Volatilität einhergeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind zudem auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30

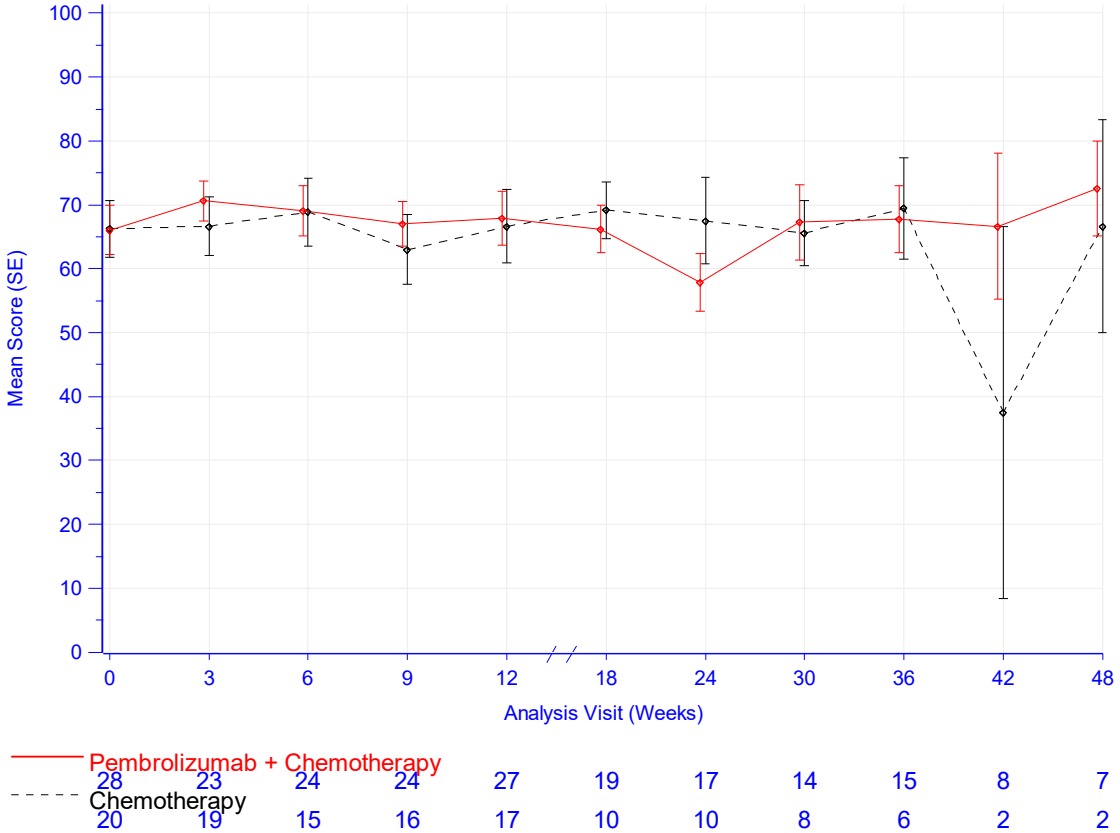
EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus

Tabelle 4-165: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	**Studie: KEYNOTE 062[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 66,1 (20,4) 66,7 (58,3; 75) 8,3; 100	20 66,3 (19,8) 66,7 (50; 83,3) 33,3; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	23 70,7 (15) 75 (58,3; 83,3) 41,7; 100	19 66,7 (19,8) 66,7 (50; 83,3) 33,3; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 69,1 (19,3) 70,8 (58,3; 83,3) 33,3; 100	15 68,9 (20,5) 66,7 (50; 83,3) 33,3; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 67 (17,1) 66,7 (62,5; 83,3) 25; 83,3	16 63 (21,9) 66,7 (50; 70,8) 8,3; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 67,9 (22,3) 66,7 (58,3; 83,3) 8,3; 100	17 66,7 (23,6) 66,7 (41,7; 83,3) 33,3; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	19 66,2 (16,1) 66,7 (66,7; 83,3) 25; 83,3	10 69,2 (14,2) 66,7 (58,3; 75) 50; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	17 57,8 (18,7) 66,7 (50; 66,7) 16,7; 91,7	10 67,5 (21,3) 70,8 (50; 83,3) 25; 100

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Studie: KEYNOTE 062[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Woche 30		
N[d]	14	8
Mittelwert (SD)	67,3 (22,3)	65,6 (14,4)
Median (Q1; Q3)	75 (50; 83,3)	66,7 (58,3; 75)
Min, Max	33,3; 100	41,7; 83,3
Woche 36		
N[d]	15	6
Mittelwert (SD)	67,8 (20,4)	69,4 (19,5)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 83,3)	66,7 (50; 83,3)
Min, Max	16,7; 100	50; 100
Woche 42		
N[d]	8	2
Mittelwert (SD)	66,7 (32,4)	37,5 (41,2)
Median (Q1; Q3)	79,2 (41,7; 87,5)	37,5 (8,3; 66,7)
Min, Max	16,7; 100	8,3; 66,7
Woche 48		
N[d]	7	2
Mittelwert (SD)	72,6 (19,7)	66,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50; 91,7)	66,7 (50; 83,3)
Min, Max	50; 100	50; 83,3

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 26MAR2019

Abbildung 4-215: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Aus Tabelle 4-165 und Abbildung 4-215 ist ersichtlich, dass sich die Werte des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben unter leichten Schwankungen im Studienverlauf auf einem vergleichbaren Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

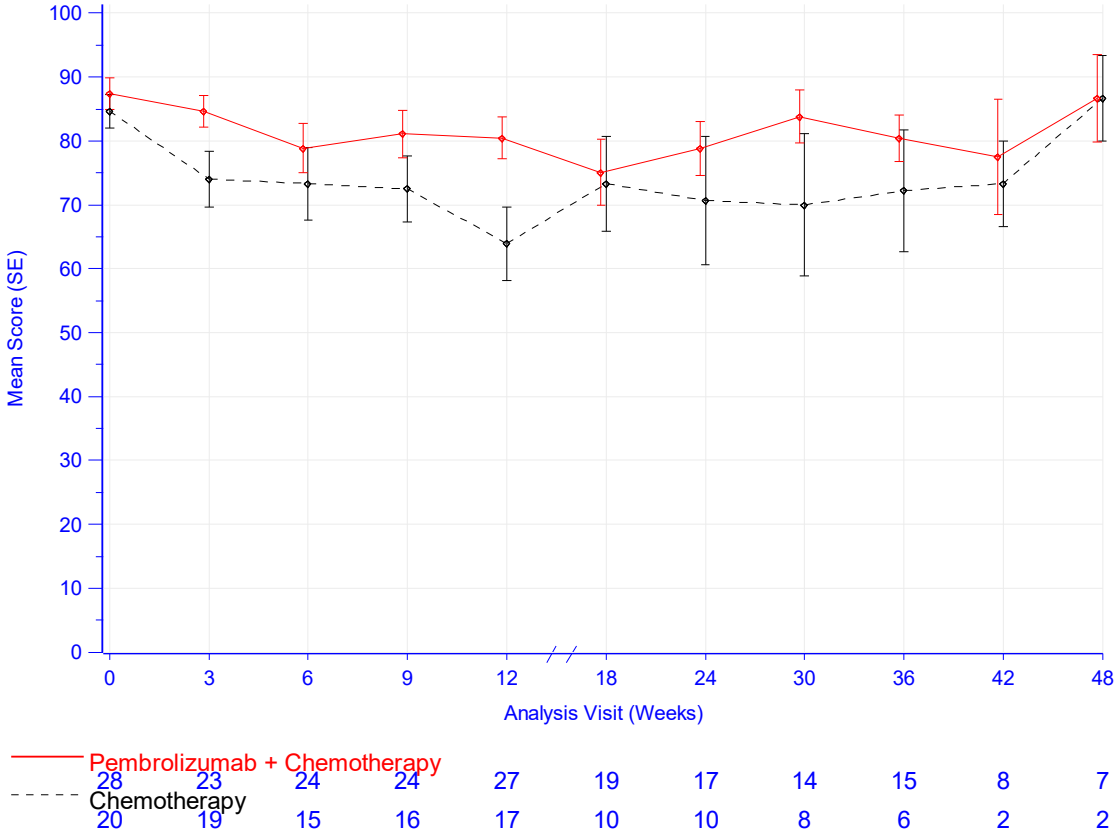
EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Tabelle 4-166: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	**Studie: KEYNOTE 062[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 87,4 (12,9) 86,7 (80; 100) 53,3; 100	20 84,7 (11,7) 83,3 (73,3; 96,7) 66,7; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	23 84,6 (12,1) 86,7 (80; 93,3) 60; 100	19 74 (19,1) 73,3 (60; 93,3) 33,3; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 78,9 (18,8) 86,7 (66,7; 90) 26,7; 100	15 73,3 (22) 73,3 (60; 86,7) 26,7; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 81,1 (18,2) 86,7 (76,7; 93,3) 20; 100	16 72,5 (20,6) 80 (56,7; 86,7) 33,3; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 80,5 (16,8) 86,7 (73,3; 93,3) 33,3; 100	17 63,9 (23,6) 60 (46,7; 86,7) 26,7; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	19 75,1 (22,3) 86,7 (66,7; 86,7) 6,7; 100	10 73,3 (23,5) 80 (53,3; 93,3) 33,3; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	17 78,8 (17,4) 86,7 (73,3; 93,3) 33,3; 100	10 70,7 (31,6) 76,7 (66,7; 93,3) 0; 100
Woche 30		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 83,8 (15,4) 86,7 (80; 93,3) 53,3; 100	8 70 (31,5) 80 (63,3; 86,7) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 062[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Woche 36		
N[d]	15	6
Mittelwert (SD)	80,4 (13,9)	72,2 (23,3)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 93,3)	73,3 (53,3; 93,3)
Min, Max	46,7; 93,3	40; 100
Woche 42		
N[d]	8	2
Mittelwert (SD)	77,5 (25,7)	73,3 (9,4)
Median (Q1; Q3)	86,7 (63,3; 93,3)	73,3 (66,7; 80)
Min, Max	33,3; 100	66,7; 80
Woche 48		
N[d]	7	2
Mittelwert (SD)	86,7 (18,1)	86,7 (9,4)
Median (Q1; Q3)	93,3 (86,7; 93,3)	86,7 (80; 93,3)
Min, Max	46,7; 100	80; 93,3

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 26MAR2019

Abbildung 4-216: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Aus Tabelle 4-166 und Abbildung 4-216 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten, leicht unterscheiden. Die Werte bleiben auf leicht unterschiedlichen Niveaus, wobei Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhalten, leicht höhere Werte erreichen. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

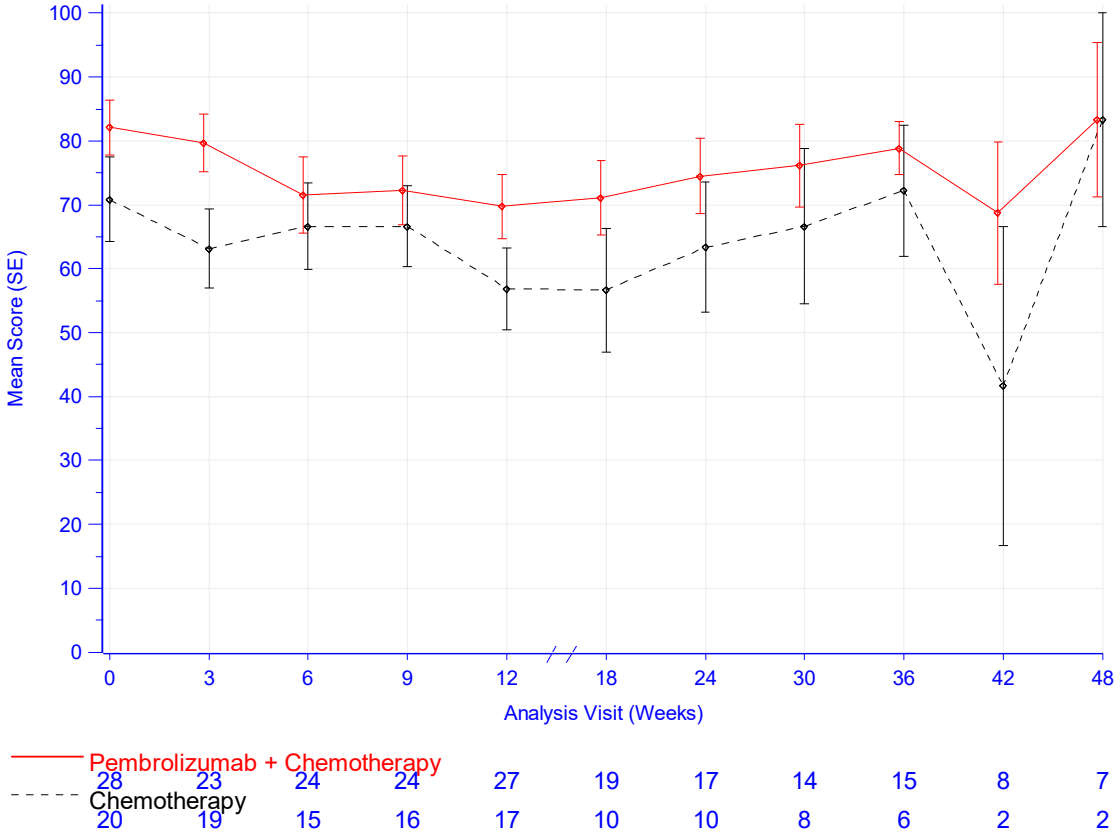
EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Tabelle 4-167: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	**Studie: KEYNOTE 062[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 82,1 (22,6) 91,7 (66,7; 100) 16,7; 100	20 70,8 (29,6) 66,7 (58,3; 100) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	23 79,7 (21,9) 83,3 (66,7; 100) 33,3; 100	19 63,2 (27) 66,7 (50; 83,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 71,5 (29,3) 75 (50; 100) 0; 100	15 66,7 (26) 66,7 (33,3; 100) 33,3; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 72,2 (26,3) 75 (66,7; 83,3) 0; 100	16 66,7 (25,1) 66,7 (58,3; 83,3) 16,7; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 69,8 (26,2) 66,7 (66,7; 100) 0; 100	17 56,9 (26,4) 50 (33,3; 66,7) 16,7; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	19 71,1 (25,4) 66,7 (66,7; 100) 0; 100	10 56,7 (30,6) 50 (33,3; 83,3) 16,7; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	17 74,5 (24,4) 66,7 (66,7; 100) 33,3; 100	10 63,3 (32,2) 66,7 (33,3; 83,3) 0; 100
Woche 30		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 76,2 (24,2) 83,3 (66,7; 100) 33,3; 100	8 66,7 (34,5) 66,7 (50; 100) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 062[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Woche 36		
N[d]	15	6
Mittelwert (SD)	78,9 (16)	72,2 (25,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	66,7 (66,7; 100)
Min, Max	50; 100	33,3; 100
Woche 42		
N[d]	8	2
Mittelwert (SD)	68,8 (31,4)	41,7 (35,4)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50; 100)	41,7 (16,7; 66,7)
Min, Max	16,7; 100	16,7; 66,7
Woche 48		
N[d]	7	2
Mittelwert (SD)	83,3 (31,9)	83,3 (23,6)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	16,7; 100	66,7; 100

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 26MAR2019

Abbildung 4-217: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Aus Tabelle 4-167 und Abbildung 4-217 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten, leicht unterscheiden. Die Werte bleiben auf leicht unterschiedlichen Niveaus, wobei Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhalten, leicht höhere Werte erreichen. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

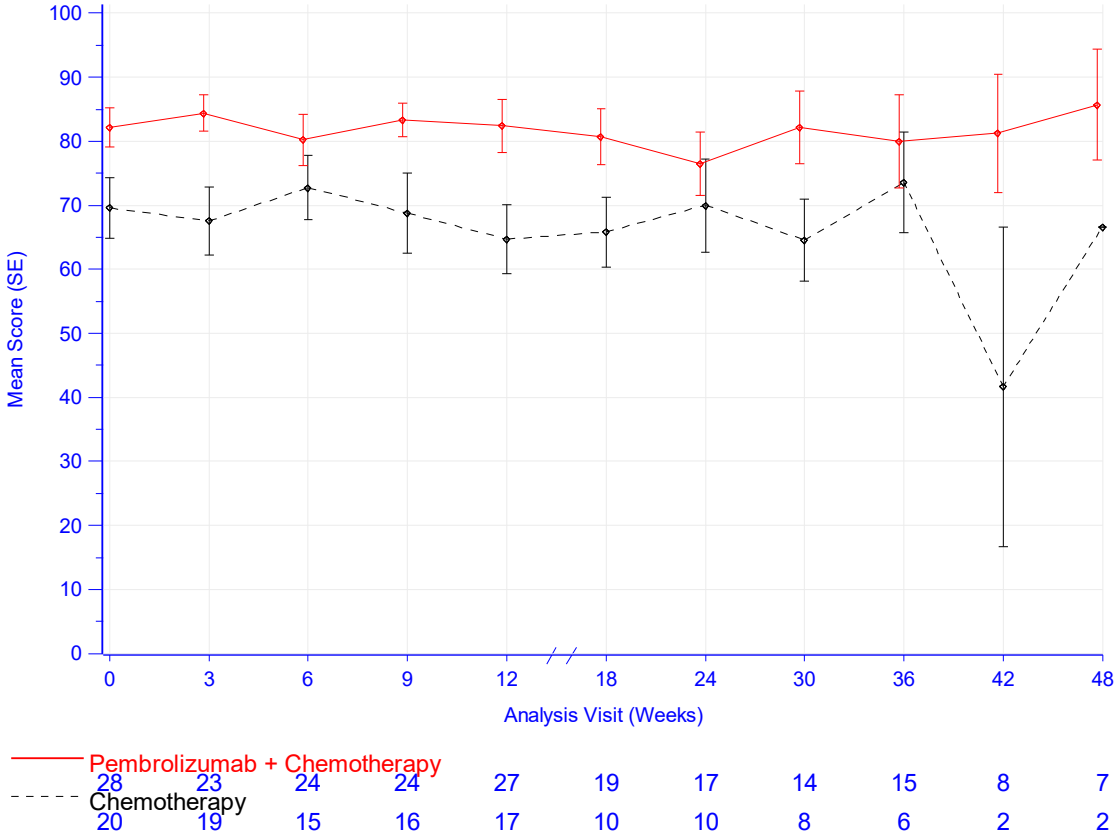
EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4-168: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	**Studie: KEYNOTE 062[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 82,1 (16) 83,3 (66,7; 95,8) 50; 100	20 69,6 (21,2) 75 (66,7; 83,3) 25; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	23 84,4 (13,8) 83,3 (75; 100) 58,3; 100	19 67,5 (23,1) 66,7 (50; 91,7) 25; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 80,2 (19,8) 83,3 (70,8; 95,8) 41,7; 100	15 72,8 (19,5) 66,7 (66,7; 91,7) 41,7; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 83,3 (12,8) 83,3 (75; 91,7) 58,3; 100	16 68,8 (25,2) 66,7 (58,3; 87,5) 0; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 82,4 (21,4) 91,7 (75; 100) 33,3; 100	17 64,7 (22) 66,7 (58,3; 75) 16,7; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	19 80,7 (19,1) 83,3 (75; 91,7) 33,3; 100	10 65,8 (17,3) 66,7 (58,3; 75) 33,3; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	17 76,5 (20,5) 83,3 (66,7; 91,7) 33,3; 100	10 70 (23) 66,7 (50; 91,7) 33,3; 100
Woche 30		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 82,1 (21,1) 91,7 (66,7; 100) 33,3; 100	8 64,6 (18,2) 66,7 (54,2; 66,7) 41,7; 100

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 062[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Woche 36		
N[d]	15	6
Mittelwert (SD)	80 (28,3)	73,6 (19,3)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	75 (66,7; 83,3)
Min, Max	0; 100	41,7; 100
Woche 42		
N[d]	8	2
Mittelwert (SD)	81,3 (26,3)	41,7 (35,4)
Median (Q1; Q3)	100 (54,2; 100)	41,7 (16,7; 66,7)
Min, Max	41,7; 100	16,7; 66,7
Woche 48		
N[d]	7	2
Mittelwert (SD)	85,7 (22,9)	66,7 (0)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	66,7 (66,7; 66,7)
Min, Max	41,7; 100	66,7; 66,7

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 26MAR2019

Abbildung 4-218: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Aus Tabelle 4-168 und Abbildung 4-218 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten, leicht unterscheiden. Die Werte bleiben auf leicht unterschiedlichen Niveaus, wobei Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhalten, leicht höhere Werte erreichen. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

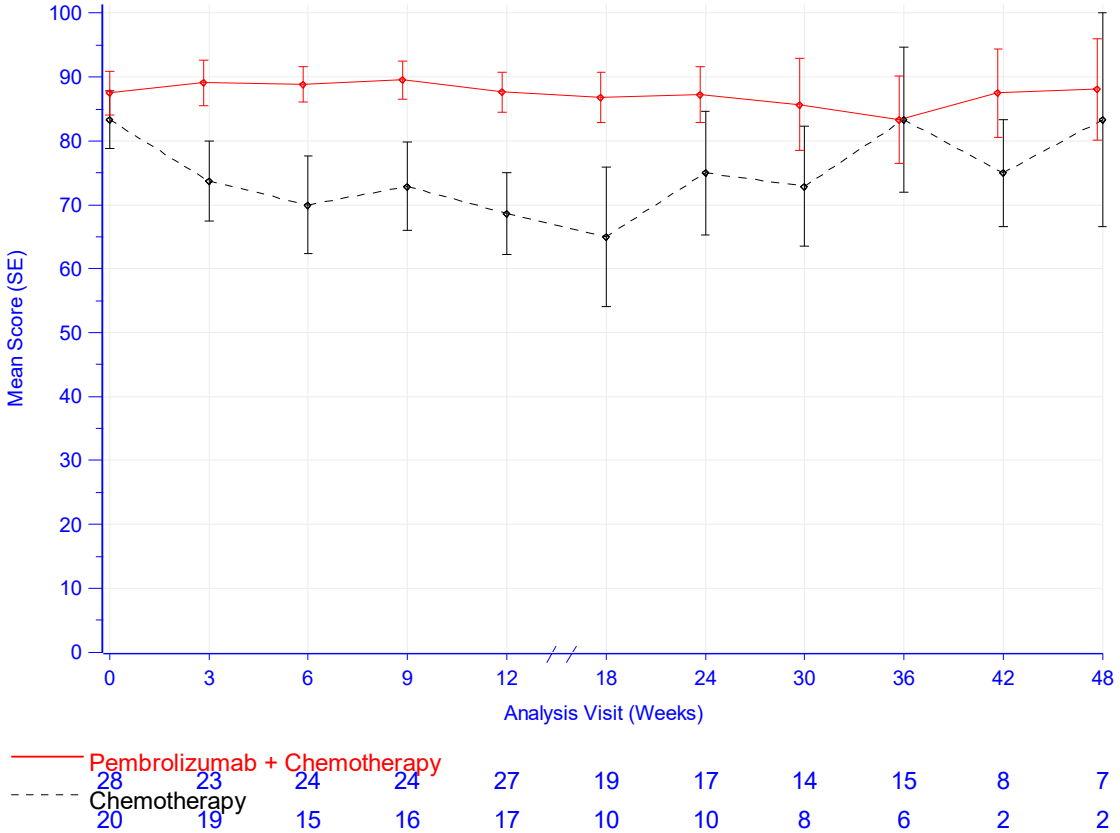
EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Tabelle 4-169: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	**Studie: KEYNOTE 062[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 87,5 (17,9) 100 (83,3; 100) 33,3; 100	20 83,3 (20,2) 91,7 (66,7; 100) 33,3; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	23 89,1 (17,1) 100 (83,3; 100) 33,3; 100	19 73,7 (27,4) 83,3 (50; 100) 16,7; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 88,9 (13,6) 100 (83,3; 100) 66,7; 100	15 70 (29,7) 83,3 (33,3; 100) 16,7; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 89,6 (14,6) 100 (83,3; 100) 50; 100	16 72,9 (27,8) 75 (58,3; 100) 16,7; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 87,7 (16,4) 100 (83,3; 100) 33,3; 100	17 68,6 (26,3) 66,7 (66,7; 83,3) 16,7; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	19 86,8 (17,2) 83,3 (83,3; 100) 33,3; 100	10 65 (34,6) 66,7 (50; 100) 0; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	17 87,3 (18,2) 100 (66,7; 100) 50; 100	10 75 (30,7) 83,3 (66,7; 100) 16,7; 100
Woche 30		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 85,7 (26,8) 100 (83,3; 100) 16,7; 100	8 72,9 (26,6) 75 (50; 100) 33,3; 100

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 062[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Woche 36		
N[d]	15	6
Mittelwert (SD)	83,3 (26,7)	83,3 (27,9)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	16,7; 100	33,3; 100
Woche 42		
N[d]	8	2
Mittelwert (SD)	87,5 (19,4)	75 (11,8)
Median (Q1; Q3)	100 (75; 100)	75 (66,7; 83,3)
Min, Max	50; 100	66,7; 83,3
Woche 48		
N[d]	7	2
Mittelwert (SD)	88,1 (20,9)	83,3 (23,6)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	50; 100	66,7; 100

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 26MAR2019

Abbildung 4-219: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Aus Tabelle 4-169 und Abbildung 4-219 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten, leicht unterscheiden. Die Werte bleiben im Interventionsarm auf einem vergleichbar hohen Niveau, während im Kontrollarm leichte Schwankungen zu beobachten sind. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

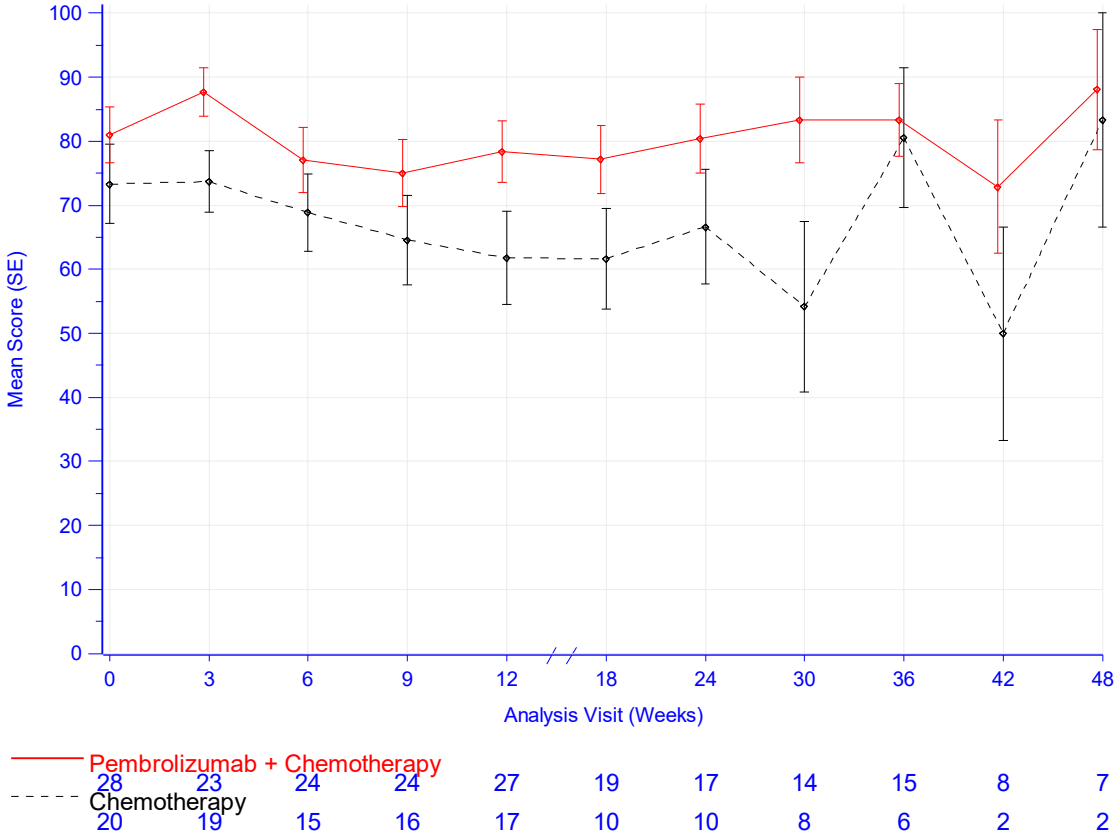
EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Tabelle 4-170: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	**Studie: KEYNOTE 062[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	28 81 (23) 83,3 (66,7; 100) 16,7; 100	20 73,3 (27,8) 66,7 (50; 100) 16,7; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	23 87,7 (18,3) 100 (83,3; 100) 50; 100	19 73,7 (21) 66,7 (50; 100) 33,3; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 77,1 (25) 83,3 (66,7; 100) 16,7; 100	15 68,9 (23,5) 66,7 (50; 83,3) 33,3; 100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	24 75 (25,5) 83,3 (66,7; 100) 16,7; 100	16 64,6 (27,8) 66,7 (41,7; 83,3) 16,7; 100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 78,4 (24,8) 83,3 (66,7; 100) 16,7; 100	17 61,8 (29,9) 66,7 (33,3; 83,3) 0; 100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	19 77,2 (23) 83,3 (66,7; 100) 16,7; 100	10 61,7 (24,9) 66,7 (50; 83,3) 16,7; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	17 80,4 (22,2) 83,3 (66,7; 100) 33,3; 100	10 66,7 (28,3) 75 (50; 83,3) 16,7; 100
Woche 30		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 83,3 (25,3) 100 (66,7; 100) 16,7; 100	8 54,2 (37,5) 50 (25; 91,7) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 062[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 30	**Chemotherapie[b]** N[c]= 20
Woche 36		
N[d]	15	6
Mittelwert (SD)	83,3 (21,8)	80,6 (26,7)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	91,7 (66,7; 100)
Min, Max	33,3; 100	33,3; 100
Woche 42		
N[d]	8	2
Mittelwert (SD)	72,9 (29,5)	50 (23,6)
Median (Q1; Q3)	75 (58,3; 100)	50 (33,3; 66,7)
Min, Max	16,7; 100	33,3; 66,7
Woche 48		
N[d]	7	2
Mittelwert (SD)	88,1 (24,9)	83,3 (23,6)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	33,3; 100	66,7; 100

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Database Cutoff Date: 26MAR2019

Abbildung 4-220: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Aus Tabelle 4-170 und Abbildung 4-220 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhielten, leicht unterscheiden. Die Werte beider Behandlungsarme zeigen Schwankungen über den Studienverlauf, wobei im Interventionsarm höhere Werte zu beobachten sind. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Auf eine Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen wird verzichtet, da in der vorliegenden Nutzenbewertung zwar mehrere relevante Studien vorliegen, diese aber aufgrund heterogener Patientenkollektive nicht im Rahmen einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1.

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 4-171: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 590	Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse <u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses. Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht – unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel. <u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist definiert, als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation, bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschtes Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt: • Es ist tödlich • Es ist lebensbedrohlich • Es führt zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts • Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung • Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich • Es ist aus einem anderen Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis <u>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.03).

Studie	Operationalisierung
	Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses. Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (02. Juli 2020) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 23) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung', ‚Progression einer bösartigen Neubildung' und ‚Progression einer Erkrankung' wurden ausgeschlossen.
KEYNOTE 062	Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse Unerwünschte Ereignisse gesamt Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses. Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht – unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 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

Studie	Operationalisierung
	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.03). Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses. Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (26 März 2019) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10 und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 21.2) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.
APaT: All-Patients-as-Treated; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

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

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

Tabelle 4-172: 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 590						
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 062						
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
APaT: All-Patients-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 in den Studien KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062 innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtrate ist somit in beiden Studien als niedrig anzusehen.

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

Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-173: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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 [95 %-CI][e]**	**p-Wert[e,f]**
Unerwünschte Ereignisse	185	185 (100,0)	0,4 [0,3; 0,4]	193	192 (99,5)	0,4 [0,4; 0,6]	1,28 [1,04; 1,57]	0,018
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	185	106 (57,3)	27,1 [16,3; 45,9]	193	109 (56,5)	28,0 [19,1; 46,4]	0,97 [0,74; 1,26]	0,801
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	185	163 (88,1)	4,4 [3,1; 6,3]	193	163 (84,5)	6,1 [3,9; 8,7]	1,05 [0,84; 1,31]	0,658
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	185	46 (24,9)	Nicht erreicht [-; -]	193	40 (20,7)	Nicht erreicht [71,3; -]	1,15 [0,75; 1,75]	0,531

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Unerwünschte Ereignisse gesamt

In der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,28 [1,04; 1,57]; p = 0,018) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag sowohl bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU behandelt wurden, als auch bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhalten haben, bei 0,4 Wochen (Tabelle 4-173; Abbildung 4-221). Eine so kurze mediane Zeit bis zum Ereignis relativiert jedoch den signifikanten Unterschied der Behandlungsarme und stellt die tatsächliche klinische Relevanz für den Patienten infrage.

Die Darstellung der Unerwünschten Ereignisse gesamt erfolgt ergänzend und wird nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

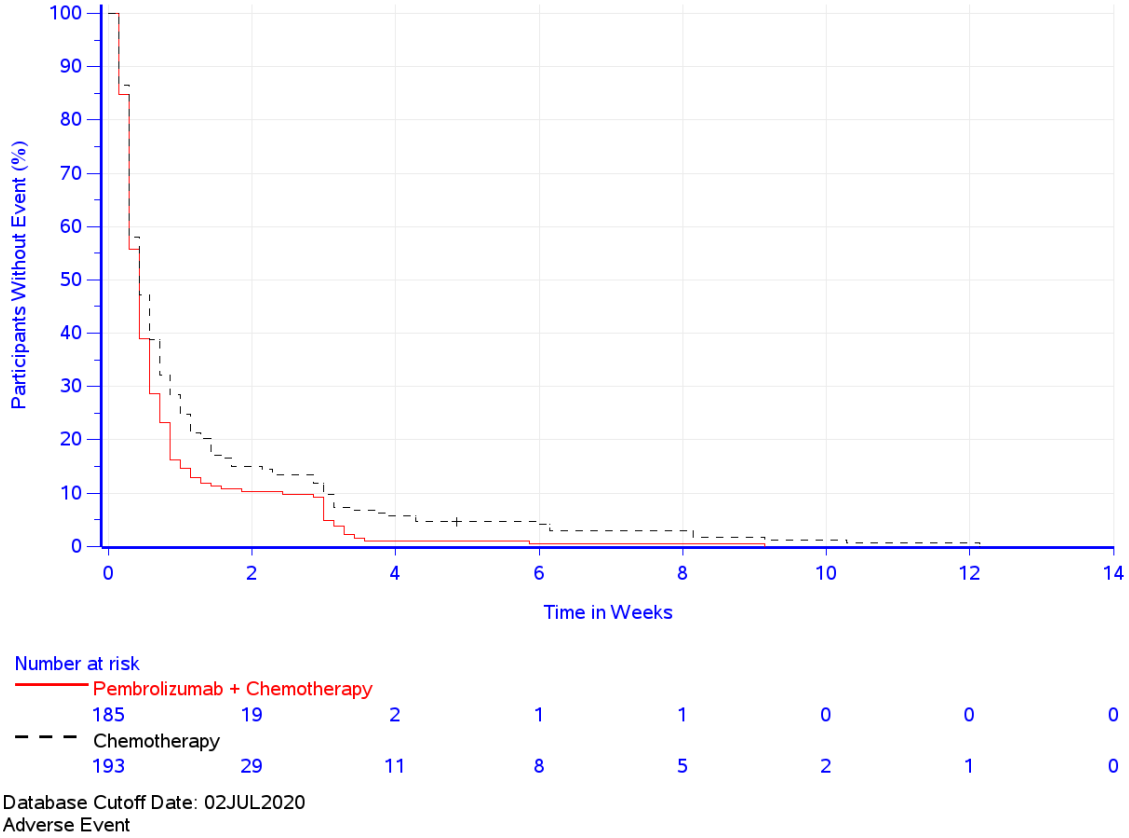


Abbildung 4-221: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,97 [0,74; 1,26]; p = 0,801) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU und Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU behandelt wurden, bei 27,1 Wochen und bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhalten haben, bei 28,0 Wochen (Tabelle 4-173; Abbildung 4-222).

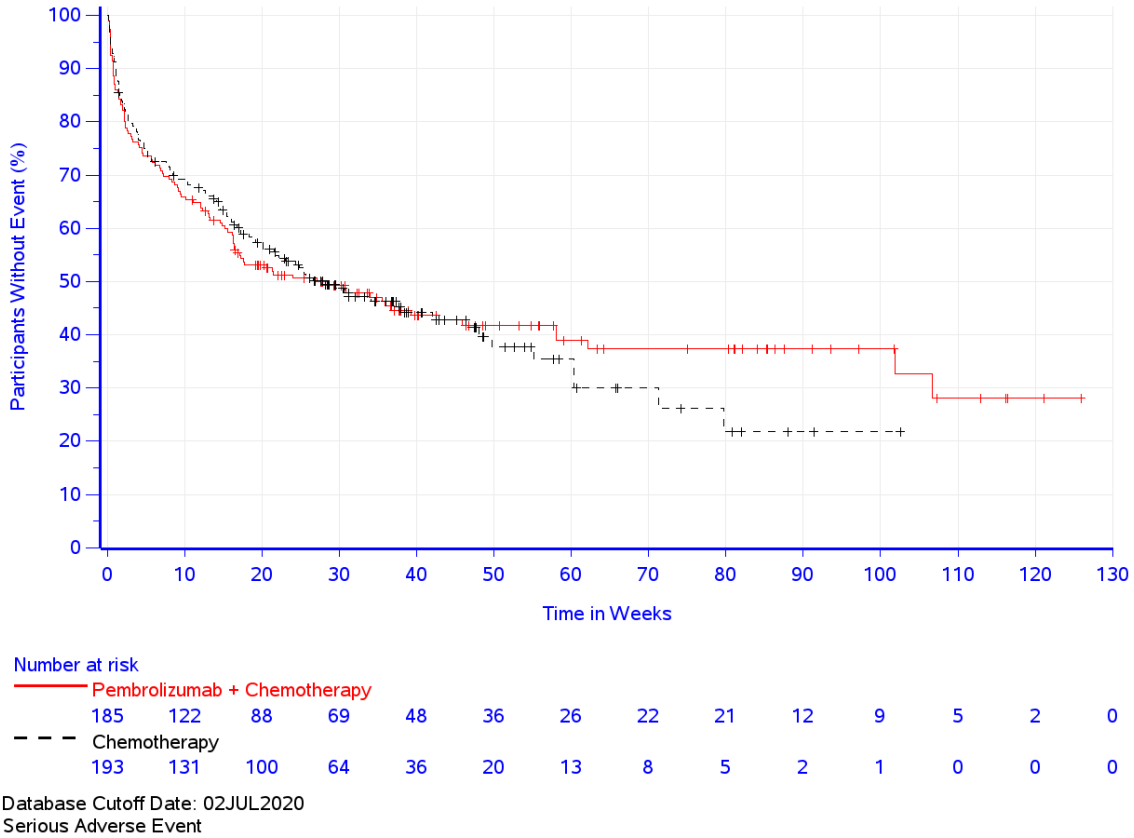


Abbildung 4-222: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

In der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,05 [0,84; 1,31]; p = 0,658) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU und Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU behandelt wurden, bei 4,4 Wochen und bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhalten haben, bei 6,1 Wochen (Tabelle 4-173; Abbildung 4-223)

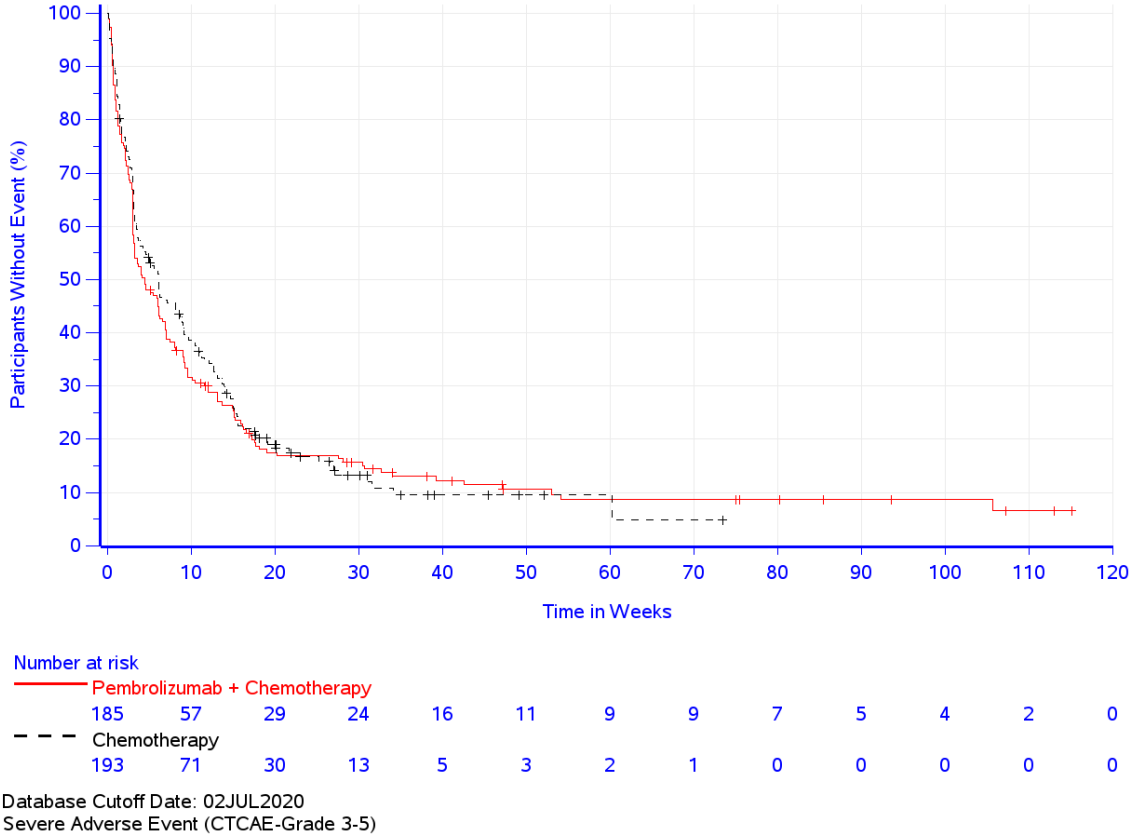


Abbildung 4-223: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

In der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,15 [0,75; 1,75]; p = 0,531) zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde sowohl bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU behandelt wurden, als auch bei Patienten, die mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU behandelt wurden, nicht erreicht (Tabelle 4-173; Abbildung 4-224).

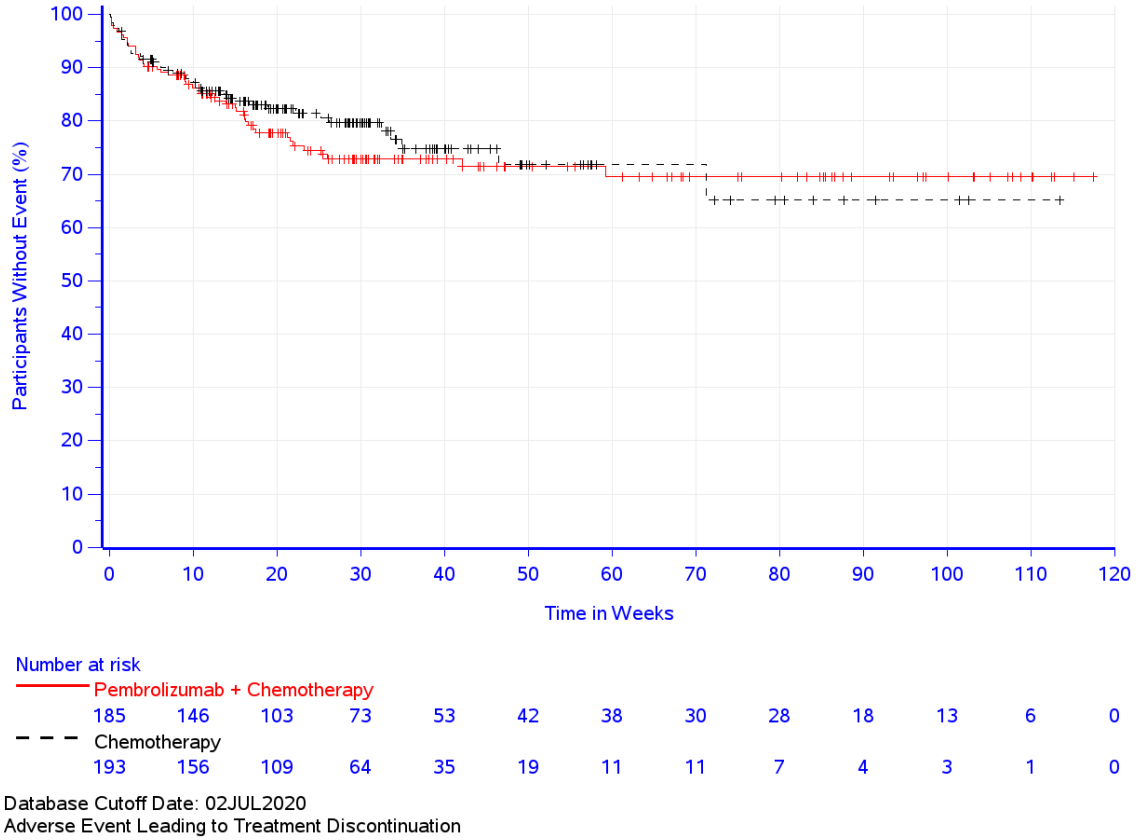


Abbildung 4-224: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-174: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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 [95 %-CI][e]**	**p-Wert[e,f]**
Unerwünschte Ereignisse	143	143 (100,0)	0,4 [0,3; 0,4]	140	140 (100,0)	0,4 [0,4; 0,6]	1,28 [1,01; 1,62]	0,042
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	143	78 (54,5)	35,6 [16,4; 62,1]	140	79 (56,4)	25,7 [16,7; 48,0]	0,87 [0,64; 1,20]	0,405
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	143	126 (88,1)	4,4 [3,1; 6,3]	140	119 (85,0)	5,0 [3,3; 8,9]	1,01 [0,78; 1,30]	0,952
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	143	36 (25,2)	Nicht erreicht [-; -]	140	37 (26,4)	Nicht erreicht [46,4; -]	0,88 [0,55; 1,39]	0,571

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Für Patienten mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,28 [1,01; 1,62]; p = 0,042) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag in beiden Behandlungsarmen bei 0,4 Wochen (Tabelle 4-174; Abbildung 4-225). Eine so kurze mediane Zeit bis zum Ereignis relativiert jedoch den signifikanten Unterschied der Behandlungsarme und stellt die tatsächliche klinische Relevanz für den Patienten infrage.

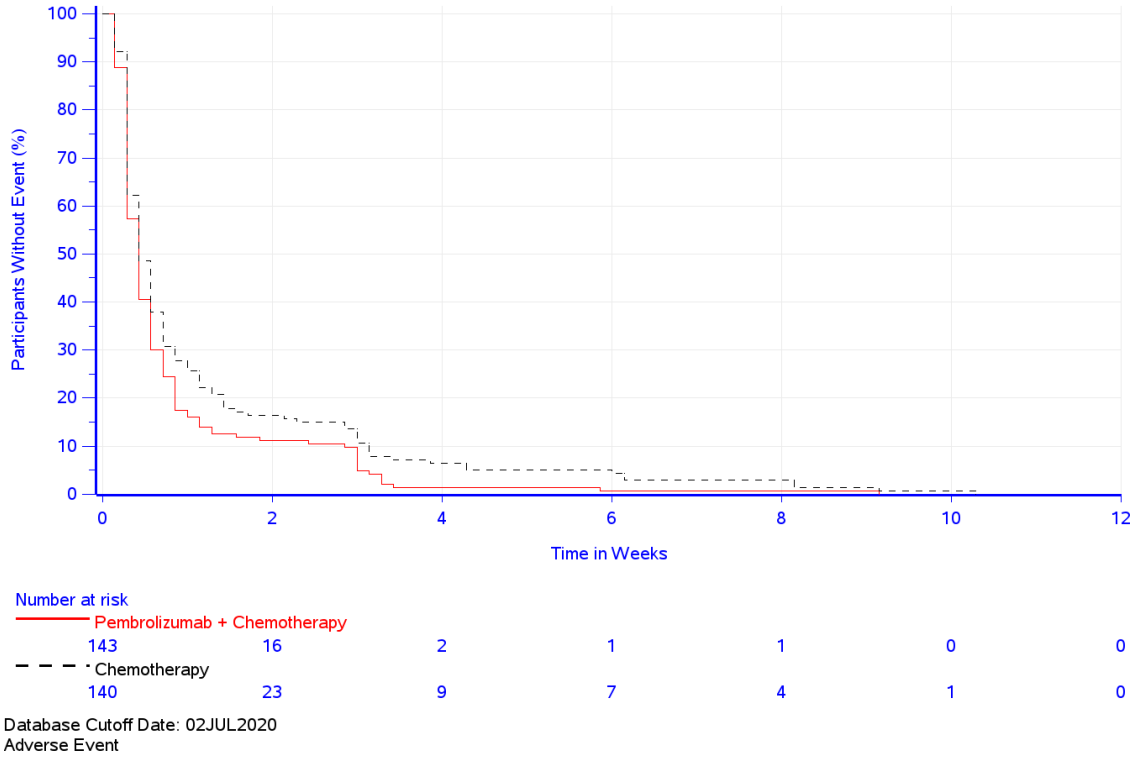


Abbildung 4-225: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für Patienten mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU und Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (HR [95 %-KI]: 0,87 [0,64; 1,20]; p = 0,405). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU behandelt wurden, bei 35,6 Wochen und bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhalten haben, bei 25,7 Wochen (Tabelle 4-174; Abbildung 4-226).

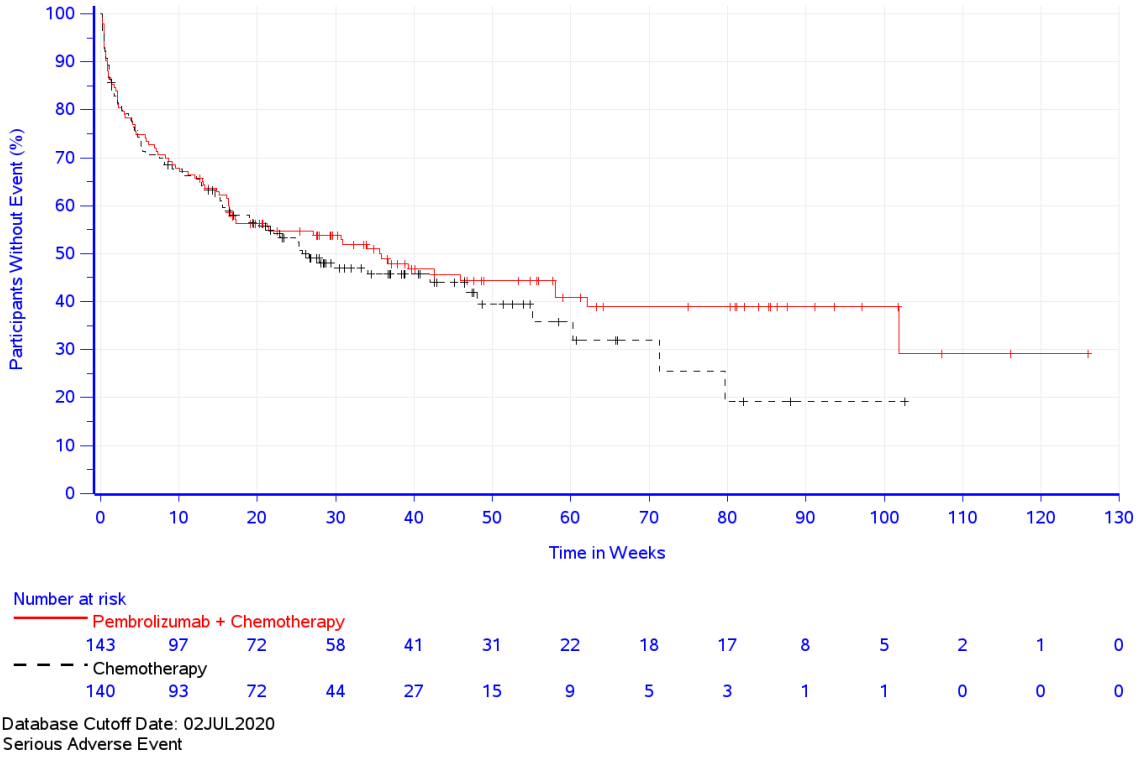


Abbildung 4-226: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Für Patienten mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,01 [0,78; 1,30]; p = 0,952) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU und Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU behandelt wurden, bei 4,4 Wochen und bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhalten haben, bei 5,0 Wochen (Tabelle 4-174; Abbildung 4-227)

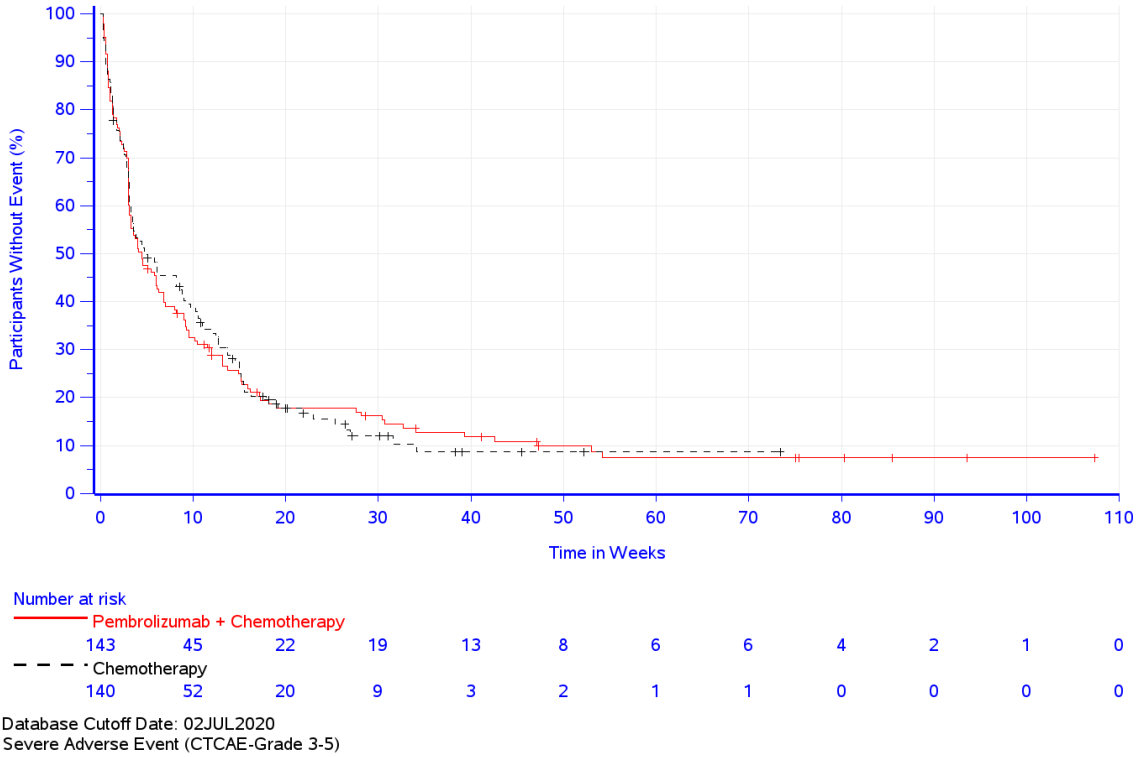


Abbildung 4-227: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Für Patienten mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,55; 1,39]; p = 0,571) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU und Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde sowohl bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU, als auch Patienten die mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU behandelt wurden, nicht erreicht (Tabelle 4-174; Abbildung 4-228).

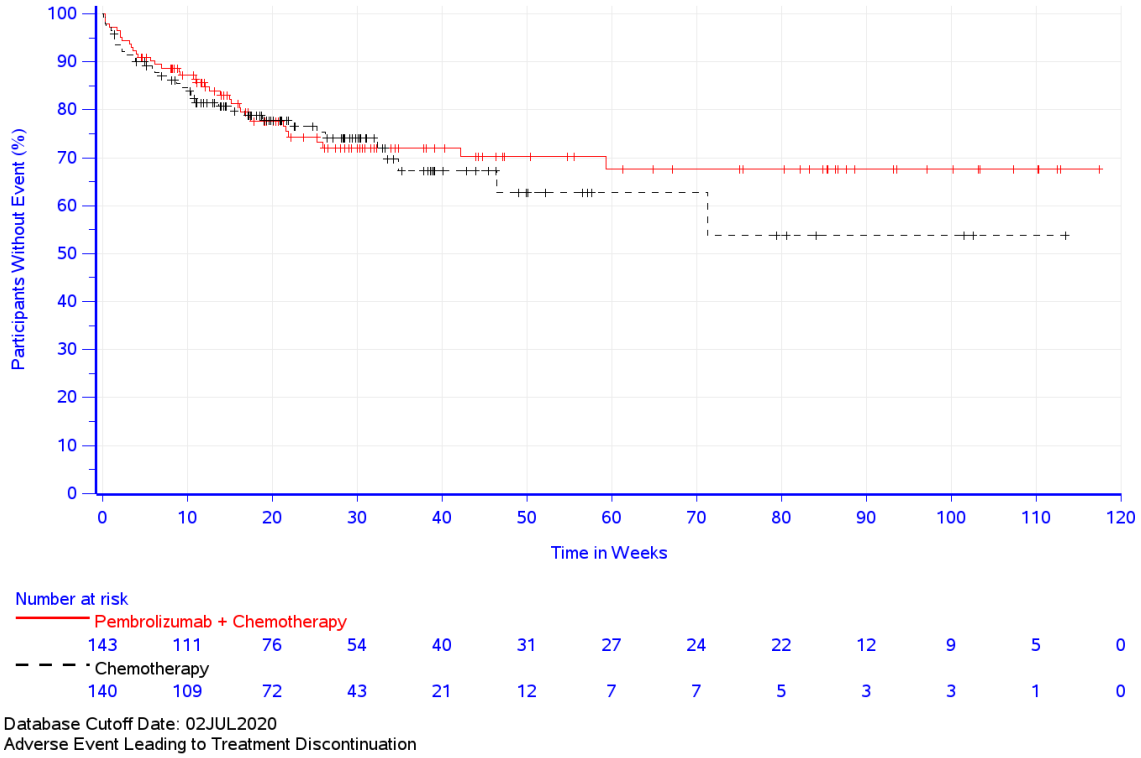


Abbildung 4-228: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-175: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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 [95 %-CI][e]**	**p-Wert[e,f]**
Unerwünschte Ereignisse	42	42 (100,0)	0,4 [0,3; 0,4]	53	52 (98,1)	0,3 [0,3; 0,7]	1,33 [0,88; 2,02]	0,174
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	42	28 (66,7)	15,6 [8,0; 27,9]	53	30 (56,6)	31,1 [17,1; 60,3]	1,34 [0,80; 2,26]	0,266
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	42	37 (88,1)	4,7 [2,4; 7,4]	53	44 (83,0)	6,3 [3,9; 11,6]	1,14 [0,73; 1,77]	0,567
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	42	10 (23,8)	Nicht erreicht [-; -]	53	3 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	4,35 [1,20; 15,82]	0,025

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Für Patienten mit Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,33 [0,88; 2,02]; p = 0,174) zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU behandelt wurden, bei 0,4 Wochen und bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhalten haben, bei 0,3 Wochen (Tabelle 4-175; Abbildung 4-229).

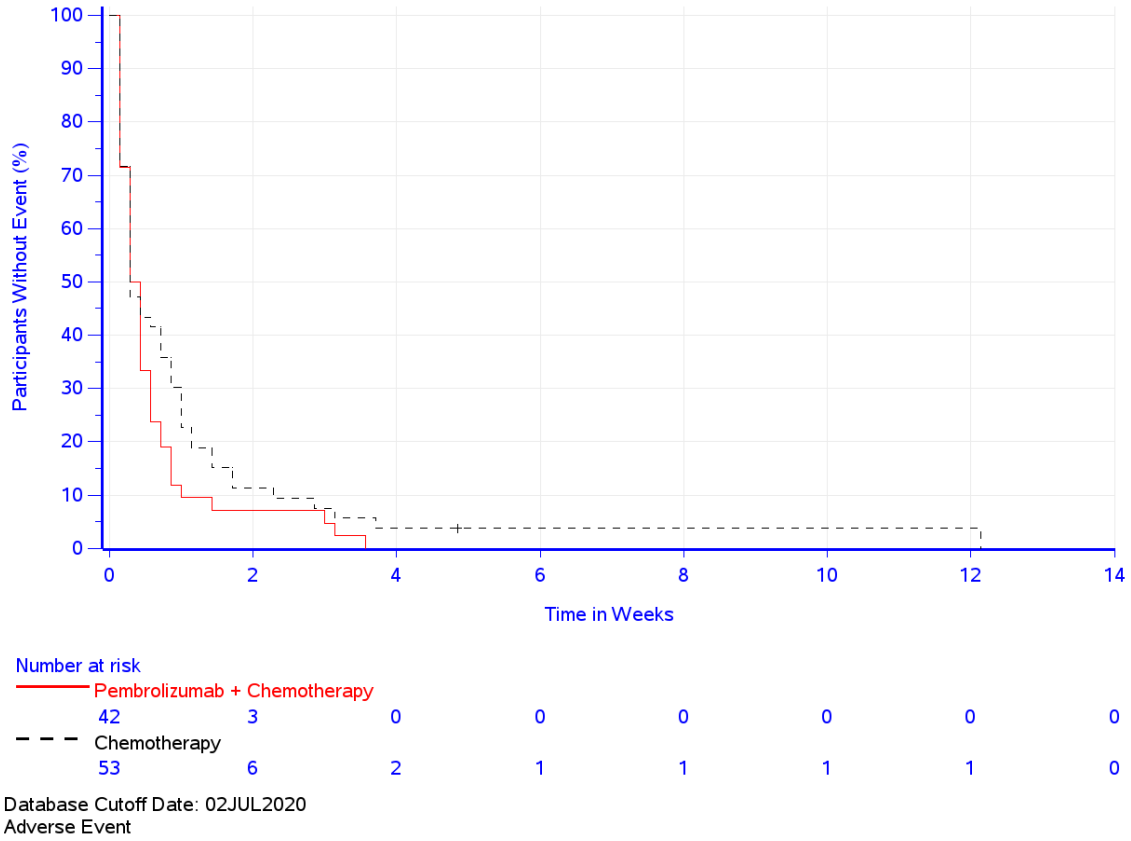


Abbildung 4-229: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für Patienten mit Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,34 [0,80; 2,26]; p = 0,266) zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU behandelt wurden, bei 15,6 Wochen und bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhalten haben, bei 31,1 Wochen (Tabelle 4-175; Abbildung 4-230).

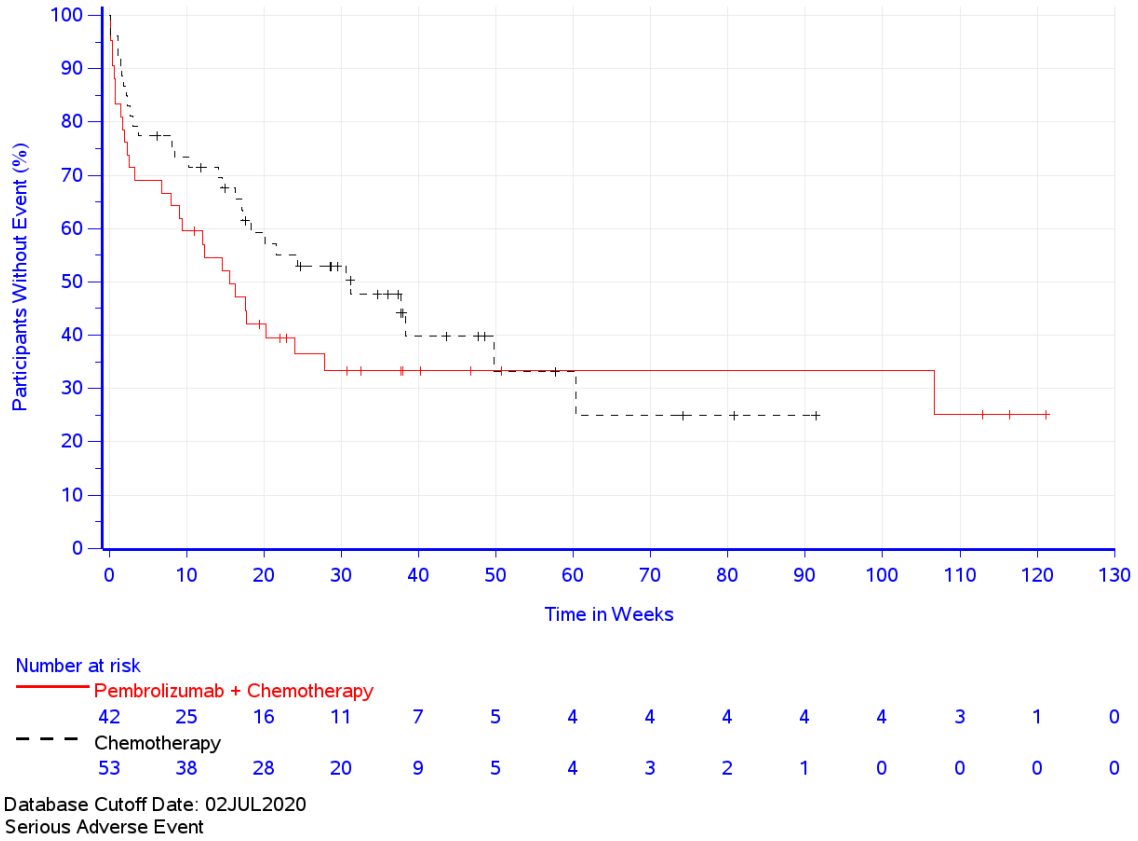


Abbildung 4-230: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Für Patienten mit Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,14 [0,73; 1,77]; p = 0,567) zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU behandelt wurden, bei 4,7 Wochen und bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhalten haben, bei 6,3 Wochen (Tabelle 4-175; Abbildung 4-231)

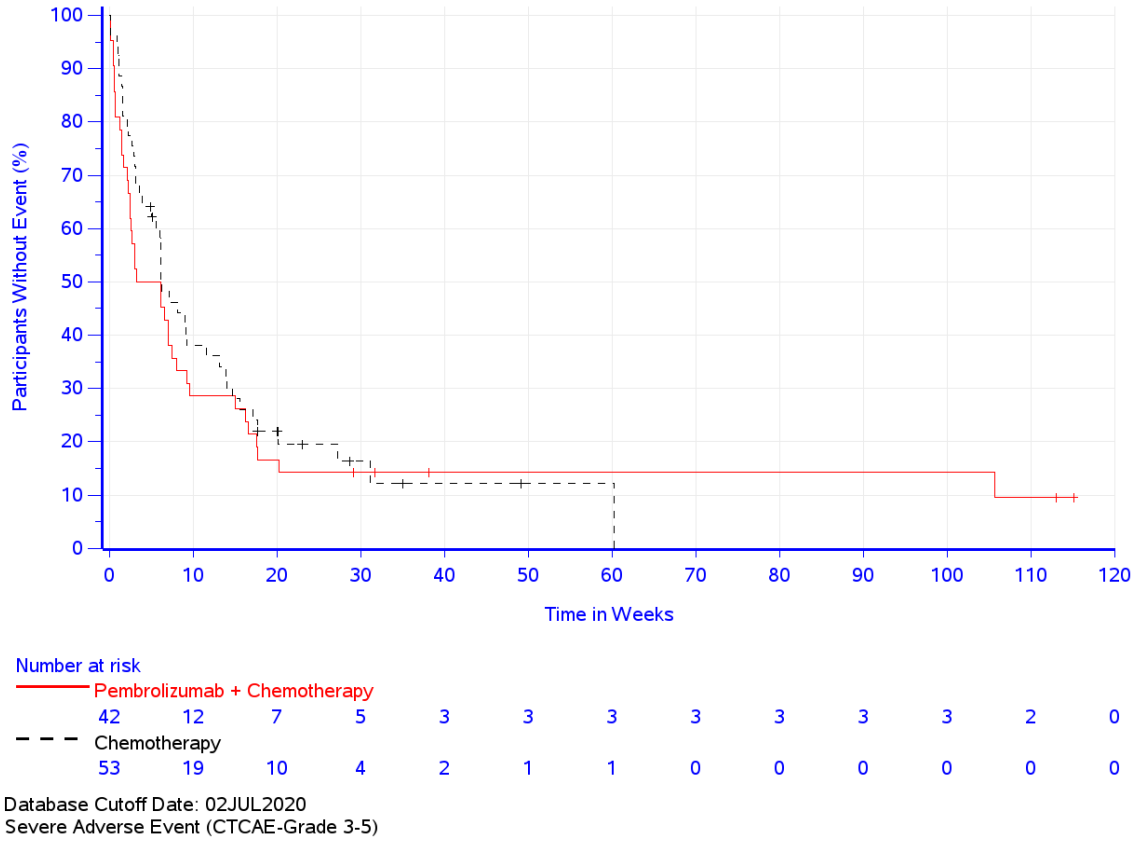


Abbildung 4-231: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Für Patienten mit Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 4,35 [1,20; 15,82]; p = 0,025) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU verglichen mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde sowohl bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU, als auch Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU behandelt wurden, nicht erreicht (Tabelle 4-175; Abbildung 4-232).

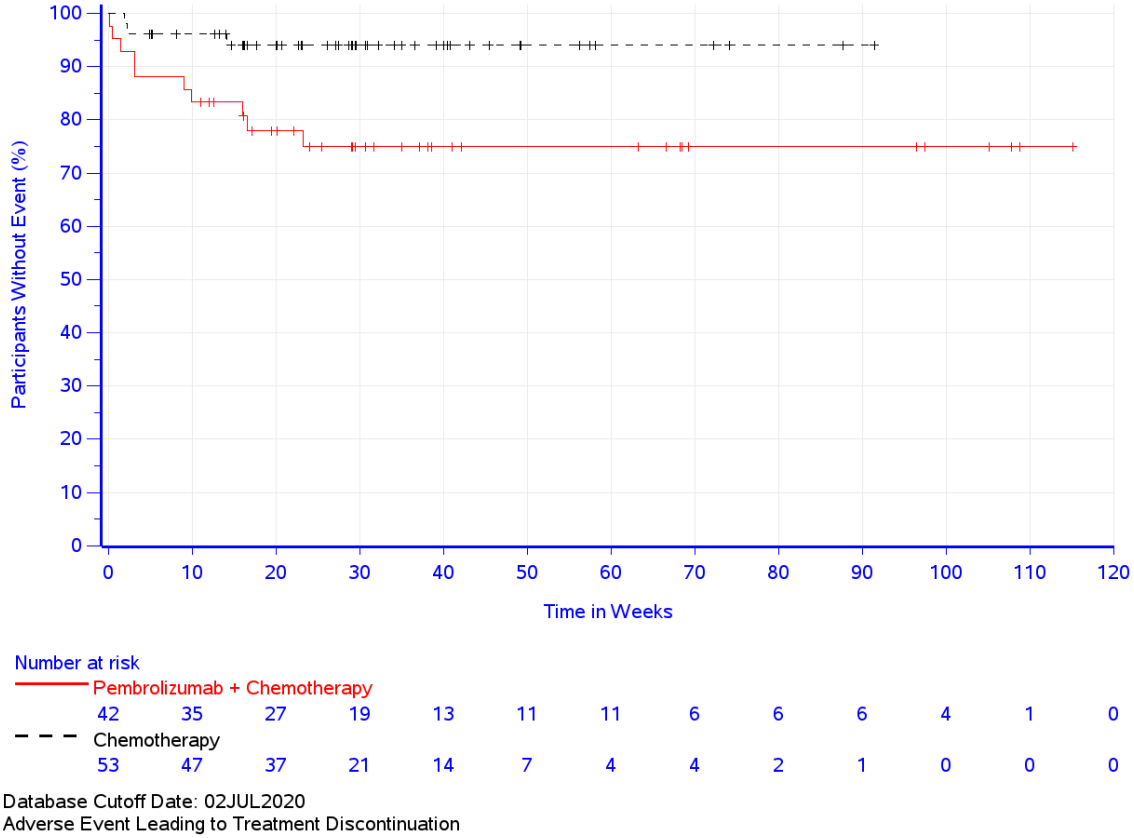


Abbildung 4-232: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Tabelle 4-176: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**	
	N[c]	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio [95 %-CI][e]**	**p-Wert[e,f]**
Unerwünschte Ereignisse	30	30 (100,0)	0,3 [0,3; 0,6]	20	19 (95,0)	0,6 [0,1; 1,0]	1,66 [0,89; 3,09]	0,110
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	30	19 (63,3)	11,6 [2,1; -]	20	9 (45,0)	36,7 [5,6; -]	1,64 [0,74; 3,64]	0,220
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	30	26 (86,7)	5,4 [3,0; 9,0]	20	15 (75,0)	5,6 [1,1; 29,4]	1,31 [0,69; 2,49]	0,407
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	30	11 (36,7)	Nicht erreicht [20,0; -]	20	4 (20,0)	Nicht erreicht [21,1; -]	1,83 [0,58; 5,74]	0,303

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Für Patienten mit Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,66 [0,89; 3,09]; p = 0,110) zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin behandelt wurden, bei 0,3 Wochen und bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhalten haben, bei 0,6 Wochen (Tabelle 4-176; Abbildung 4-233).

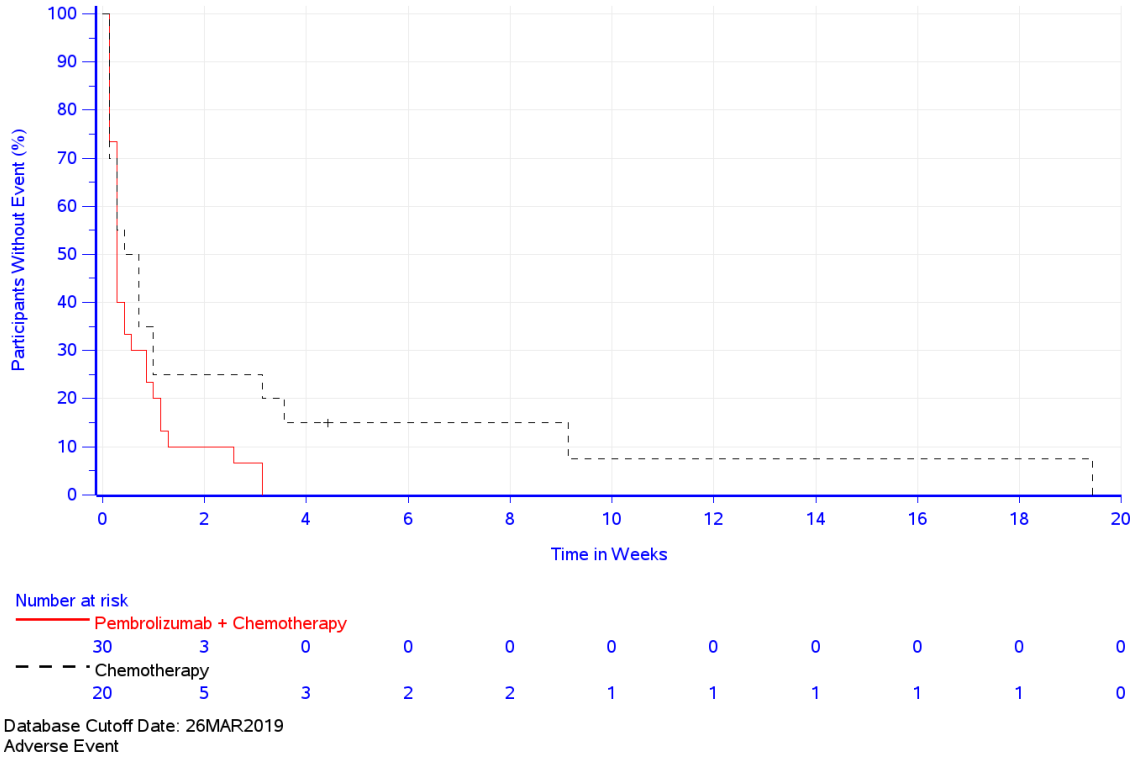


Abbildung 4-233: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für Patienten mit Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,64 [0,74; 3,64]; p = 0,220) zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin behandelt wurden, bei 11,6 Wochen, und bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhalten haben, bei 36,7 Wochen (Tabelle 4-176; Abbildung 4-234).

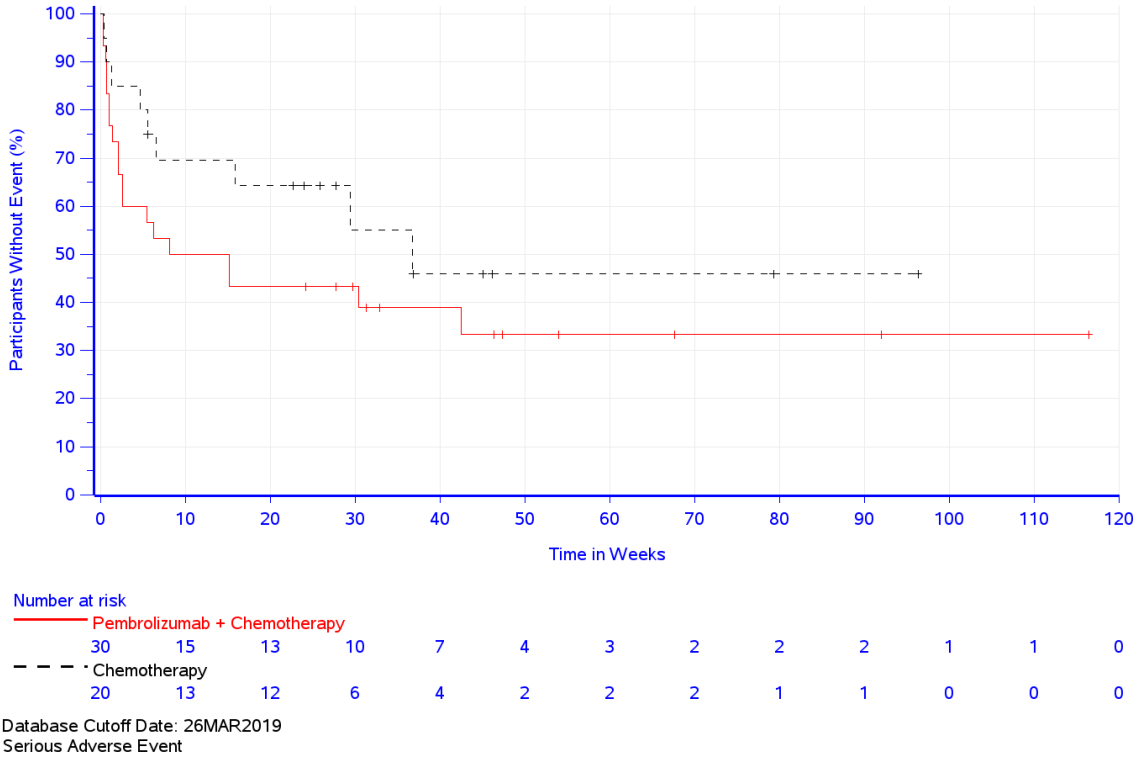


Abbildung 4-234: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Für Patienten mit Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,31 [0,69; 2,49]; p = 0,407) zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin behandelt wurden, bei 5,4 Wochen und bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhalten haben, bei 5,6 Wochen (Tabelle 4-176; Abbildung 4-235).

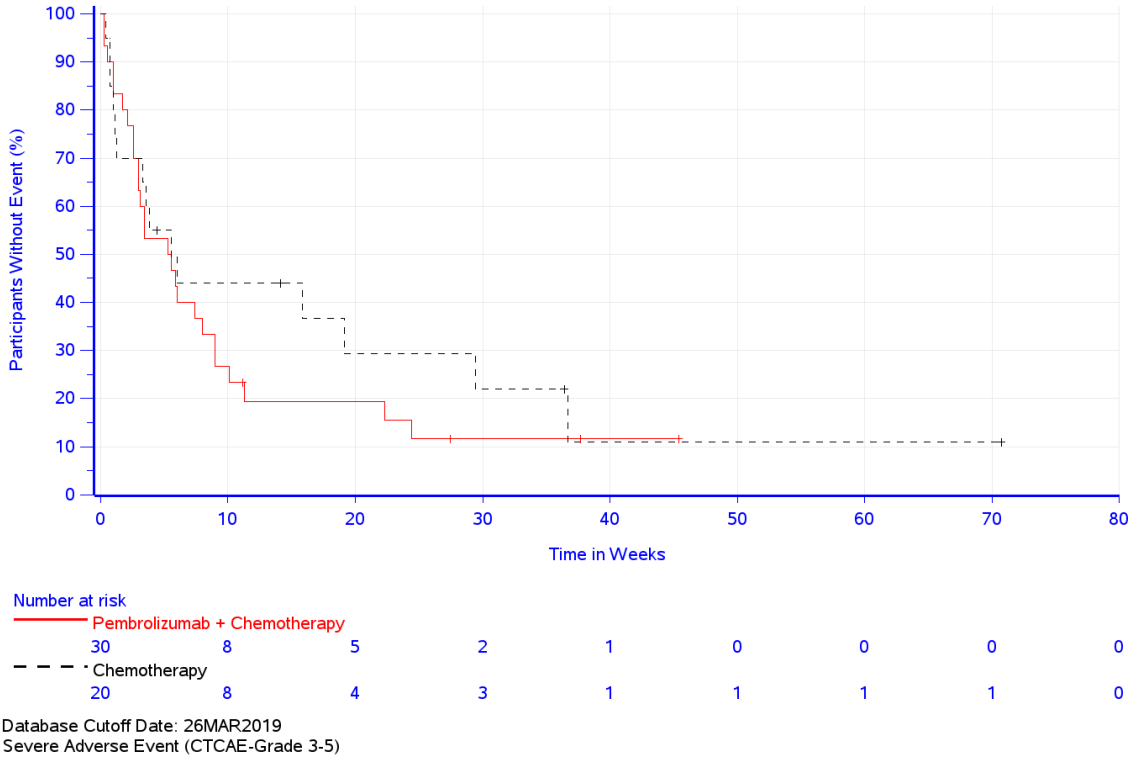


Abbildung 4-235: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Für Patienten mit Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,83 [0,58; 5,47]; p = 0,303) zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde sowohl bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhalten haben, als auch bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin erhalten haben, nicht erreicht (Tabelle 4-176; Abbildung 4-236).

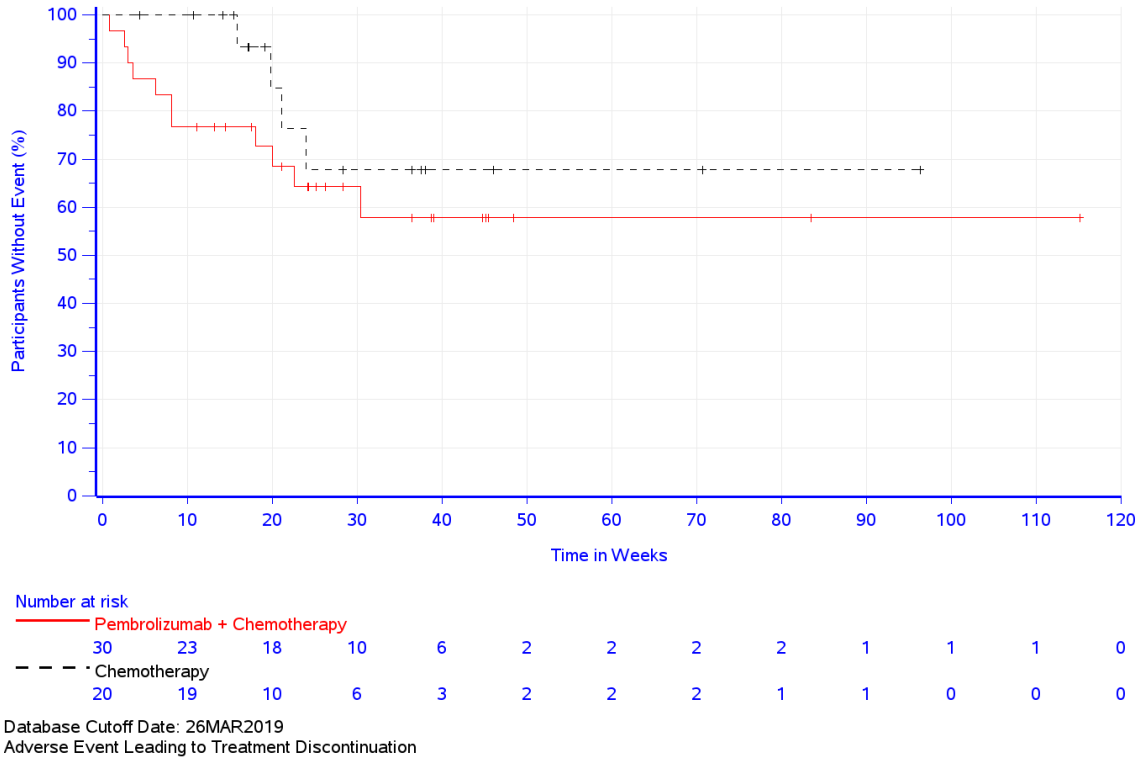


Abbildung 4-236: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

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.

Auf eine Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen wird verzichtet, da in der vorliegenden Nutzenbewertung zwar mehrere relevante Studien vorliegen, diese aber aufgrund

heterogener Patientenkollektive nicht im Rahmen einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1.

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 4-177: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 590	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) • 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 4-171 beschriebenen Vorgehensweise. Die endpunktspezifische Darstellungssystematik der SOC und PT ist in Tabelle 4-5 aufgeschlüsselt. Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (02. Juli 2020) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 23) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.
KEYNOTE 062	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) • 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 4-171 beschriebenen Vorgehensweise. Die endpunktspezifische Darstellungssystematik der SOC und PT ist in Tabelle 4-5 aufgeschlüsselt. Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (26. März 2019) verwendet.

Studie	Operationalisierung
	Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10 und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 23) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung', ‚Progression einer bösartigen Neubildung' und ‚Progression einer Erkrankung' wurden ausgeschlossen.
APaT: All-Patients-as-Treated; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term; 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 4-178: 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 590						
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)						
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 062						
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)						
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

APaT: All-Patients-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wurde sowohl in der Studie KEYNOTE 590 als auch in der Studie KEYNOTE 062 innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-179: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=185)**		**Chemotherapie[b] (N[c]=193)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[d]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patienten mit Ereignis 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	127 (68,6)	9,0 [6,7; 11,9]	130 (67,4)	9,0 [6,1; 12,1]	1,01 [0,79; 1,29]	0,920	0,951
Anaemie	97 (52,4)	16,6 [12,0; 32,9]	111 (57,5)	14,1 [10,9; 18,9]	0,86 [0,65; 1,12]	0,262	n.s.
Leukopenie	13 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	12 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,51; 2,43]	0,799	n.s.
Neutropenie	48 (25,9)	Nicht erreicht [-; -]	44 (22,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,73; 1,66]	0,637	n.s.
Thrombozytopenie	13 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	15 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,82 [0,39; 1,73]	0,605	n.s.
Herzerkrankungen	18 (9,7)	Nicht erreicht [-; -]	12 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [0,65; 2,86]	0,406	0,778
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	28 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	25 (13,0)	Nicht erreicht [76,1; -]	1,09 [0,63; 1,87]	0,760	0,951
Tinnitus	21 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	17 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,67; 2,40]	0,469	n.s.
Endokrine Erkrankungen	33 (17,8)	Nicht erreicht [107,4; -]	15 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,98 [1,07; 3,67]	0,030	0,187
Hyperthyreose	14 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	2 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	6,61 [1,50; 29,13]	0,013	n.s.

Studie: KEYNOTE 590[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=185)		Chemotherapie[b] (N[c]=193)		Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[d]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[f] [95 %-KI]	p-Wert[f,g]	Adjustierter p-Wert[h]
Hypothyreose	20 (10,8)	Nicht erreicht [-; -]	13 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,39 [0,69; 2,80]	0,359	n.s.
Augenerkrankungen	15 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	8 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,72 [0,72; 4,08]	0,223	0,778
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	168 (90,8)	0,6 [0,4; 0,7]	175 (90,7)	0,7 [0,6; 1,0]	1,06 [0,86; 1,32]	0,562	0,887
Bauch aufgetrieben	8 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	10 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,74 [0,29; 1,87]	0,519	n.s.
Abdominalschmerz	10 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	10 (5,2)	Nicht erreicht [99,3; -]	0,89 [0,37; 2,17]	0,801	n.s.
Schmerzen Oberbauch	11 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	12 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,35; 1,84]	0,596	n.s.
Verstopfung	74 (40,0)	Nicht erreicht [24,4; -]	78 (40,4)	46,9 [24,0; -]	0,95 [0,69; 1,30]	0,734	n.s.
Diarrhoe	63 (34,1)	Nicht erreicht [50,7; -]	62 (32,1)	82,9 [64,3; -]	1,01 [0,71; 1,43]	0,974	n.s.
Mundtrockenheit	10 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,09 [0,85; 11,29]	0,087	n.s.
Dysphagie	27 (14,6)	Nicht erreicht [-; -]	26 (13,5)	Nicht erreicht [60,3; -]	0,88 [0,51; 1,53]	0,662	n.s.
Uebelkeit	127 (68,6)	1,1 [0,7; 3,4]	125 (64,8)	3,6 [1,7; 7,0]	1,19 [0,93; 1,52]	0,171	n.s.
Stomatitis	55 (29,7)	Nicht erreicht [-; -]	53 (27,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,05 [0,72; 1,53]	0,816	n.s.
Erbrechen	60 (32,4)	Nicht erreicht [-; -]	61 (31,6)	Nicht erreicht [38,3; -]	1,00 [0,70; 1,43]	0,997	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	148 (80,0)	3,0 [1,1; 5,3]	136 (70,5)	7,1 [3,6; 9,1]	1,35 [1,07; 1,71]	0,012	0,110
Asthenie	31 (16,8)	Nicht erreicht [-; -]	27 (14,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,69; 1,94]	0,583	n.s.
Brustkorbschmerz	13 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	12 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,42; 2,07]	0,856	n.s.
Erschöpfung	75 (40,5)	Nicht erreicht [32,6; -]	70 (36,3)	Nicht erreicht [48,3; -]	1,14 [0,82; 1,58]	0,437	n.s.
Extravasat an der Infusionsstelle	10 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	7 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,47 [0,56; 3,86]	0,434	n.s.
Unwohlsein	29 (15,7)	Nicht erreicht [-; -]	18 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,70 [0,94; 3,07]	0,077	n.s.
Schleimhautentzuendung	29 (15,7)	Nicht erreicht [-; -]	35 (18,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,51; 1,36]	0,468	n.s.
Oedem	14 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	10 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,47 [0,65; 3,30]	0,356	n.s.
Oedem peripher	6 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	16 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,30 [0,12; 0,79]	0,014	n.s.
Fieber	27 (14,6)	Nicht erreicht [-; -]	26 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,58; 1,70]	0,970	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	79 (42,7)	53,1 [26,6; 98,1]	77 (39,9)	40,9 [29,4; 71,3]	0,92 [0,67; 1,27]	0,607	0,887

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=185)**		**Chemotherapie[b] (N[c]=193)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[d]	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**Adjus-tierter p-Wert[h]**
Pneumonie	26 (14,1)	Nicht erreicht [101,9; -]	21 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,60; 1,91]	0,828	n.s.
Infektion der oberen Atemwege	11 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	8 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,39; 2,50]	0,980	n.s.
Harnwegsinfektion	4 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	15 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,21 [0,07; 0,64]	0,006	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	24 (13,0)	Nicht erreicht [-; -]	17 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,67; 2,35]	0,474	0,818
Untersuchungen	136 (73,5)	6,0 [3,4; 9,9]	136 (70,5)	6,1 [3,4; 8,9]	1,01 [0,79; 1,28]	0,951	0,951
Alaninaminotransferase erhoeht	13 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	15 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,38; 1,69]	0,557	n.s.
Aspartataminotransferase erhoeht	12 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	13 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,87 [0,39; 1,91]	0,725	n.s.
Alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	3 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	10 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,26 [0,07; 0,94]	0,040	n.s.
Kreatinin im Blut erhoeht	45 (24,3)	Nicht erreicht [-; -]	42 (21,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,05 [0,69; 1,60]	0,821	n.s.
Lymphozytenzahl erniedrigt	9 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	16 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,54 [0,24; 1,23]	0,141	n.s.
Neutrophilenzahl erniedrigt	72 (38,9)	Nicht erreicht [72,3; -]	64 (33,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,82; 1,60]	0,437	n.s.
Thrombozytenzahl vermindert	36 (19,5)	Nicht erreicht [-; -]	32 (16,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,15 [0,72; 1,86]	0,555	n.s.
Gewicht erniedrigt	43 (23,2)	Nicht erreicht [-; -]	51 (26,4)	Nicht erreicht [60,1; -]	0,81 [0,54; 1,22]	0,310	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt	49 (26,5)	Nicht erreicht [-; -]	38 (19,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [0,87; 2,03]	0,191	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	129 (69,7)	6,9 [3,7; 11,9]	134 (69,4)	9,0 [6,3; 12,1]	1,03 [0,81; 1,32]	0,794	0,951
Appetit vermindert	90 (48,6)	38,4 [12,0; 93,6]	79 (40,9)	63,1 [23,7; -]	1,23 [0,91; 1,66]	0,186	n.s.
Dehydratation	16 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	17 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,46; 1,83]	0,812	n.s.
Hyperkaliaemie	8 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	15 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,45 [0,19; 1,06]	0,068	n.s.
Hypalbuminaemie	19 (10,3)	Nicht erreicht [-; -]	31 (16,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,58 [0,32; 1,02]	0,059	n.s.
Hypokalzaemie	16 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	8 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,95 [0,83; 4,57]	0,124	n.s.
Hypokaliaemie	33 (17,8)	Nicht erreicht [-; -]	36 (18,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,55; 1,43]	0,625	n.s.
Hypomagnesiaemie	18 (9,7)	Nicht erreicht [-; -]	13 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,45 [0,71; 2,96]	0,305	n.s.
Hyponatriaemie	41 (22,2)	Nicht erreicht [-; -]	41 (21,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,96 [0,62; 1,49]	0,868	n.s.
Hypophosphataemie	12 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	13 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,88 [0,40; 1,94]	0,748	n.s.

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=185)**		**Chemotherapie[b] (N[c]=193)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[d]	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**Adjus-tierter p-Wert[h]**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	40 (21,6)	Nicht erreicht [64,4; -]	58 (30,1)	63,4 [36,1; -]	0,53 [0,35; 0,80]	0,002	0,047
Arthralgie	11 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	5 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,86 [0,64; 5,43]	0,255	n.s.
Rueckenschmerzen	6 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	18 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,26 [0,10; 0,67]	0,005	n.s.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	10 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	8 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,43; 2,80]	0,853	0,951
Erkrankungen des Nervensystems	84 (45,4)	32,4 [25,3; 83,7]	87 (45,1)	25,9 [20,0; 41,9]	0,88 [0,65; 1,19]	0,409	0,778
Schwindelgefuehl	17 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	16 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,51; 2,00]	0,983	n.s.
Dysgeusie	20 (10,8)	Nicht erreicht [-; -]	21 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,49; 1,68]	0,754	n.s.
Kopfschmerzen	13 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	20 (10,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,56 [0,28; 1,14]	0,112	n.s.
Periphere Neuropathie	17 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	20 (10,4)	Nicht erreicht [81,0; -]	0,73 [0,38; 1,40]	0,337	n.s.
Periphere sensorische Neuropathie	20 (10,8)	Nicht erreicht [-; -]	17 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,57; 2,08]	0,802	n.s.
Psychiatrische Erkrankungen	35 (18,9)	Nicht erreicht [105,7; -]	34 (17,6)	Nicht erreicht [68,7; -]	0,95 [0,59; 1,53]	0,829	0,951
Schlaflosigkeit	24 (13,0)	Nicht erreicht [-; -]	27 (14,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,49; 1,48]	0,568	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	27 (14,6)	Nicht erreicht [-; -]	38 (19,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,39; 1,05]	0,075	0,357
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	94 (50,8)	22,3 [17,1; 46,0]	106 (54,9)	22,7 [13,4; 31,4]	0,88 [0,67; 1,16]	0,368	0,778
Husten	31 (16,8)	Nicht erreicht [105,7; -]	25 (13,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,62; 1,82]	0,813	n.s.
Atemnot	13 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	14 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,77 [0,36; 1,65]	0,500	n.s.
Schluckauf	32 (17,3)	Nicht erreicht [-; -]	31 (16,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,66; 1,77]	0,765	n.s.
Schmerzen im Oropharynx	11 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	5 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,09 [0,72; 6,02]	0,174	n.s.
Aspirationspneumonie	11 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	10 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,39; 2,19]	0,851	n.s.
Pneumonitis	11 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,002	n.s.
Husten mit Auswurf	12 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	13 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,88 [0,40; 1,94]	0,752	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	78 (42,2)	38,4 [25,1; -]	69 (35,8)	89,4 [28,3; -]	1,21 [0,87; 1,67]	0,253	0,778
Alopezie	30	Nicht erreicht	22	Nicht erreicht	1,46	0,176	n.s.

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=185)**		**Chemotherapie[b] (N[c]=193)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[d]	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**Adjus-tierter p-Wert[h]**
	(16,2)	[-; -]	(11,4)	[-; -]	[0,84; 2,53]		
Trockene Haut	12 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	5 (2,6)	Nicht erreicht [89,4; -]	2,03 [0,71; 5,82]	0,187	n.s.
Juckreiz	19 (10,3)	Nicht erreicht [-; -]	8 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,15 [0,94; 4,93]	0,071	n.s.
Ausschlag	18 (9,7)	Nicht erreicht [107,3; -]	13 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,59; 2,51]	0,585	n.s.
Gefäßerkrankungen	46 (24,9)	Nicht erreicht [90,9; -]	50 (25,9)	Nicht erreicht [66,7; -]	0,84 [0,56; 1,26]	0,393	0,778
Hypertonie	12 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	17 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,58 [0,27; 1,23]	0,155	n.s.
Hypotonie	8 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	10 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,67 [0,26; 1,73]	0,408	n.s.

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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.
CPS: Combined Positive Score; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert ≥0.05); PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Endokrine Erkrankungen“ (Tabelle 4-179; Abbildung 4-237) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,98 [1,07; 3,67]; p = 0,030; p_{adj} = 0,187) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des PT „Hyperthyreose“ (HR [95 %-KI]: 6,61 [1,50; 29,13]; p = 0,013; p_{adj} = n. s.) (Tabelle 4-179; Abbildung 4-238).

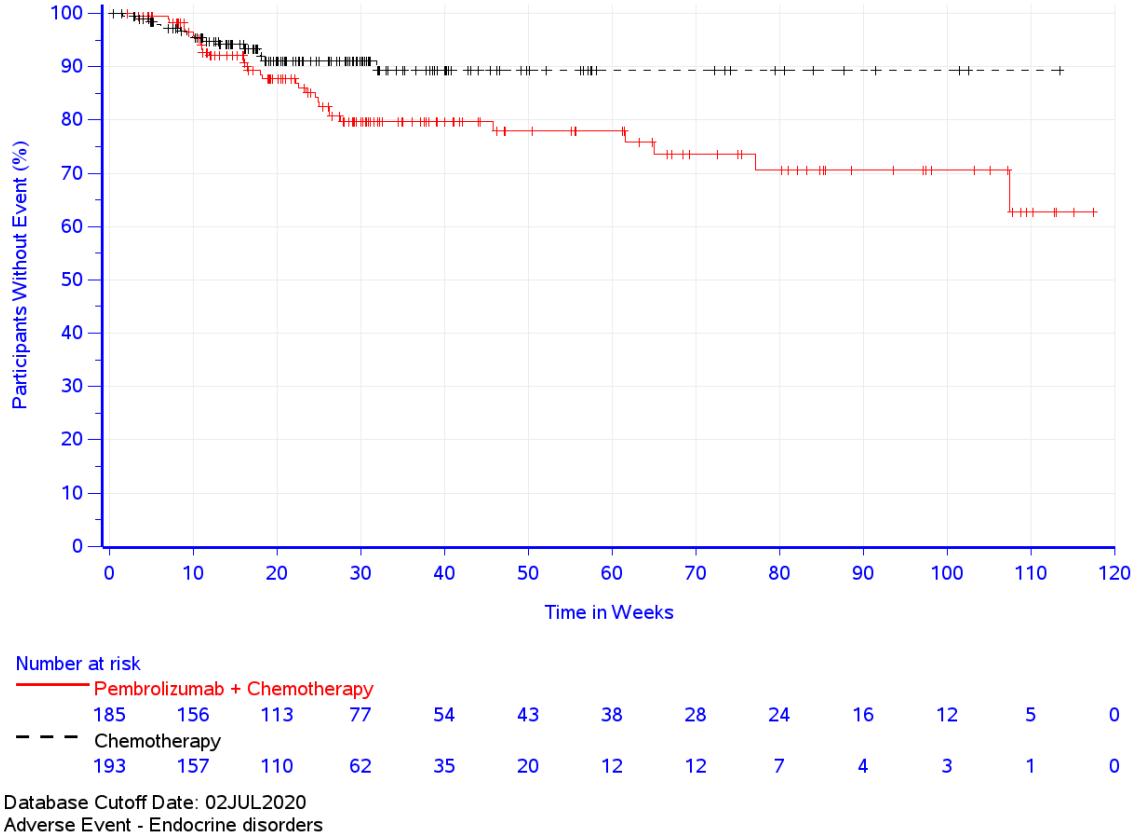


Abbildung 4-237: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

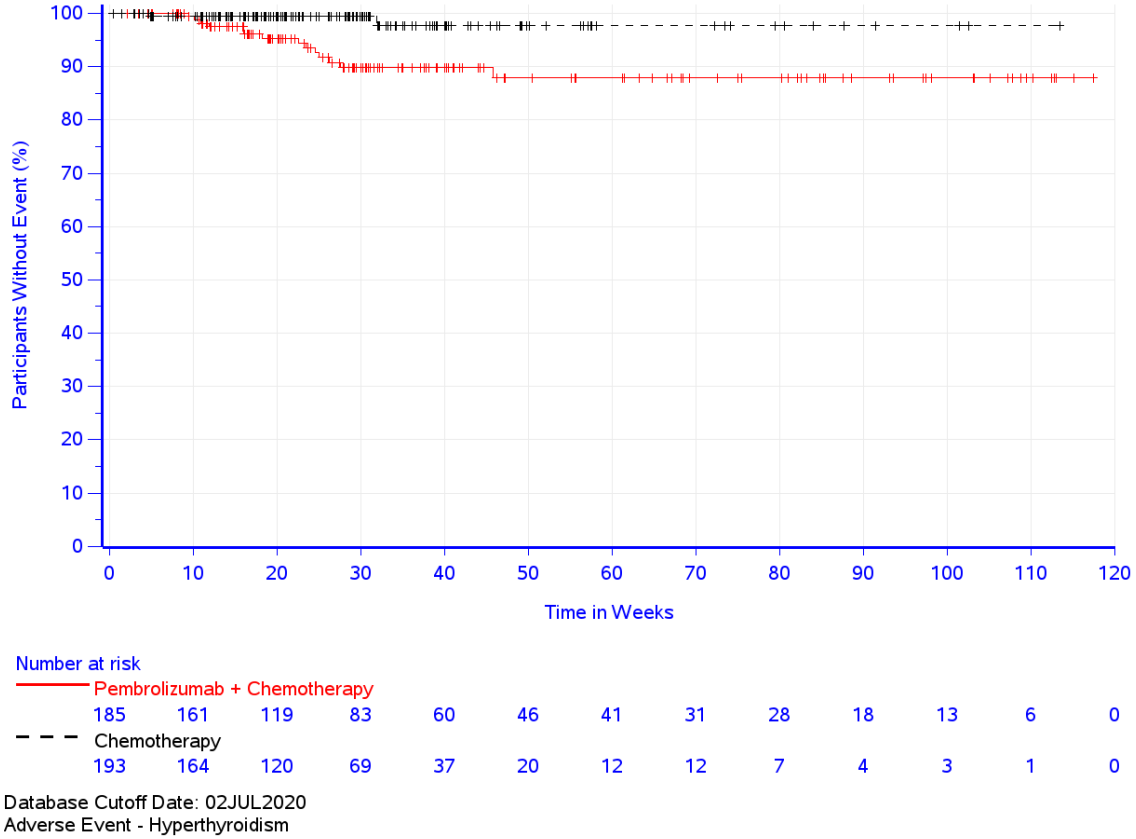


Abbildung 4-238: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Hyperthyreose“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

In der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (Tabelle 4-179; Abbildung 4-239) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,35 [1,07; 1,71]; p = 0,012; p_{adj} = 0,110) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des PT „Ödem peripher“ (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,12; 0,79]; p = 0,014; p_{adj} = n.s.) (Tabelle 4-179; Abbildung 4-240).

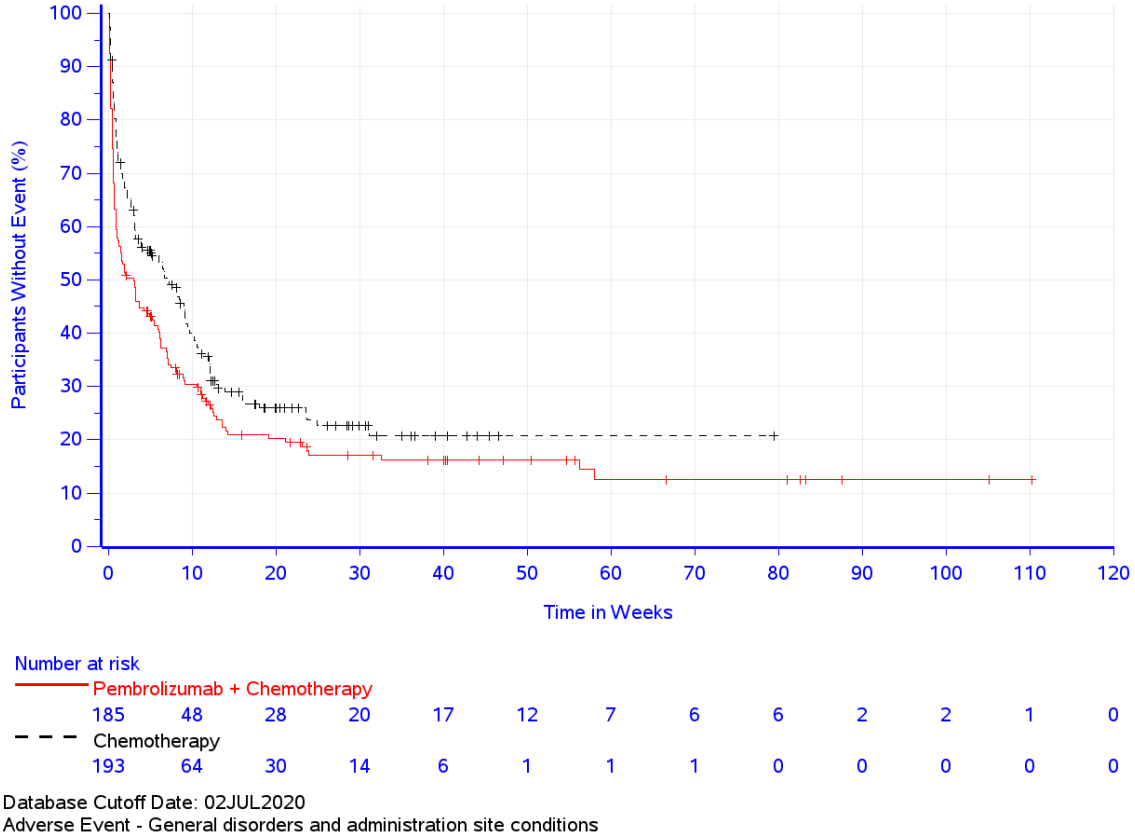


Abbildung 4-239: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

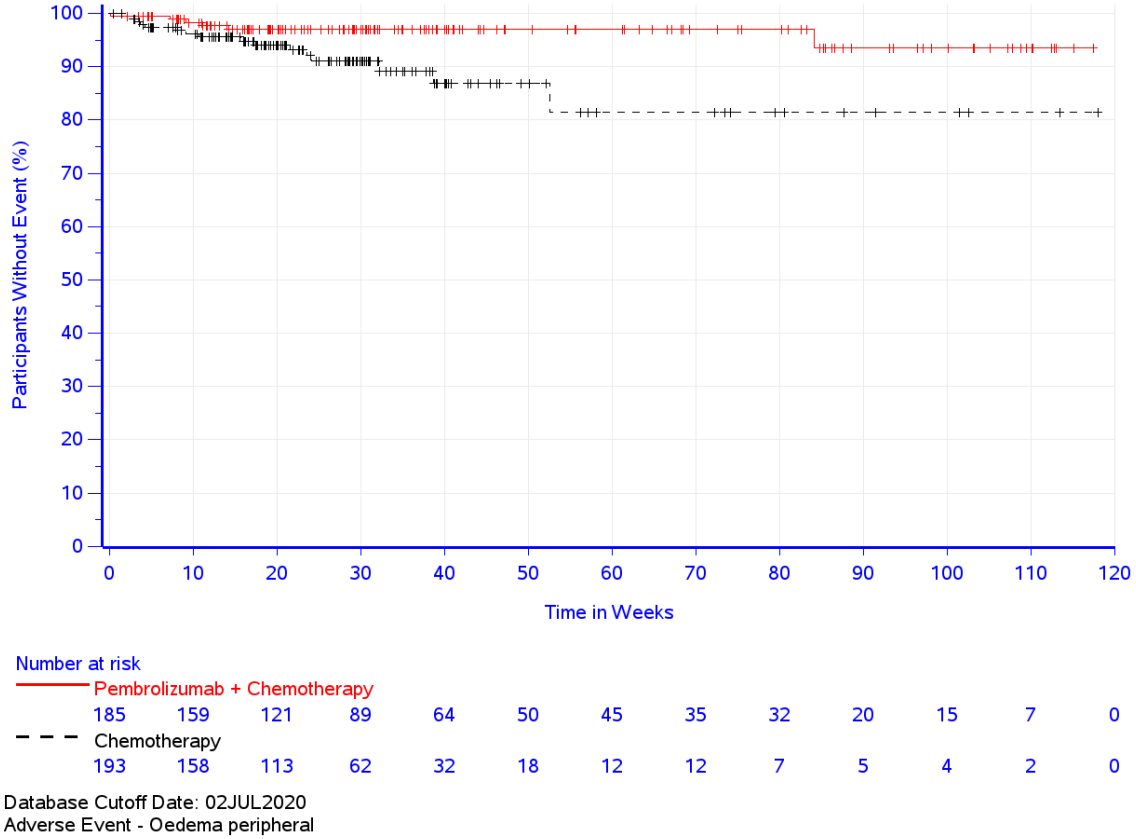


Abbildung 4-240: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Ödem peripher“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

In der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (Tabelle 4-179) zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des PT „Harnwegsinfektion“ (HR [95 %-KI]: 0,21 [0,07; 0,64]; p = 0,006; p_{adj} = n. s.) (Tabelle 4-179; Abbildung 4-241).

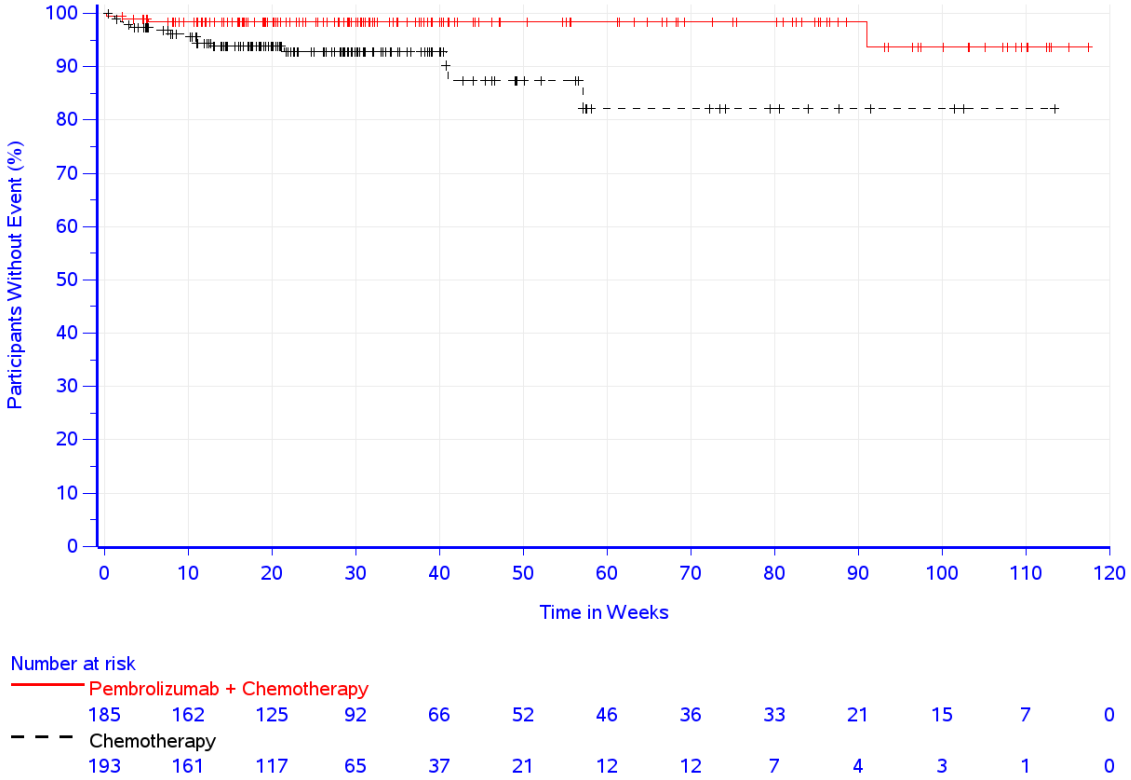


Abbildung 4-241: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Harnwegsinfektion für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

In der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Untersuchungen“ (Tabelle 4-179) zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Innerhalb der SOC zeigt sich hinsichtlich des PT „Alkalische Phosphatase im Blut erhöht“ (HR [95 %-KI]: 0,26 [0,07; 0,94]; p = 0,040; p_{adj} = n. s.) ein signifikanter Unterschied (Tabelle 4-179; Abbildung 4-242).

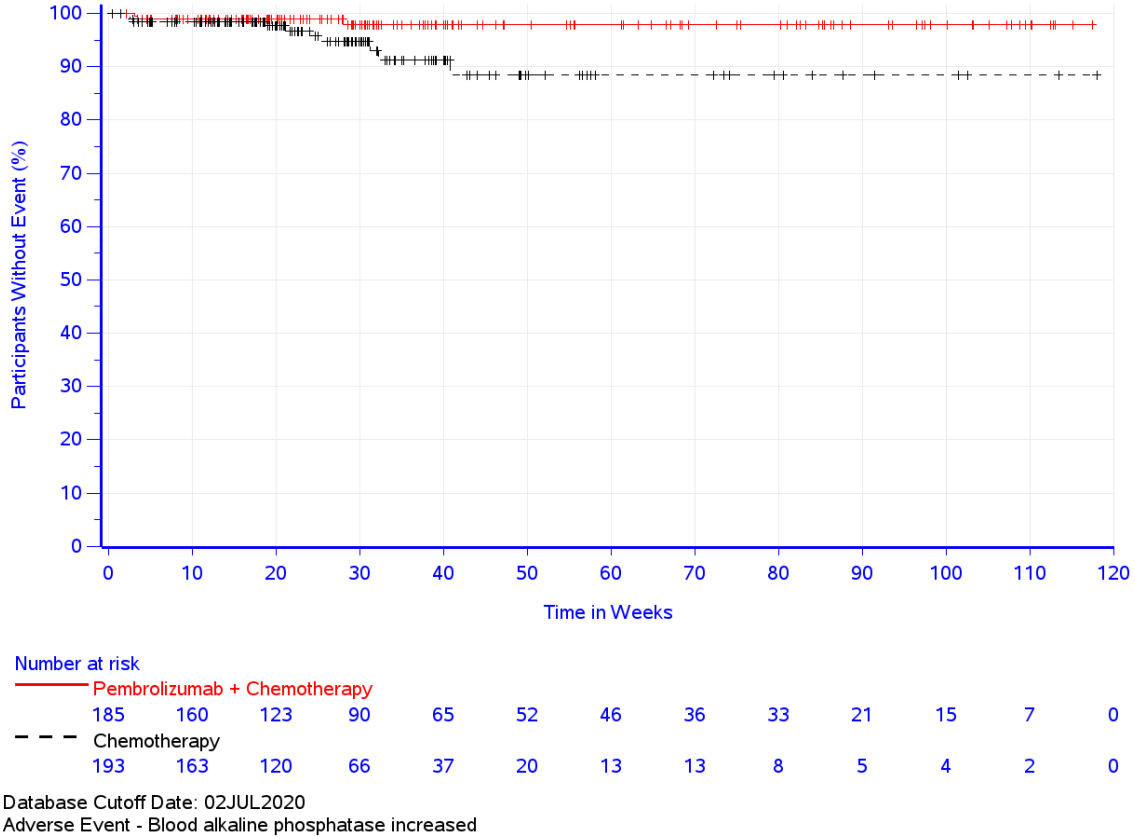


Abbildung 4-242: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Alkalische Phosphatase im Blut erhöht“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

In der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (Tabelle 4-179; Abbildung 4-243) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,35; 0,80]; p = 0,002; p_{adj} = 0,047) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des PT „Rückenschmerzen“ (HR [95 %-KI]: 0,26 [0,10; 0,67]; p = 0,005; p_{adj} = n. s.) (Tabelle 4-179; Abbildung 4-244).

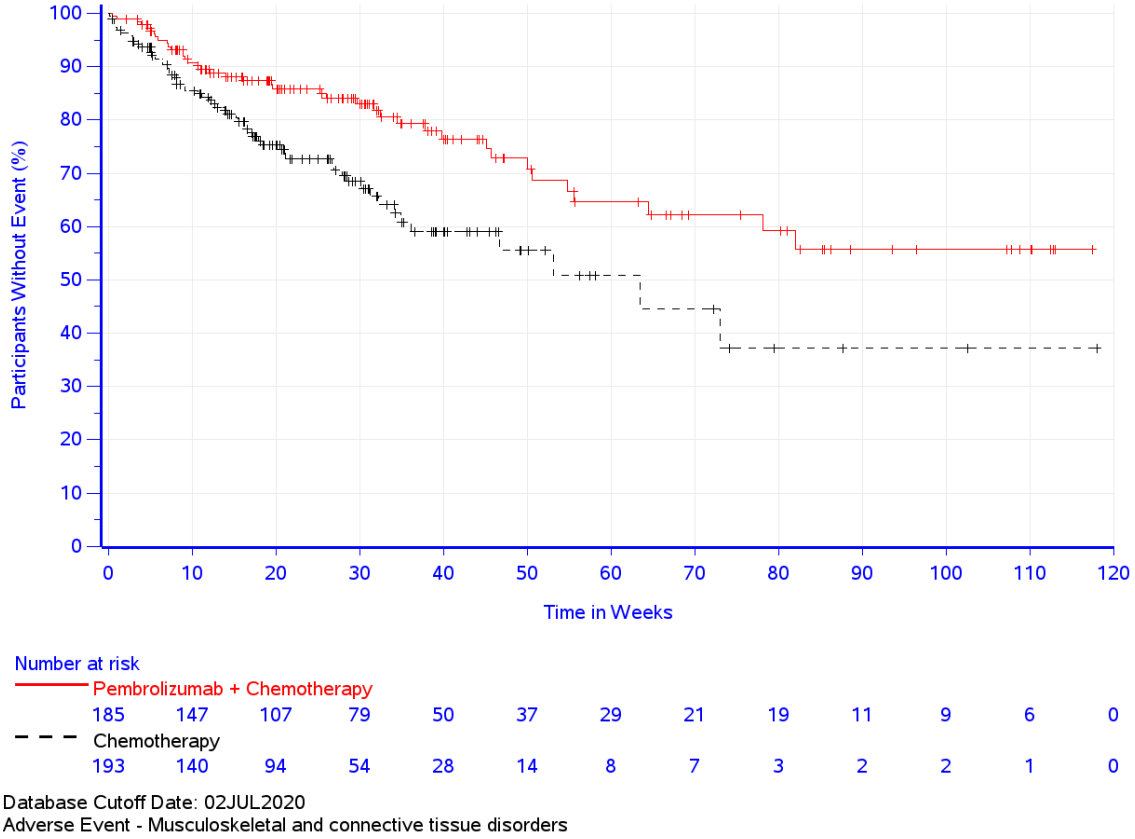


Abbildung 4-243: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

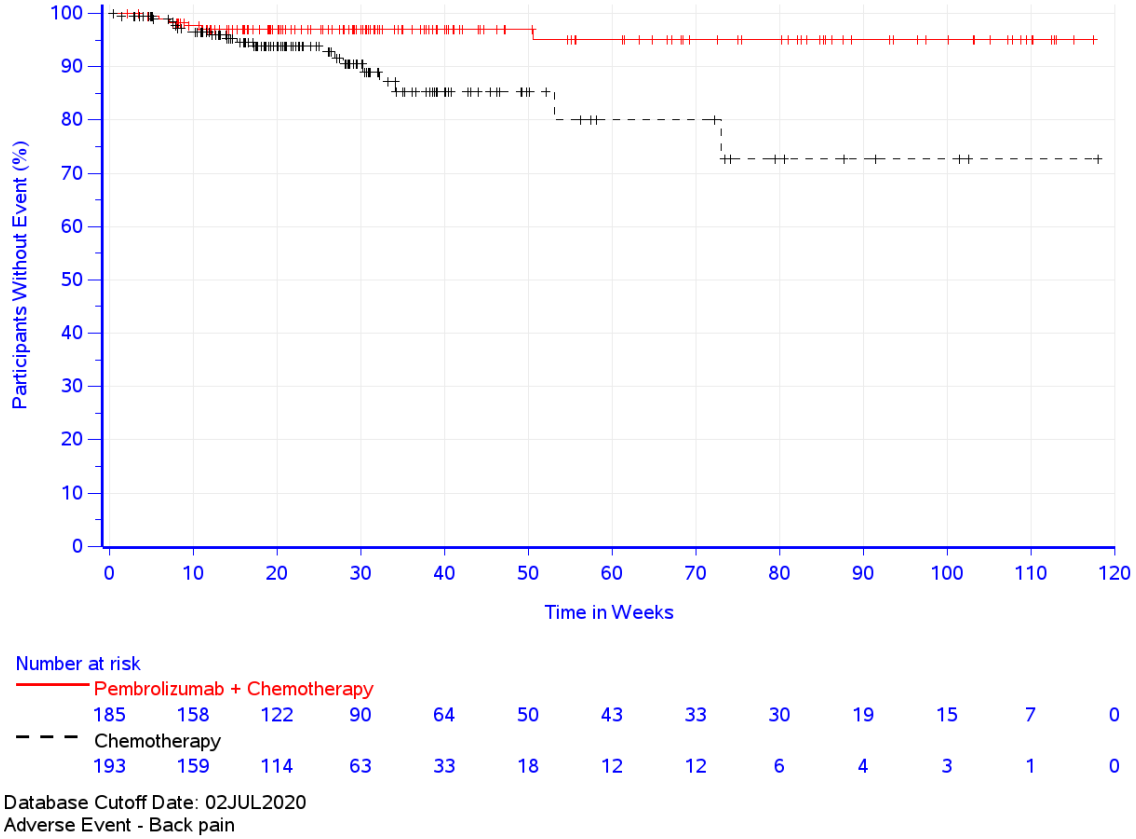


Abbildung 4-244: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Rückenschmerzen“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

In der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (Tabelle 4-179) zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des PT „Pneumonitis“ (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; p = 0,002; p_{adj} = n. s.) (Tabelle 4-179; Abbildung 4-245).

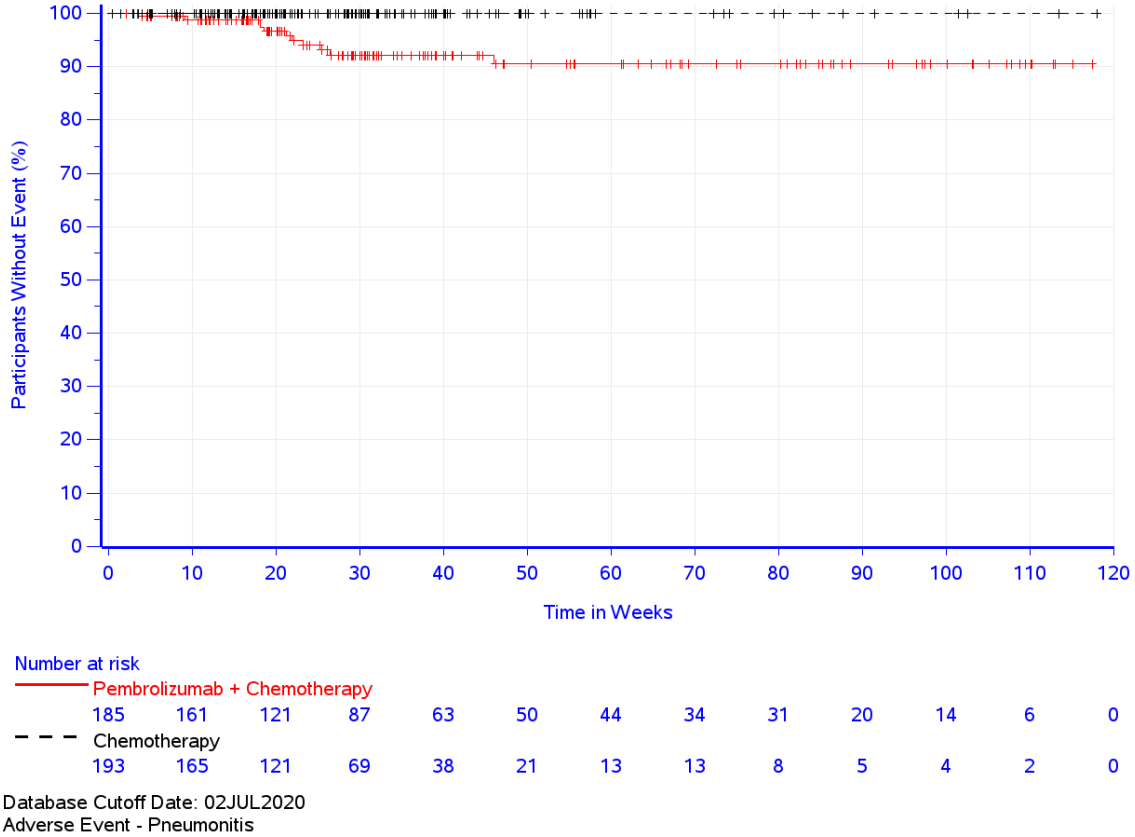


Abbildung 4-245: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Pneumonitis“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-180: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=143)**		**Chemotherapie[b] (N[c]=140)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[d]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patienten mit Ereignis 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	101 (70,6)	8,9 [6,3; 10,0]	94 (67,1)	9,0 [6,0; 12,7]	1,07 [0,81; 1,42]	0,624	0,771
Anaemie	82 (57,3)	12,0 [9,0; 18,1]	84 (60,0)	12,1 [9,0; 17,9]	0,91 [0,67; 1,24]	0,559	n.s.
Leukopenie	11 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	11 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,41; 2,18]	0,891	n.s.
Neutropenie	35 (24,5)	Nicht erreicht [-; -]	27 (19,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,74; 2,01]	0,448	n.s.
Herzerkrankungen	14 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	8 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,54 [0,64; 3,70]	0,332	0,664

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=143)**		**Chemotherapie[b] (N[c]=140)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[d]	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**Adjus-tierter p-Wert[h]**
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	17 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	12 (8,6)	Nicht erreicht [76,1; -]	1,26 [0,60; 2,65]	0,545	0,771
Tinnitus	13 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	9 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,38 [0,59; 3,22]	0,463	n.s.
Endokrine Erkrankungen	25 (17,5)	Nicht erreicht [107,4; -]	13 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,56 [0,79; 3,07]	0,198	0,510
Hypothyreose	18 (12,6)	Nicht erreicht [-; -]	11 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [0,64; 2,91]	0,416	n.s.
Augenerkrankungen	13 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	7 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,63 [0,64; 4,11]	0,304	0,664
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	129 (90,2)	0,6 [0,4; 0,7]	127 (90,7)	0,7 [0,6; 1,0]	1,07 [0,84; 1,37]	0,565	0,771
Verstopfung	56 (39,2)	Nicht erreicht [21,9; -]	52 (37,1)	72,9 [30,6; -]	1,01 [0,69; 1,48]	0,960	n.s.
Diarrhoe	48 (33,6)	Nicht erreicht [62,9; -]	43 (30,7)	82,9 [64,3; -]	1,10 [0,73; 1,66]	0,664	n.s.
Dysphagie	20 (14,0)	Nicht erreicht [-; -]	16 (11,4)	Nicht erreicht [60,3; -]	1,02 [0,52; 1,98]	0,954	n.s.
Uebelkeit	99 (69,2)	1,1 [0,7; 3,7]	90 (64,3)	3,6 [1,1; 7,0]	1,20 [0,90; 1,59]	0,221	n.s.
Stomatitis	48 (33,6)	Nicht erreicht [83,1; -]	36 (25,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [0,86; 2,05]	0,199	n.s.
Erbrechen	44 (30,8)	Nicht erreicht [-; -]	44 (31,4)	Nicht erreicht [38,3; -]	0,96 [0,63; 1,45]	0,832	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	112 (78,3)	3,0 [1,0; 6,0]	97 (69,3)	7,9 [5,1; 9,1]	1,32 [1,01; 1,74]	0,045	0,268
Asthenie	17 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	20 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,39; 1,44]	0,395	n.s.
Erschöpfung	53 (37,1)	Nicht erreicht [47,1; -]	49 (35,0)	Nicht erreicht [27,4; -]	1,06 [0,72; 1,57]	0,765	n.s.
Extravasat an der Infusionsstelle	10 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	6 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,61 [0,58; 4,42]	0,358	n.s.
Unwohlsein	27 (18,9)	Nicht erreicht [-; -]	17 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,57 [0,86; 2,89]	0,144	n.s.
Schleimhautentzuendung	16 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	17 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,88 [0,44; 1,74]	0,707	n.s.
Oedem	13 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	9 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,41 [0,60; 3,31]	0,425	n.s.
Oedem peripher	4 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	12 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,27 [0,09; 0,86]	0,026	n.s.
Fieber	17 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	21 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,72 [0,38; 1,37]	0,319	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	61 (42,7)	53,1 [30,1; 98,1]	53 (37,9)	40,9 [30,1; 72,0]	0,93 [0,64; 1,35]	0,703	0,771
Pneumonie	22 (15,4)	Nicht erreicht [98,1; -]	18 (12,9)	Nicht erreicht [71,3; -]	0,96 [0,51; 1,81]	0,910	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte	20 (14,0)	Nicht erreicht [99,0; -]	9 (6,4)	Nicht erreicht [72,0; -]	1,88 [0,85; 4,15]	0,119	0,428

Studie: KEYNOTE 590[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=143)		Chemotherapie[b] (N[c]=140)		Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[d]	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**Adjus-tierter p-Wert[h]**
Komplikationen							
Untersuchungen	110 (76,9)	5,3 [3,1; 8,0]	103 (73,6)	3,4 [3,1; 6,1]	0,95 [0,73; 1,25]	0,728	0,771
Alaninaminotransferase erhoeht	12 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	11 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,41; 2,15]	0,888	n.s.
Aspartataminotransferase erhoeht	11 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	9 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,45; 2,63]	0,860	n.s.
Kreatinin im Blut erhoeht	38 (26,6)	Nicht erreicht [-; -]	33 (23,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,64; 1,63]	0,931	n.s.
Lymphozytenzahl erniedrigt	9 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	13 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,61 [0,26; 1,44]	0,261	n.s.
Neutrophilenzahl erniedrigt	61 (42,7)	Nicht erreicht [14,3; -]	52 (37,1)	Nicht erreicht [19,1; -]	1,09 [0,76; 1,58]	0,634	n.s.
Thrombozytenzahl vermindert	31 (21,7)	Nicht erreicht [-; -]	26 (18,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,69; 1,96]	0,571	n.s.
Gewicht erniedrigt	31 (21,7)	Nicht erreicht [-; -]	38 (27,1)	Nicht erreicht [60,1; -]	0,73 [0,45; 1,18]	0,201	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt	44 (30,8)	Nicht erreicht [-; -]	32 (22,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [0,84; 2,10]	0,222	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	103 (72,0)	6,4 [3,1; 10,1]	100 (71,4)	7,1 [4,0; 12,1]	1,01 [0,77; 1,33]	0,946	0,946
Appetit vermindert	71 (49,7)	30,6 [11,6; 93,6]	62 (44,3)	31,1 [15,0; -]	1,14 [0,81; 1,60]	0,463	n.s.
Dehydratation	7 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	10 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,65 [0,25; 1,70]	0,377	n.s.
Hyperkaliaemie	7 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	15 (10,7)	Nicht erreicht [73,4; -]	0,35 [0,14; 0,87]	0,024	n.s.
Hypalbuminaemie	16 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	25 (17,9)	Nicht erreicht [74,1; -]	0,55 [0,29; 1,03]	0,060	n.s.
Hypokalzaemie	13 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	5 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,34 [0,83; 6,58]	0,108	n.s.
Hypokaliaemie	27 (18,9)	Nicht erreicht [-; -]	23 (16,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,05 [0,60; 1,84]	0,863	n.s.
Hypomagnesiaemie	12 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	6 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,95 [0,73; 5,18]	0,183	n.s.
Hyponatriaemie	37 (25,9)	Nicht erreicht [-; -]	33 (23,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,62; 1,60]	> 0,999	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	27 (18,9)	Nicht erreicht [55,6; -]	44 (31,4)	53,1 [34,1; -]	0,41 [0,25; 0,67]	< 0,001	0,007
Rueckenschmerzen	5 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	16 (11,4)	Nicht erreicht [53,1; -]	0,21 [0,08; 0,60]	0,003	0,003
Erkrankungen des Nervensystems	66 (46,2)	32,3 [24,9; 83,7]	55 (39,3)	33,7 [21,0; -]	1,09 [0,76; 1,57]	0,624	0,771
Schwindelgefuehl	13 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	10 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,51; 2,69]	0,704	n.s.
Dysgeusie	14 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	14 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,43; 1,90]	0,783	n.s.

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=143)**		**Chemotherapie[b] (N[c]=140)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[d]	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**Adjus-tierter p-Wert[h]**
Kopfschmerzen	11 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	13 (9,3)	Nicht erreicht [52,6; -]	0,66 [0,29; 1,50]	0,318	n.s.
Periphere sensorische Neuropathie	19 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	11 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,48 [0,70; 3,11]	0,304	n.s.
Psychiatrische Erkrankungen	25 (17,5)	Nicht erreicht [-; -]	26 (18,6)	Nicht erreicht [67,9; -]	0,86 [0,49; 1,49]	0,586	0,771
Schlaflosigkeit	19 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	23 (16,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,74 [0,40; 1,36]	0,335	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	21 (14,7)	Nicht erreicht [-; -]	28 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,63 [0,36; 1,12]	0,114	0,428
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	71 (49,7)	28,1 [17,1; 75,3]	80 (57,1)	22,7 [13,0; 27,3]	0,81 [0,58; 1,11]	0,189	0,510
Husten	25 (17,5)	Nicht erreicht [-; -]	20 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,54; 1,78]	0,943	n.s.
Schluckauf	27 (18,9)	Nicht erreicht [-; -]	24 (17,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,63; 1,90]	0,745	n.s.
Schmerzen im Oropharynx	11 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	2 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	4,84 [1,07; 21,92]	0,041	n.s.
Aspirationspneumonie	10 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	10 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,31; 1,83]	0,529	n.s.
Husten mit Auswurf	12 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	13 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,82 [0,37; 1,80]	0,618	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	63 (44,1)	36,0 [19,9; -]	42 (30,0)	89,4 [89,4; -]	1,61 [1,09; 2,38]	0,017	0,154
Alopezie	27 (18,9)	Nicht erreicht [-; -]	16 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,73 [0,93; 3,21]	0,082	n.s.
Juckreiz	16 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	6 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,19 [0,85; 5,63]	0,104	n.s.
Ausschlag	12 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	9 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,15 [0,48; 2,75]	0,748	n.s.
Gefäßerkrankungen	34 (23,8)	107,4 [90,9; -]	32 (22,9)	Nicht erreicht [66,7; -]	0,91 [0,56; 1,47]	0,692	0,771
Hypertonie	10 (7,0)	Nicht erreicht [107,4; -]	10 (7,1)	Nicht erreicht [66,7; -]	0,73 [0,30; 1,79]	0,492	n.s.

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020

b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil

c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10

d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten

e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

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.

CPS: Combined Positive Score; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert ≥0.05); PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Für Patienten mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (Tabelle 4-180;Abbildung 4-246) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,32 [1,01; 1,74]; p = 0,045; p_{adj} = 0,268) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des PT „Oedem peripher“ (HR [95 %-KI]: 0,27 [0,09; 0,86]; p = 0,026; p_{adj} = n. s.) (Tabelle 4-180; Abbildung 4-247).

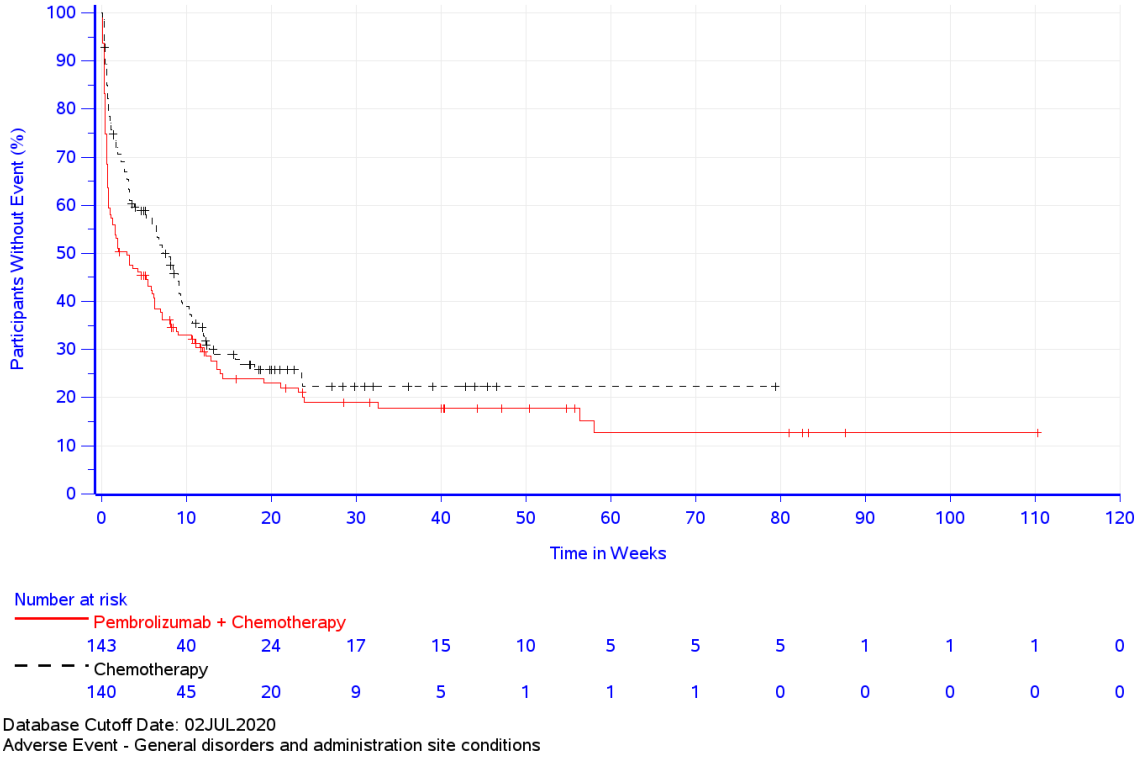


Abbildung 4-246: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

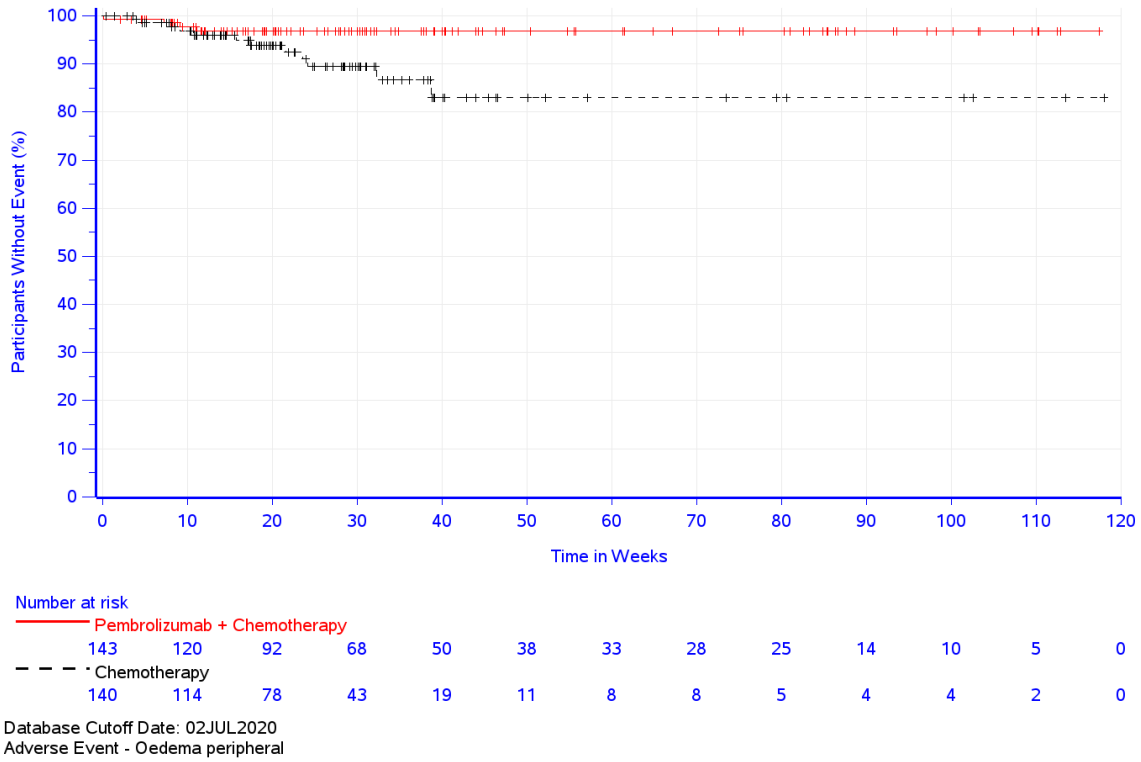


Abbildung 4-247: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Oedem peripher“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Für Patienten mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (Tabelle 4-180) zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der PT „Hyperkaliämie“ (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,14; 0,87]; p = 0,024; p_{adj} = n. s.) (Tabelle 4-180; Abbildung 4-248).

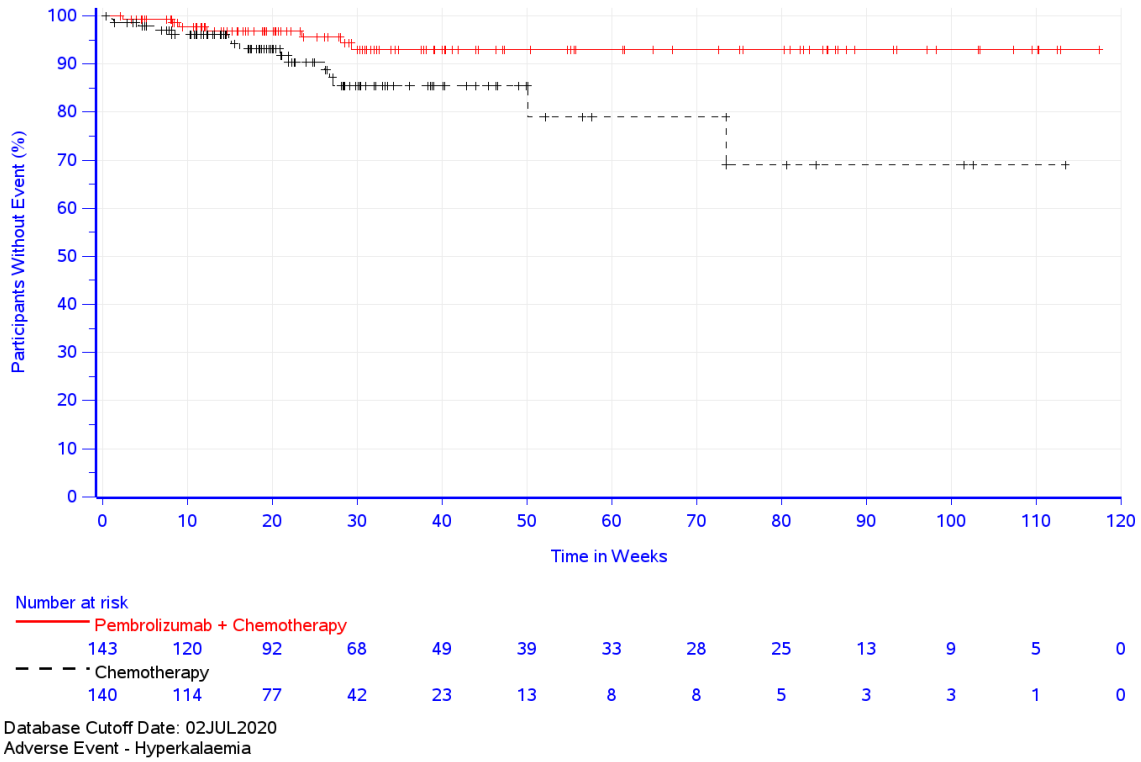


Abbildung 4-248: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Hyperkaliämie“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Für Patienten mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (Tabelle 4-180; Abbildung 4-249) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,25; 0,67]; $p < 0{,}001$; $p_{adj} = 0{,}007$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des PT „Rückenschmerzen“ (HR [95 %-KI]: 0,21 [0,08; 0,60]; $p = 0{,}003$; $p_{adj} = 0{,}003$) (Tabelle 4-180; Abbildung 4-250).

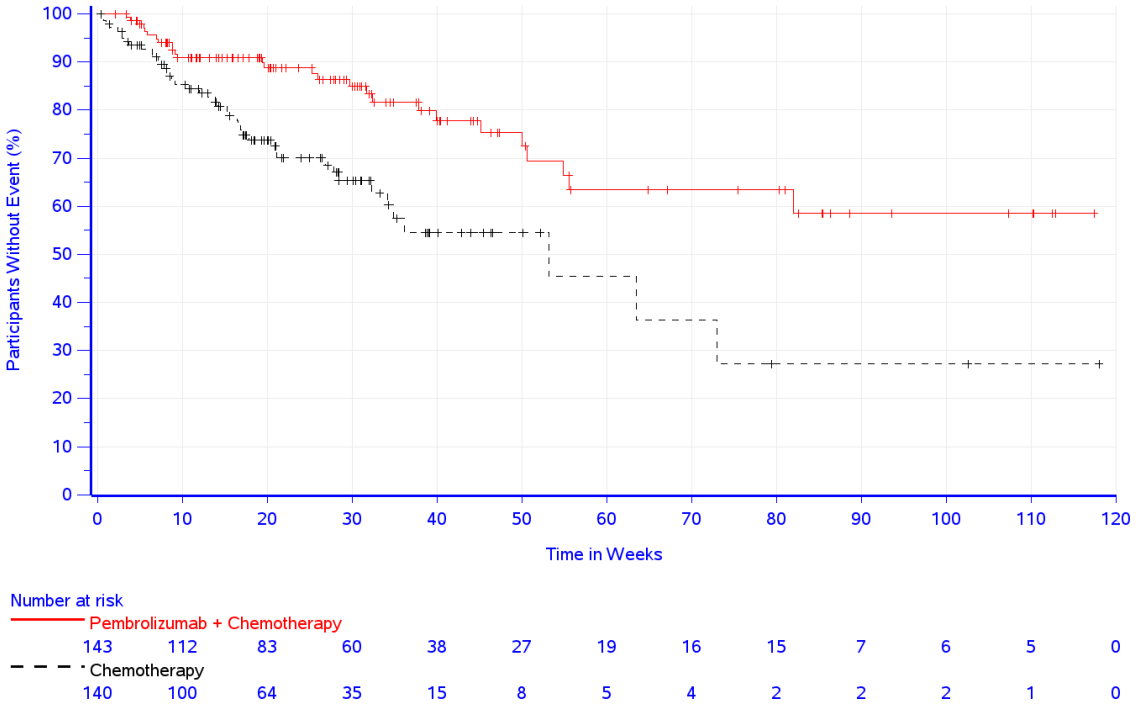


Abbildung 4-249: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

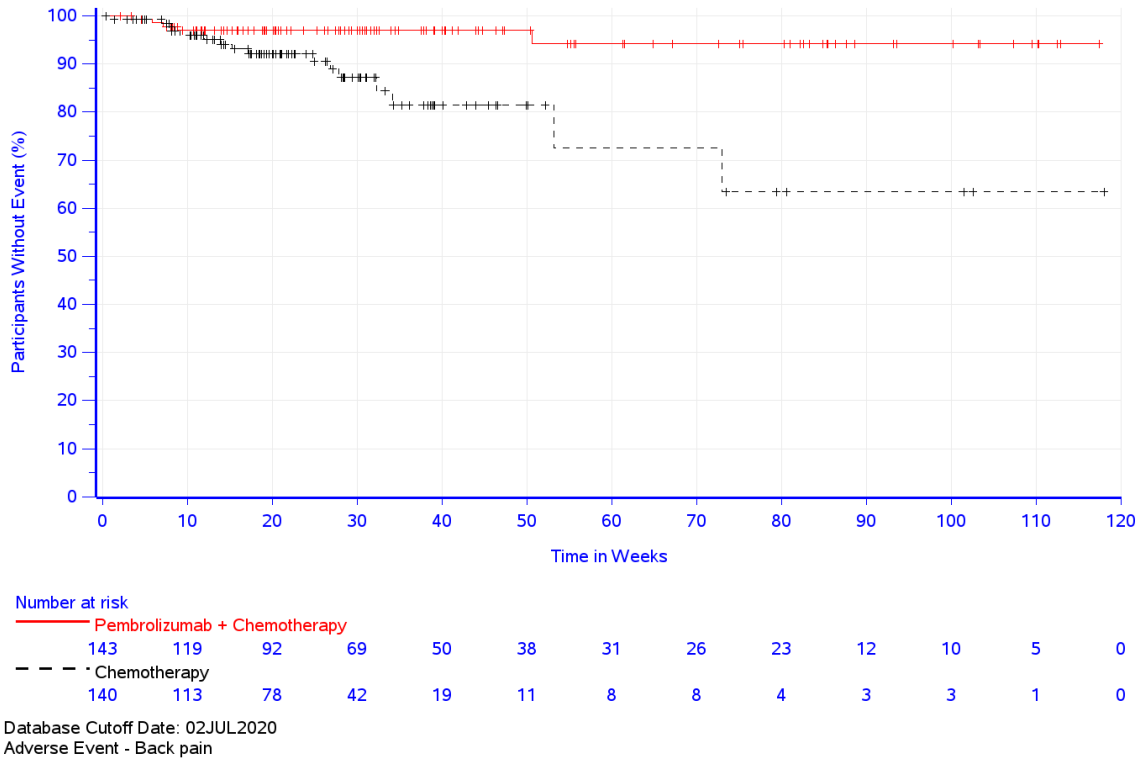


Abbildung 4-250:Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Rückenschmerzen“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Für Patienten mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (Tabelle 4-180) zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der PT „Schmerzen im Oropharynx“ (HR [95 %-KI]: 4,84 [1,07; 21,92]; p = 0,041; p_{adj} = n. s.) (Tabelle 4-180; Abbildung 4-251).

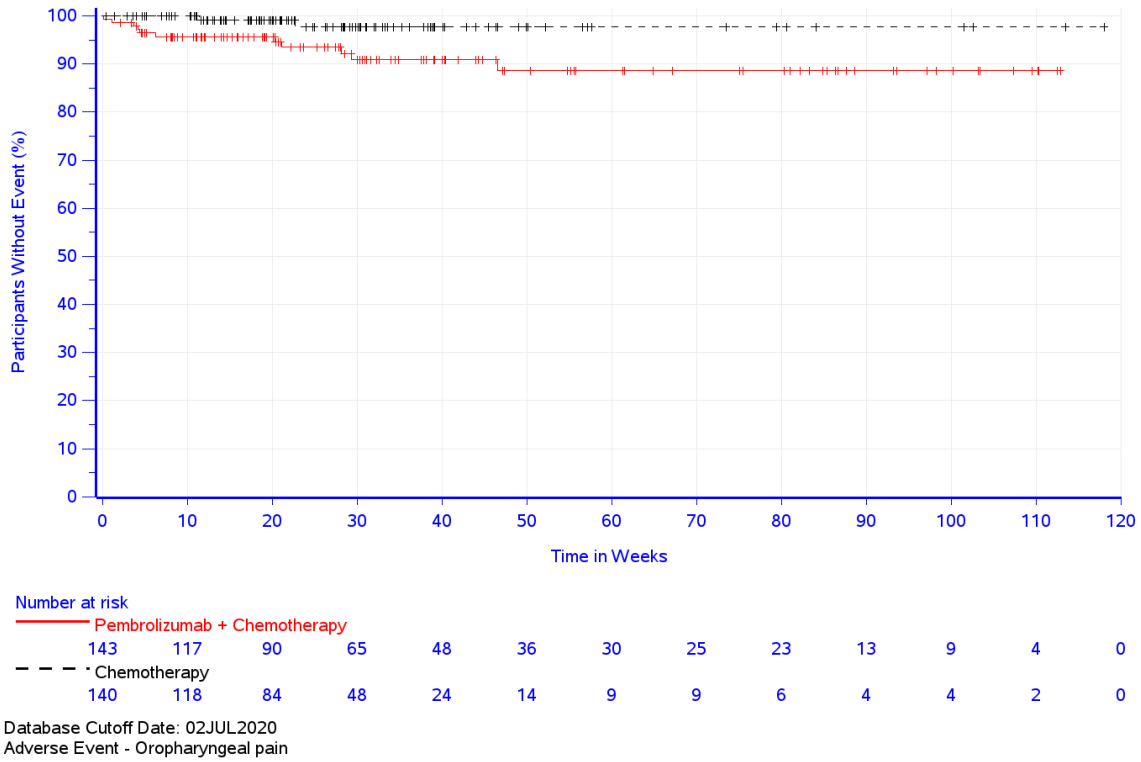


Abbildung 4-251: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Schmerzen im Oropharynx“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Für Patienten mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (Tabelle 4-180, Abbildung 4-252) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,61 [1,09; 2,38]; p = 0,017; p_{adj} = 0,154) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. In dieser SOC liegen keine PT mit signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen vor. PT, welche in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ gehäuft auftraten, siehe Tabelle 4-180.

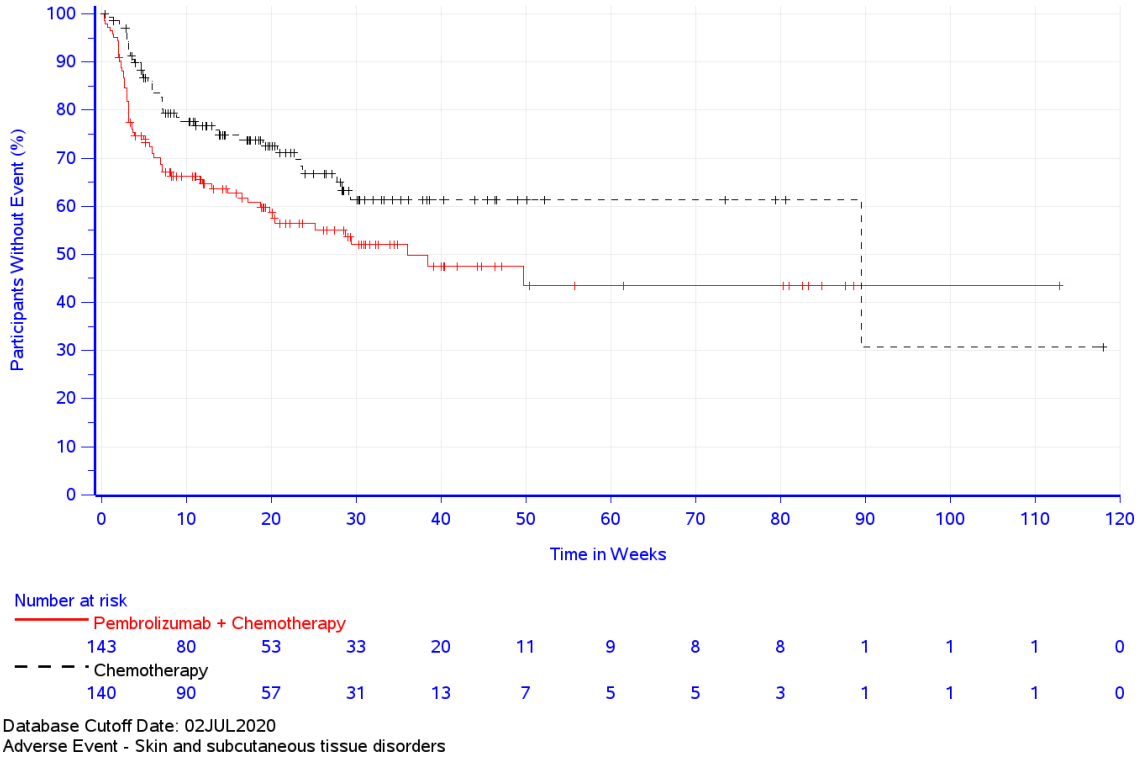


Abbildung 4-252: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-181: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=42)**		**Chemotherapie[b] (N[c]=53)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[d]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patienten mit Ereignis 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	26 (61,9)	14,1 [6,7; 24,7]	36 (67,9)	8,7 [6,1; 17,7]	0,83 [0,50; 1,37]	0,467	0,934
Anaemie	15 (35,7)	Nicht erreicht [20,1; -]	27 (50,9)	19,0 [11,0; -]	0,61 [0,32; 1,14]	0,122	n.s.
Neutropenie	13 (31,0)	Nicht erreicht [16,0; -]	17 (32,1)	Nicht erreicht [18,9; -]	0,97 [0,47; 1,99]	0,930	n.s.
Thrombozytopenie	4 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	6 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,22; 2,78]	0,705	n.s.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	11 (26,2)	Nicht erreicht [-; -]	13 (24,5)	Nicht erreicht [34,6; -]	1,07 [0,48; 2,38]	0,878	0,957

Studie: KEYNOTE 590[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=42)		Chemotherapie[b] (N[c]=53)		Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[d]	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**Adjus-tierter p-Wert[h]**
Tinnitus	8 (19,0)	Nicht erreicht [-; -]	8 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,28 [0,48; 3,40]	0,626	n.s.
Endokrine Erkrankungen	8 (19,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	4,96 [1,05; 23,35]	0,043	0,343
Hyperthyreose	6 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,006	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	39 (92,9)	0,6 [0,4; 1,0]	48 (90,6)	1,0 [0,3; 1,4]	1,02 [0,67; 1,56]	0,916	0,957
Verstopfung	18 (42,9)	Nicht erreicht [17,0; -]	26 (49,1)	20,1 [14,3; -]	0,80 [0,44; 1,47]	0,474	n.s.
Diarrhoe	15 (35,7)	Nicht erreicht [41,0; -]	19 (35,8)	Nicht erreicht [19,3; -]	0,82 [0,41; 1,62]	0,566	n.s.
Mundtrockenheit	5 (11,9)	Nicht erreicht [52,6; -]	2 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,88 [0,56; 14,89]	0,208	n.s.
Dysphagie	7 (16,7)	Nicht erreicht [64,4; -]	10 (18,9)	Nicht erreicht [47,1; -]	0,72 [0,27; 1,93]	0,510	n.s.
Uebelkeit	28 (66,7)	1,0 [0,4; 12,7]	35 (66,0)	3,9 [1,0; 17,1]	1,17 [0,71; 1,92]	0,538	n.s.
Stomatitis	7 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	17 (32,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,43 [0,18; 1,04]	0,061	n.s.
Erbrechen	16 (38,1)	Nicht erreicht [16,0; -]	17 (32,1)	Nicht erreicht [34,6; -]	1,14 [0,58; 2,27]	0,702	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	36 (85,7)	2,6 [0,7; 4,9]	39 (73,6)	3,1 [1,1; 12,1]	1,48 [0,94; 2,34]	0,091	0,472
Asthenie	14 (33,3)	Nicht erreicht [17,4; -]	7 (13,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,77 [1,12; 6,86]	0,028	n.s.
Brustkorbschmerz	5 (11,9)	Nicht erreicht [98,1; -]	6 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,22; 2,76]	0,697	n.s.
Erschöpfung	22 (52,4)	12,6 [7,0; -]	21 (39,6)	Nicht erreicht [13,9; -]	1,40 [0,77; 2,55]	0,269	n.s.
Schleimhautentzuendung	13 (31,0)	Nicht erreicht [24,3; -]	18 (34,0)	Nicht erreicht [11,1; -]	0,90 [0,44; 1,85]	0,783	n.s.
Fieber	10 (23,8)	Nicht erreicht [44,3; -]	5 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,41 [0,82; 7,06]	0,110	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (42,9)	Nicht erreicht [16,3; -]	24 (45,3)	29,4 [15,1; -]	0,90 [0,49; 1,66]	0,732	0,957
Harnwegsinfektion	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	6 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,020	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	8 (15,1)	Nicht erreicht [41,6; -]	0,56 [0,17; 1,85]	0,338	0,934
Untersuchungen	26 (61,9)	17,9 [3,3; 30,1]	33 (62,3)	14,1 [6,9; 22,1]	1,03 [0,61; 1,72]	0,916	0,957
Kreatinin im Blut erhoeht	7 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	9 (17,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,37; 2,67]	0,988	n.s.
Neutrophilenzahl erniedrigt	11 (26,2)	Nicht erreicht [-; -]	12 (22,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,52; 2,68]	0,690	n.s.

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=42)**		**Chemotherapie[b] (N[c]=53)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[d]	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**Adjus-tierter p-Wert[h]**
Thrombozytenzahl vermindert	5 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	6 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,96 [0,29; 3,16]	0,952	n.s.
Gewicht erniedrigt	12 (28,6)	Nicht erreicht [45,0; -]	13 (24,5)	Nicht erreicht [34,6; -]	1,14 [0,52; 2,50]	0,746	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt	5 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	6 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,30; 3,26]	0,992	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	26 (61,9)	12,0 [3,3; 30,1]	34 (64,2)	10,9 [8,7; 21,0]	1,05 [0,63; 1,74]	0,865	0,957
Appetit vermindert	19 (45,2)	53,6 [10,1; -]	17 (32,1)	Nicht erreicht [28,9; -]	1,51 [0,78; 2,91]	0,219	n.s.
Dehydratation	9 (21,4)	Nicht erreicht [-; -]	7 (13,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,56 [0,58; 4,20]	0,383	n.s.
Hypalbuminaemie	3 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	6 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,62 [0,15; 2,46]	0,493	n.s.
Hypokaliaemie	6 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	13 (24,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,55 [0,21; 1,45]	0,229	n.s.
Hypomagnesiaemie	6 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	7 (13,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,37; 3,30]	0,855	n.s.
Hyponatriaemie	4 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	8 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,58 [0,17; 1,93]	0,371	n.s.
Hypophosphataemie	3 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	7 (13,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,53 [0,14; 2,04]	0,354	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	13 (31,0)	78,1 [45,7; -]	14 (26,4)	Nicht erreicht [31,3; -]	0,98 [0,45; 2,11]	0,957	0,957
Arthralgie	5 (11,9)	Nicht erreicht [78,1; -]	2 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,71 [0,51; 14,32]	0,240	n.s.
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	5 (11,9)	Nicht erreicht [64,4; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,060	n.s.
Erkrankungen des Nervensystems	18 (42,9)	32,7 [22,3; -]	32 (60,4)	18,1 [6,1; 28,6]	0,53 [0,29; 0,94]	0,031	0,343
Schwindelgefuehl	4 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	6 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,77 [0,22; 2,72]	0,681	n.s.
Dysgeusie	6 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	7 (13,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,33; 2,97]	0,992	n.s.
Kopfschmerzen	2 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	7 (13,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,33 [0,07; 1,58]	0,165	n.s.
Periphere Neuropathie	10 (23,8)	Nicht erreicht [32,7; -]	13 (24,5)	Nicht erreicht [28,6; -]	0,84 [0,37; 1,92]	0,672	n.s.
Periphere sensorische Neuropathie	1 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	6 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,19 [0,02; 1,58]	0,125	n.s.
Psychiatrische Erkrankungen	10 (23,8)	105,7 [65,1; -]	8 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [0,48; 3,27]	0,651	0,957
Schlaflosigkeit	5 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	4 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,47 [0,39; 5,49]	0,564	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (14,3)	Nicht erreicht [90,1; -]	10 (18,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,62 [0,22; 1,75]	0,367	0,934

Studie: KEYNOTE 590[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=42)		Chemotherapie[b] (N[c]=53)		Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[d]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**Adjustierter p-Wert[h]**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	23 (54,8)	19,6 [8,7; -]	26 (49,1)	21,1 [9,1; -]	1,11 [0,63; 1,94]	0,723	0,957
Husten	6 (14,3)	Nicht erreicht [105,7; -]	5 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,35; 4,20]	0,758	n.s.
Atemnot	6 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	5 (9,4)	Nicht erreicht [49,6; -]	1,38 [0,42; 4,54]	0,600	n.s.
Epistaxis	6 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	2 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	3,70 [0,74; 18,42]	0,110	n.s.
Schluckauf	5 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	7 (13,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,29; 2,87]	0,874	n.s.
Lungenembolie	6 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	5 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,44 [0,44; 4,72]	0,547	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	15 (35,7)	74,6 [23,1; -]	27 (50,9)	28,0 [12,1; -]	0,60 [0,32; 1,14]	0,118	0,472
Alopezie	3 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	6 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,15; 2,40]	0,469	n.s.
Ausschlag	6 (14,3)	Nicht erreicht [47,6; -]	4 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,40 [0,37; 5,25]	0,616	n.s.
Gefäßerkrankungen	12 (28,6)	Nicht erreicht [50,1; -]	18 (34,0)	Nicht erreicht [22,6; -]	0,76 [0,37; 1,59]	0,466	0,934
Hypertonie	2 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	7 (13,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,35 [0,07; 1,67]	0,187	n.s.

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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.
CPS: Combined Positive Score; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert ≥0.05); PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Für Patienten mit Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Endokrine Erkrankungen“ (Tabelle 4-180; Abbildung 4-249) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 4,96 [1,05; 23,35]; p = 0,043; p_{adj} = 0,343) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des PT „Hyperthyroidism“ (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; p = 0,006; p_{adj} = n. s.) (Tabelle 4-180; Abbildung 4-250).

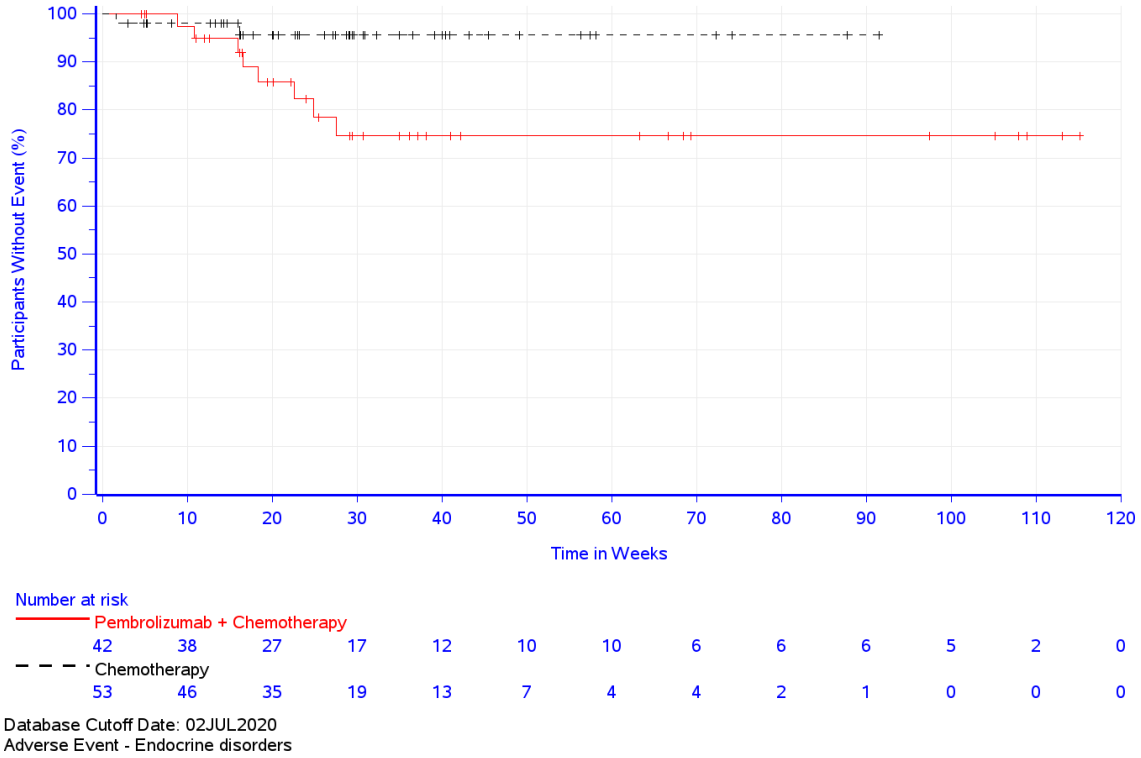


Abbildung 4-253: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

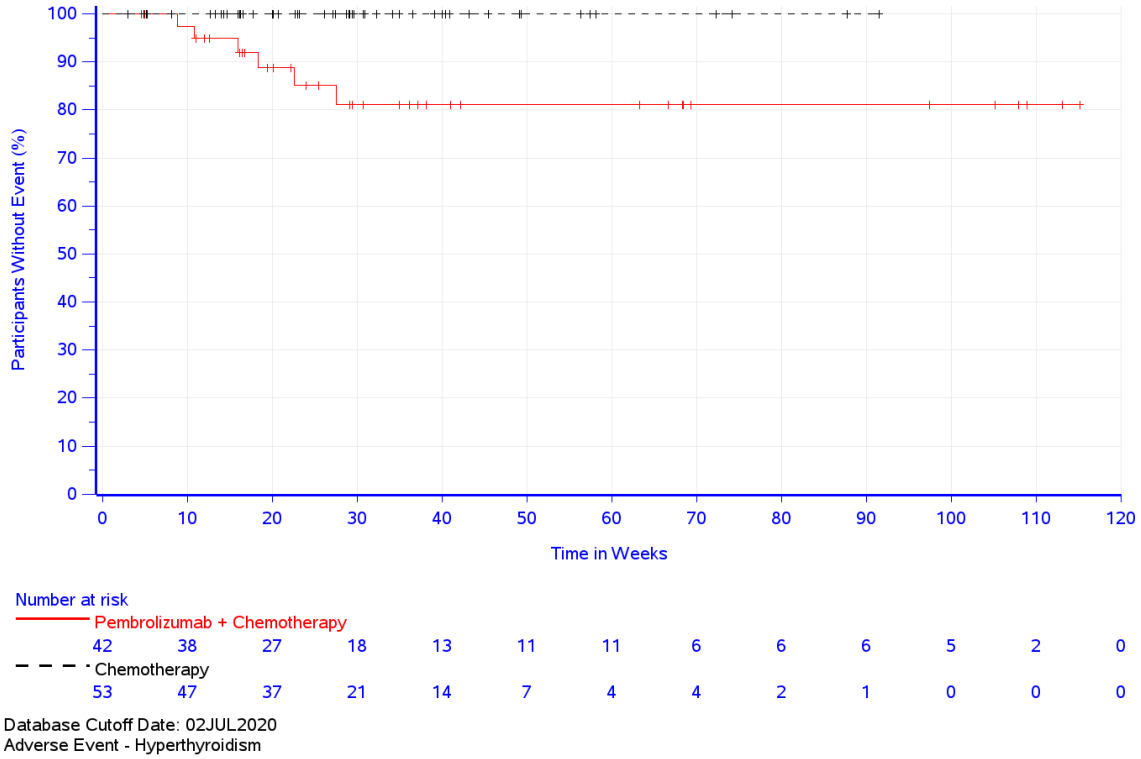


Abbildung 4-254:Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Hyperthyroidism“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Für Patienten mit Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (Tabelle 4-180;Abbildung 4-246) zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des PT „Asthenie“ (HR [95 %-KI]: 2,77 [1,12; 6,86]; p = 0,028; p_{adj} = n. s.) und „Harnwegsinfektionen“ (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; p = 0,020; p_{adj} = n. s.) (Tabelle 4-180; Abbildung 4-247).

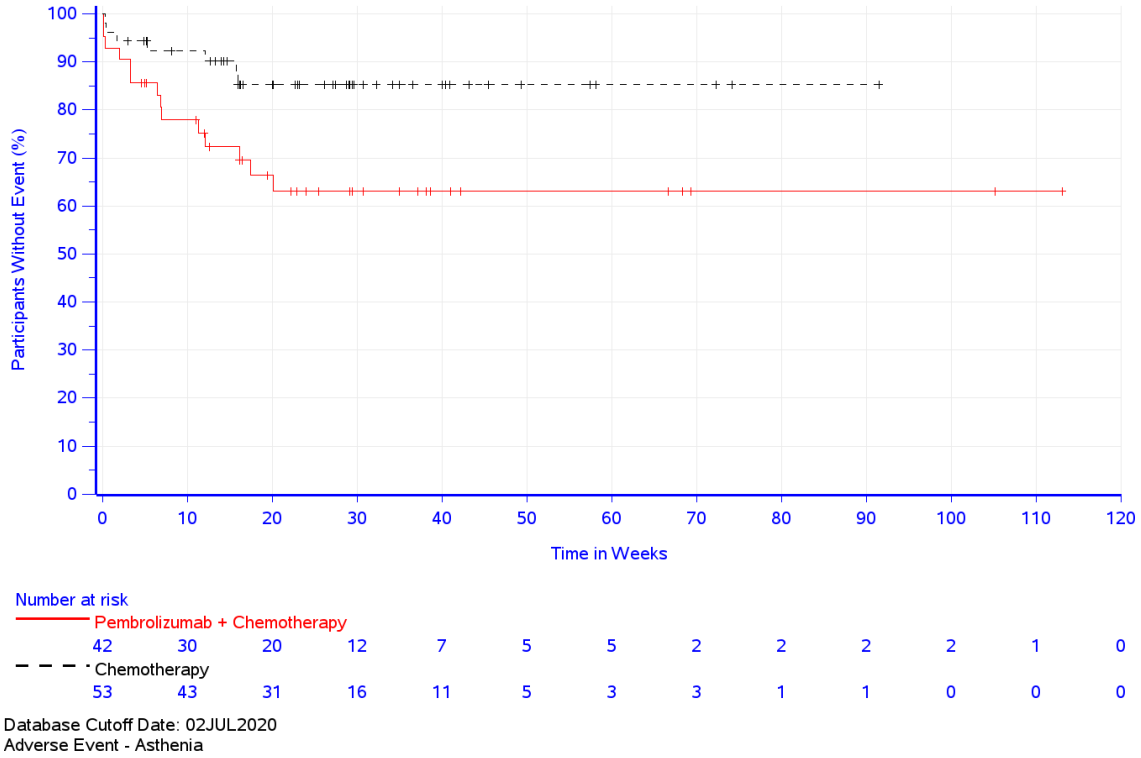


Abbildung 4-255: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Asthenie“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

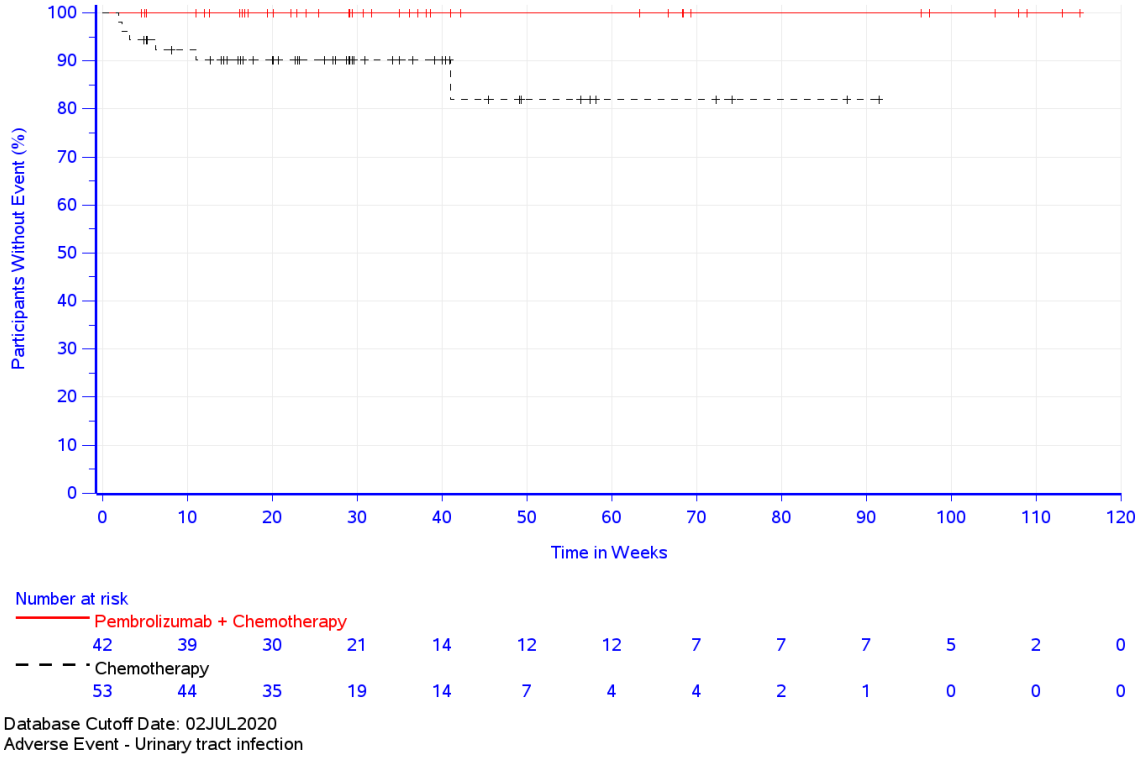
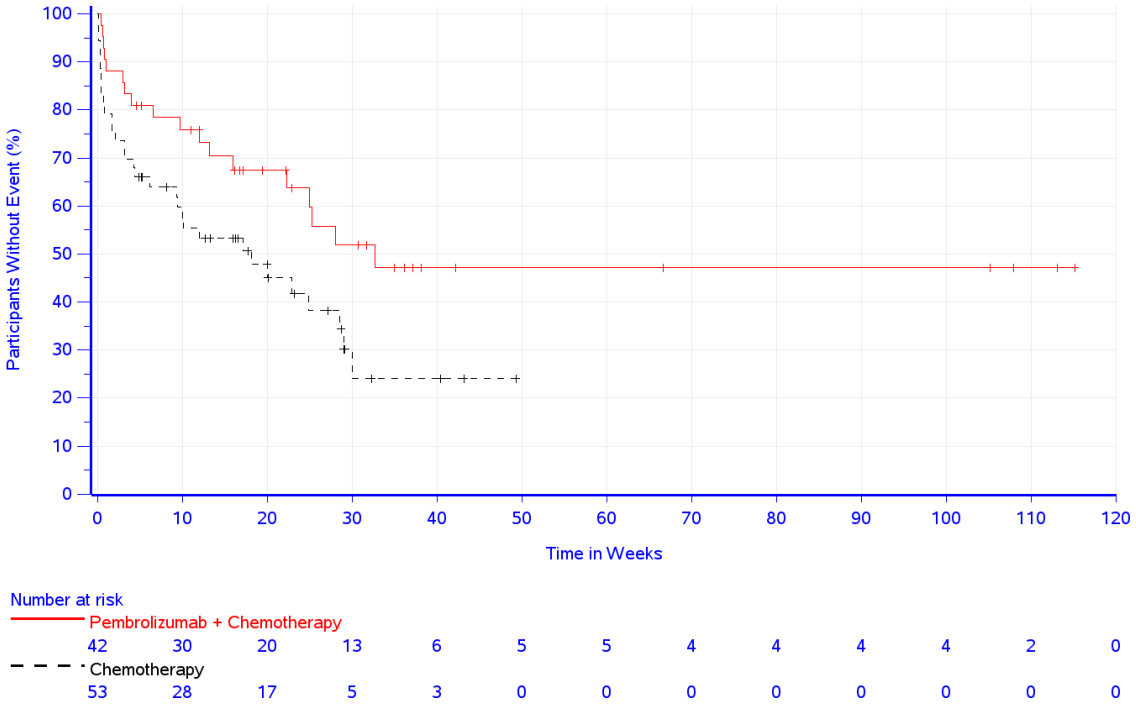


Abbildung 4-256: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Harnwegsinfektionen“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Für Patienten mit Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (Tabelle 4-180, Abbildung 4-252) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,29; 0,94]; p = 0,031; p_{adj} = 0,343) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Cisplatin und 5-FU. In dieser SOC liegen keine PT mit signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen vor. PT, welche in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ gehäuft auftraten, siehe Tabelle 4-180.



Database Cutoff Date: 02JUL2020
Adverse Event - Nervous system disorders

Abbildung 4-257: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ für den Endpunkt

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-182: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=30)**		**Chemotherapie[b] (N[c]=20)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[d]	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**Adjus-tierter p-Wert[h]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	19 (63,3)	10,1 [5,3; 23,1]	14 (70,0)	7,0 [3,0; 16,0]	0,79 [0,39; 1,57]	0,495	0,682
Anaemie	11 (36,7)	Nicht erreicht [15,6; -]	8 (40,0)	Nicht erreicht [7,0; -]	0,86 [0,35; 2,15]	0,753	n.s.
Leukopenie	4 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,091	n.s.
Neutropenie	14 (46,7)	23,1 [6,0; -]	9 (45,0)	Nicht erreicht [6,0; -]	1,04 [0,45; 2,41]	0,926	n.s.
Thrombozytopenie	2 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,09; 4,57]	0,658	n.s.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	8 (26,7)	Nicht erreicht [28,3; -]	6 (30,0)	Nicht erreicht [16,9; -]	0,70 [0,24; 2,06]	0,522	0,682
Hypakusis	3 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,191	n.s.
Ototoxizitaet	1 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	3 (15,0)	Nicht erreicht [27,0; -]	0,19 [0,02; 1,83]	0,150	n.s.
Tinnitus	5 (16,7)	Nicht erreicht [45,7; -]	3 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,05 [0,25; 4,41]	0,948	n.s.
Endokrine Erkrankungen	5 (16,7)	Nicht erreicht [44,3; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,091	0,275
Hypothyreose	4 (13,3)	Nicht erreicht [45,1; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,121	n.s.
Augenerkrankungen	5 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,064	0,273
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	28 (93,3)	0,5 [0,3; 1,0]	16 (80,0)	0,9 [0,1; 7,3]	1,56 [0,83; 2,93]	0,164	0,398
Abdominalschmerz	9 (30,0)	Nicht erreicht [34,4; -]	3 (15,0)	Nicht erreicht [31,1; -]	1,80 [0,48; 6,67]	0,381	n.s.
Schmerzen Oberbauch	3 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	4 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,42 [0,09; 1,90]	0,260	n.s.
Verstopfung	11 (36,7)	Nicht erreicht [13,1; -]	9 (45,0)	Nicht erreicht [1,3; -]	0,69 [0,29; 1,67]	0,412	n.s.
Diarrhoe	14 (46,7)	31,0 [3,0; -]	6 (30,0)	Nicht erreicht [20,7; -]	1,76 [0,67; 4,60]	0,248	n.s.
Mundtrockenheit	4 (13,3)	Nicht erreicht [47,0; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,41 [0,27; 21,69]	0,433	n.s.
Dysphagie	7 (23,3)	Nicht erreicht [31,1; -]	4 (20,0)	Nicht erreicht [27,7; -]	1,08 [0,31; 3,70]	0,908	n.s.

Studie: KEYNOTE 062[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=30)**		**Chemotherapie[b] (N[c]=20)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[d]	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**Adjus-tierter p-Wert[h]**
Uebelkeit	22 (73,3)	0,8 [0,3; 4,7]	9 (45,0)	Nicht erreicht [0,4; -]	2,05 [0,94; 4,47]	0,072	n.s.
Stomatitis	5 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,54 [0,30; 7,96]	0,605	n.s.
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [36,7; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,045	n.s.
Erbrechen	14 (46,7)	40,7 [7,1; -]	4 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,47 [0,81; 7,51]	0,112	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	23 (76,7)	2,6 [1,0; 6,6]	12 (60,0)	11,7 [0,7; -]	1,56 [0,77; 3,16]	0,214	0,408
Asthenie	5 (16,7)	Nicht erreicht [58,0; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	3,05 [0,35; 26,34]	0,310	n.s.
Brustkorbschmerz	4 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,121	n.s.
Erschöpfung	16 (53,3)	20,0 [2,6; -]	7 (35,0)	Nicht erreicht [1,1; -]	1,59 [0,65; 3,88]	0,305	n.s.
Schleimhautentzuendung	9 (30,0)	Nicht erreicht [39,9; -]	3 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,00 [0,54; 7,39]	0,300	n.s.
Oedem	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,082	n.s.
Oedem peripher	2 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [36,0; -]	0,46 [0,06; 3,48]	0,454	n.s.
Fieber	8 (26,7)	Nicht erreicht [51,3; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	5,82 [0,73; 46,67]	0,097	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (43,3)	47,4 [15,0; -]	3 (15,0)	Nicht erreicht [25,0; -]	2,90 [0,82; 10,17]	0,097	0,275
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,17; 5,92]	0,990	0,990
Untersuchungen	18 (60,0)	10,0 [4,1; -]	7 (35,0)	Nicht erreicht [14,1; -]	2,37 [0,99; 5,69]	0,054	0,273
Kreatinin im Blut erhoeht	7 (23,3)	Nicht erreicht [61,0; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	4,60 [0,56; 37,53]	0,154	n.s.
Neutrophilenzahl erniedrigt	7 (23,3)	Nicht erreicht [-; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,47 [0,51; 11,89]	0,259	n.s.
Gewicht erniedrigt	11 (36,7)	Nicht erreicht [11,4; -]	3 (15,0)	Nicht erreicht [26,7; -]	2,73 [0,76; 9,83]	0,124	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt	3 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,09 [0,22; 20,09]	0,523	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	23 (76,7)	5,4 [1,0; 15,1]	12 (60,0)	11,3 [1,9; -]	1,49 [0,74; 3,02]	0,264	0,408
Appetit vermindert	14 (46,7)	42,1 [6,4; -]	6 (30,0)	Nicht erreicht [6,3; -]	1,59 [0,61; 4,17]	0,344	n.s.
Dehydratation	6 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	3 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,31 [0,33; 5,25]	0,700	n.s.
Hypokalzaemie	1 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [25,0; -]	0,29 [0,03; 3,26]	0,319	n.s.
Hypokaliaemie	6	Nicht erreicht	2	Nicht erreicht	1,93	0,421	n.s.

Studie: KEYNOTE 062[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=30)		Chemotherapie[b] (N[c]=20)		Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[d]	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**Adjus-tierter p-Wert[h]**
	(20,0)	[-; -]	(10,0)	[-; -]	[0,39; 9,59]		
Hypomagnesiaemie	6 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,08 [0,42; 10,33]	0,369	n.s.
Hyponatriaemie	5 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,061	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	11 (36,7)	Nicht erreicht [13,4; -]	4 (20,0)	Nicht erreicht [27,0; -]	2,04 [0,65; 6,41]	0,223	0,408
Schmerz in einer Extremitaet	4 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,51 [0,28; 22,50]	0,411	n.s.
Erkrankungen des Nervensystems	21 (70,0)	19,1 [7,3; 28,1]	7 (35,0)	Nicht erreicht [8,3; -]	2,32 [0,98; 5,47]	0,056	0,273
Schwindelgefuehl	5 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,94 [0,34; 25,30]	0,326	n.s.
Dysgeusie	4 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,69 [0,30; 24,10]	0,376	n.s.
Kopfschmerzen	7 (23,3)	Nicht erreicht [61,3; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,42 [0,50; 11,65]	0,271	n.s.
Periphere Neuropathie	5 (16,7)	Nicht erreicht [41,0; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	3,02 [0,35; 26,01]	0,314	n.s.
Periphere sensorische Neuropathie	5 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,081	n.s.
Synkope	2 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,59 [0,08; 4,18]	0,595	n.s.
Psychiatrische Erkrankungen	6 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	4 (20,0)	Nicht erreicht [18,0; -]	1,03 [0,29; 3,65]	0,964	0,990
Depression	2 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,65 [0,09; 4,61]	0,665	n.s.
Schlaflosigkeit	3 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,99 [0,21; 19,10]	0,553	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (20,0)	Nicht erreicht [72,9; -]	3 (15,0)	Nicht erreicht [21,1; -]	1,07 [0,26; 4,36]	0,927	0,990
Akute Nierenschaedigung	1 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,30 [0,03; 3,34]	0,328	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17 (56,7)	24,4 [7,9; 91,4]	7 (35,0)	Nicht erreicht [11,4; -]	1,67 [0,69; 4,04]	0,253	0,408
Husten	4 (13,3)	Nicht erreicht [51,3; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,21; 6,51]	0,849	n.s.
Atemnot	7 (23,3)	91,4 [91,4; -]	3 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,44 [0,37; 5,58]	0,599	n.s.
Schluckauf	4 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,105	n.s.
Schmerzen im Oropharynx	2 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,08; 4,27]	0,611	n.s.
Lungenembolie	2 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,61 [0,08; 4,34]	0,619	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	20 (66,7)	13,9 [5,7; 39,0]	6 (30,0)	Nicht erreicht [3,1; -]	2,42 [0,97; 6,04]	0,058	0,273

Studie: KEYNOTE 062[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=30)		Chemotherapie[b] (N[c]=20)		Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[d]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**Adjustierter p-Wert[h]**
Alopezie	3 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,145	n.s.
Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom	7 (23,3)	Nicht erreicht [-; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,38 [0,49; 11,44]	0,281	n.s.
Juckreiz	6 (20,0)	86,0 [36,0; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,054	n.s.
Ausschlag	11 (36,7)	91,7 [25,0; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	3,84 [0,85; 17,37]	0,081	n.s.
Gefäßerkrankungen	8 (26,7)	71,6 [64,6; -]	5 (25,0)	Nicht erreicht [24,1; -]	0,90 [0,29; 2,78]	0,857	0,990
Embolie	2 (6,7)	Nicht erreicht [71,6; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,47 [0,06; 3,56]	0,468	n.s.
Hypertonie	3 (10,0)	Nicht erreicht [64,6; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,188	n.s.

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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.
CPS: Combined Positive Score; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert ≥ 0.05); PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Für Patienten mit Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Tabelle 4-180) zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der PT „Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich“ (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; p = 0,045; p_{adj} = n. s.) (Tabelle 4-180; Abbildung 4-248).

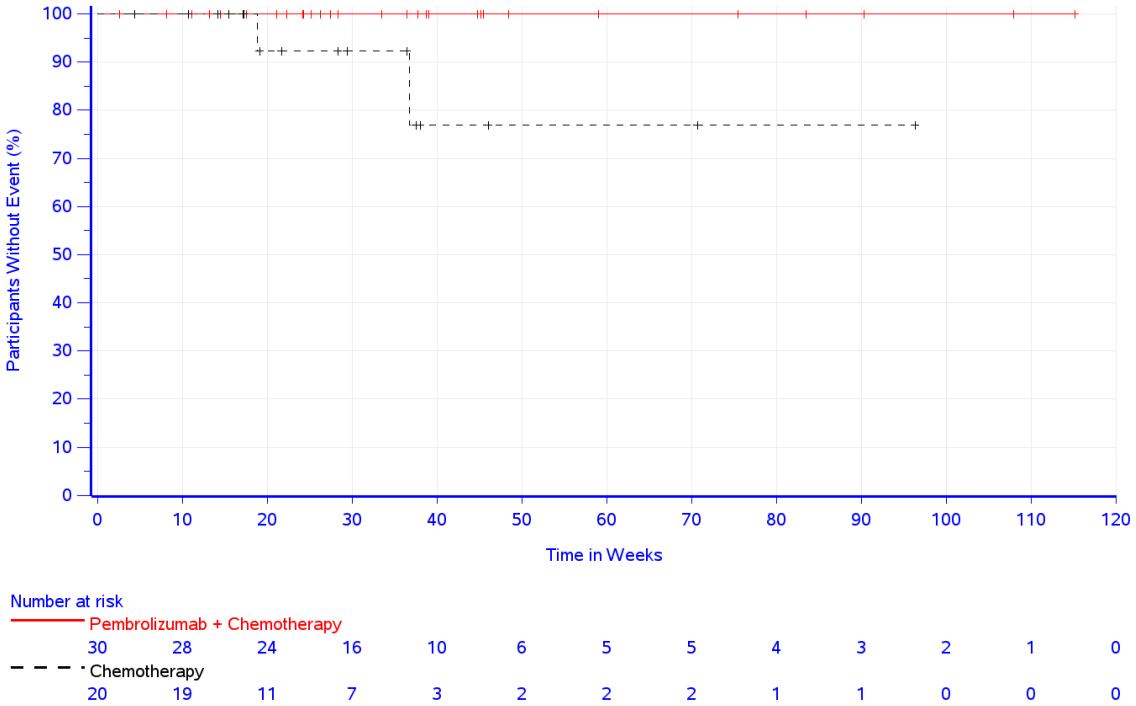


Abbildung 4-258: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-183: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=185)**		**Chemotherapie[b] (N[c]=193)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)[d]	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**Adjus-tierter p-Wert[h]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	9 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	15 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,26; 1,38]	0,230	0,536
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	36 (19,5)	Nicht erreicht [-; -]	32 (16,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,68; 1,77]	0,715	0,834
Dysphagie	11 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,28 [0,91; 11,84]	0,070	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	17 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,26 [0,10; 0,71]	0,009	0,061
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29 (15,7)	Nicht erreicht [106,7; -]	24 (12,4)	Nicht erreicht [79,7; -]	1,03 [0,60; 1,79]	0,906	0,906
Pneumonie	16 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	16 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,42; 1,73]	0,669	n.s.
Untersuchungen	12 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	9 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,36 [0,57; 3,23]	0,486	0,815
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	16 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	18 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,42; 1,63]	0,582	0,815
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	22 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	14 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,51 [0,77; 2,96]	0,227	0,536

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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.
CPS: Combined Positive Score; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert ≥0.05); PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (Tabelle 4-183) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,26 [0,01; 0,71]; p = 0,009; p_{adj} = 0,061) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (Tabelle 4-183; Abbildung 4-259).

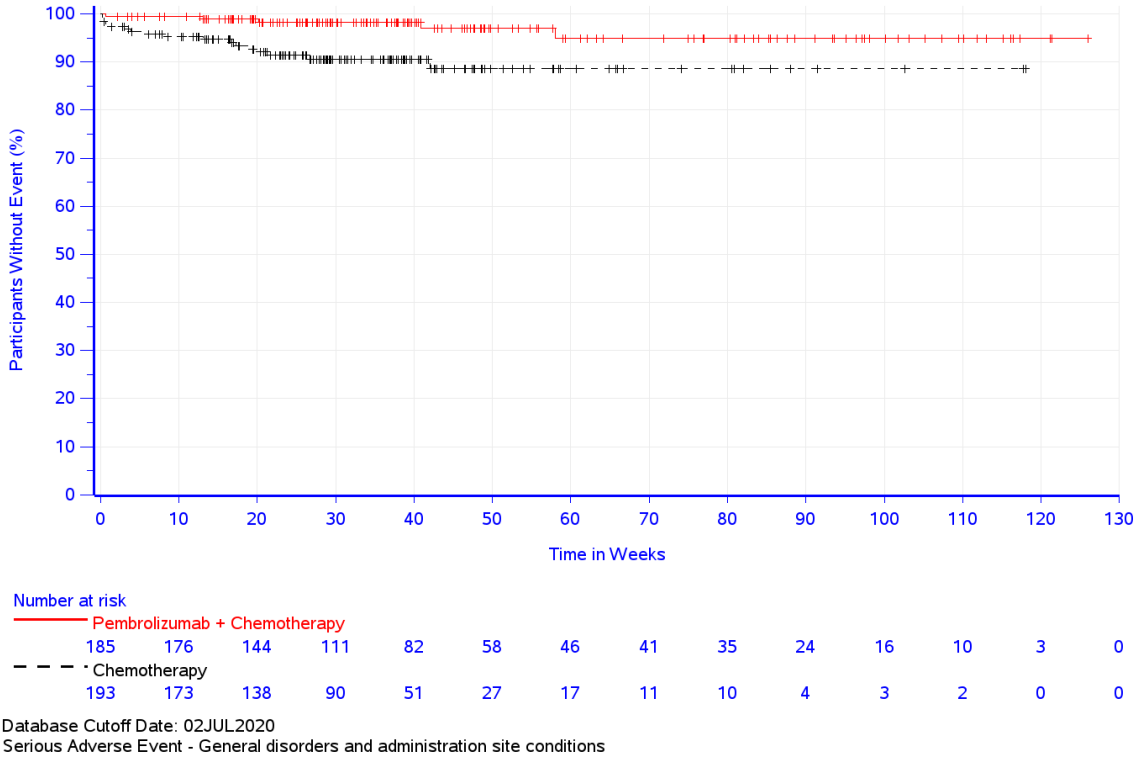


Abbildung 4-259: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-184: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=143)**		**Chemotherapie[b] (N[c]=140)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)[d]	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**Adjus-tierter p-Wert[h]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	11 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,51 [0,19; 1,37]	0,182	0,726
Febrile Neutropenie	3 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	7 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,40 [0,10; 1,56]	0,189	n.s.
Herzerkrankungen	5 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	7 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,61 [0,19; 1,94]	0,402	0,823
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27 (18,9)	Nicht erreicht [-; -]	22 (15,7)	Nicht erreicht [68,3; -]	1,14 [0,65; 2,01]	0,645	0,823
Dysphagie	9 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	2 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	3,58 [0,76; 16,74]	0,106	n.s.

Studie: KEYNOTE 590[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=143)		Chemotherapie[b] (N[c]=140)		Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)[d]	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**Adjus-tierter p-Wert[h]**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	15 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,11 [0,02; 0,47]	0,003	0,025
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (14,0)	Nicht erreicht [101,9; -]	19 (13,6)	Nicht erreicht [71,3; -]	0,82 [0,43; 1,55]	0,534	0,823
Pneumonie	13 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	14 (10,0)	Nicht erreicht [71,3; -]	0,72 [0,33; 1,55]	0,403	n.s.
Untersuchungen	9 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	9 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,95 [0,38; 2,40]	0,920	0,920
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	13 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,87 [0,40; 1,88]	0,720	0,823
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	10 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,39 [0,63; 3,07]	0,418	0,823

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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.
CPS: Combined Positive Score; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert ≥0.05); PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Für Patienten mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (Tabelle 4-184; Abbildung 4-260) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,11 [0,02; 0,47]; p = 0,003; p_{adj} = 0,025) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.

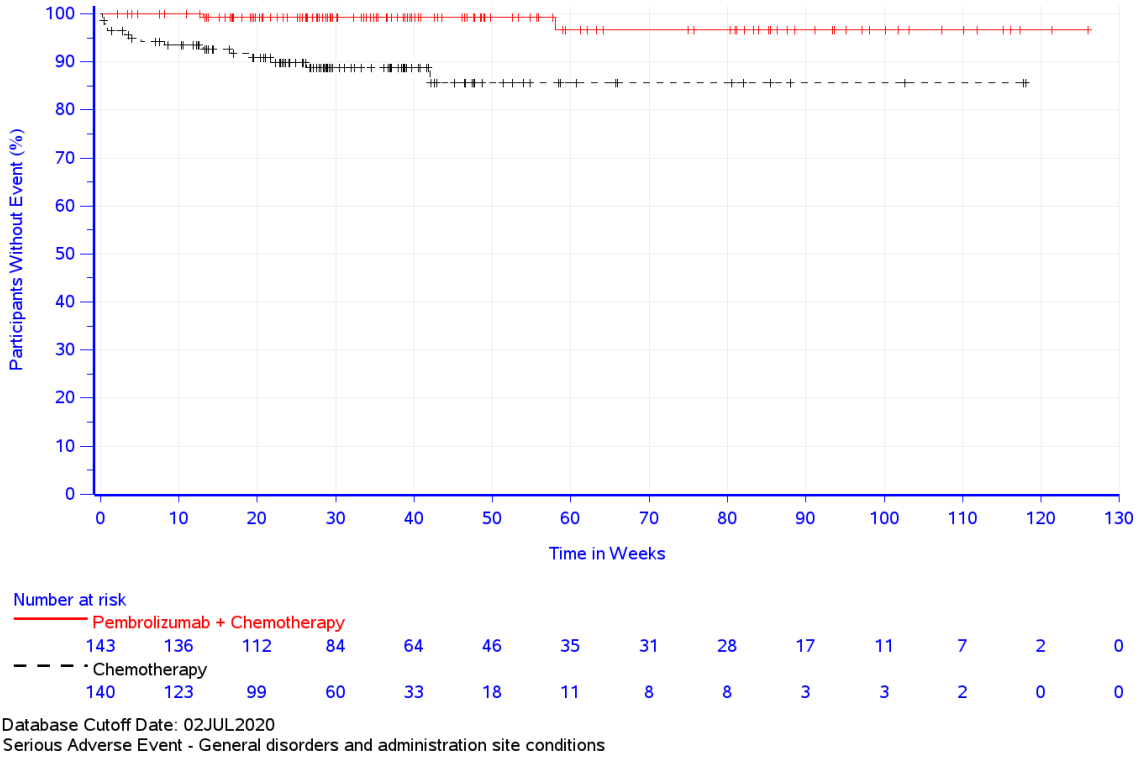


Abbildung 4-260: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-185: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=42)**		**Chemotherapie[b] (N[c]=53)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)[d]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patienten mit Ereignis 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 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	4 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,21; 4,15]	0,924	0,943
Herzerkrankungen	3 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	3,52 [0,36; 34,05]	0,277	0,693
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (21,4)	Nicht erreicht [96,3; -]	10 (18,9)	Nicht erreicht [60,3; -]	0,97 [0,38; 2,46]	0,943	0,943
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	2 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,78 [0,30; 10,64]	0,529	0,783
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (21,4)	Nicht erreicht [106,7; -]	5 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,99 [0,65; 6,08]	0,229	0,693

Studie: KEYNOTE 590[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=42)		Chemotherapie[b] (N[c]=53)		Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)[d]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**Adjustierter p-Wert[h]**
Pneumonie	3 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	2 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,87 [0,31; 11,21]	0,492	n.s.
Untersuchungen	3 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,054	0,536
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	5 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,70 [0,17; 2,93]	0,626	0,783
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	3 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,111	0,557
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	4 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,80 [0,51; 6,40]	0,360	0,721
Lungenembolie	3 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	4 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,20; 4,03]	0,892	n.s.
Gefäßerkrankungen	2 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	4 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,61 [0,11; 3,35]	0,572	0,783

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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.
CPS: Combined Positive Score; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert ≥0.05); PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Für Patienten mit Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in keiner der SOC und PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-184).

Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-186: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=30)**		**Chemotherapie[b] (N[c]=20)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)[d]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patienten mit Ereignis 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 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	3 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,12; 3,00]	0,536	0,894
Anaemie	1 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,28 [0,03; 3,07]	0,296	n.s.
Febrile Neutropenie	1 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,04; 11,05]	0,794	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (23,3)	Nicht erreicht [42,4; -]	5 (25,0)	Nicht erreicht [29,4; -]	0,91 [0,29; 2,87]	0,870	0,967
Dysphagie	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,068	n.s.
Uebelkeit	2 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,09; 4,66]	0,673	n.s.
Pankreatitis	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,221	n.s.
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,214	n.s.
Erbrechen	2 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,62 [0,09; 4,40]	0,630	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,058	0,579
Fieber	2 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,240	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,36 [0,12; 14,96]	0,803	0,967
Sepsis	1 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,04; 10,57]	0,770	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,08 [0,22; 20,04]	0,525	0,894
Dehydratation	3 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,08 [0,22; 20,04]	0,525	n.s.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,229	0,620
Tumorschmerzen	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,229	n.s.
Erkrankungen des Nervensystems	2 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,248	0,620
Synkope	2 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,248	n.s.

Studie: KEYNOTE 062[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=30)**		**Chemotherapie[b] (N[c]=20)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)[d]	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**Adjus-tierter p-Wert[h]**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (6,7)	Nicht erreicht [72,9; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,09; 11,66]	0,971	0,971
Akute Nierenschaedigung	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,221	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,35 [0,12; 14,86]	0,808	0,967
Lungenembolie	2 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,35 [0,12; 14,86]	0,808	n.s.
Gefäßerkrankungen	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,183	0,620
Orthostasesyndrom	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,183	n.s.

a: Datenschnitt: 26. März 2019

b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin

c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10

d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten

e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

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.

CPS: Combined Positive Score; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert ≥0.05); PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Für Patienten mit Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in keiner der SOC und PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-184).

Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

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

Tabelle 4-187: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=185)**		**Chemotherapie[b] (N[c]=193)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)[d]	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**Adjus-tierter p-Wert[h]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	61 (33,0)	Nicht erreicht [99,1; -]	77 (39,9)	45,7 [24,0; -]	0,74 [0,53; 1,04]	0,081	0,733
Anaemie	35 (18,9)	Nicht erreicht [-; -]	42 (21,8)	Nicht erreicht [50,1; -]	0,77 [0,49; 1,21]	0,260	n.s.
Neutropenie	28 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	31 (16,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,55; 1,52]	0,717	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	54 (29,2)	Nicht erreicht [-; -]	59 (30,6)	72,0 [41,4; -]	0,88 [0,61; 1,28]	0,497	0,885
Dysphagie	15 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	8 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,68 [0,71; 3,99]	0,242	n.s.
Uebelkeit	11 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	12 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,40; 2,07]	0,828	n.s.
Stomatitis	11 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	9 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,52; 3,03]	0,611	n.s.
Erbrechen	15 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	8 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,87 [0,79; 4,41]	0,155	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	32 (17,3)	Nicht erreicht [109,0; -]	34 (17,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,55; 1,46]	0,651	0,885
Erschöpfung	17 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	13 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,58; 2,51]	0,608	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	30 (16,2)	Nicht erreicht [106,7; -]	32 (16,6)	Nicht erreicht [79,7; -]	0,82 [0,49; 1,35]	0,432	0,885
Pneumonie	13 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	17 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,67 [0,32; 1,38]	0,275	n.s.
Untersuchungen	63 (34,1)	Nicht erreicht [105,7; -]	62 (32,1)	Nicht erreicht [37,0; -]	1,01 [0,71; 1,43]	0,964	0,964
Neutrophilenzahl erniedrigt	44 (23,8)	Nicht erreicht [-; -]	40 (20,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,74; 1,75]	0,551	n.s.
Thrombozytenzahl vermindert	4 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	12 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,33 [0,11; 1,02]	0,055	n.s.
Gewicht erniedrigt	4 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	12 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,24 [0,08; 0,76]	0,015	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt	16 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	13 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,61; 2,64]	0,521	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	51 (27,6)	Nicht erreicht [97,1; -]	53 (27,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,63; 1,36]	0,688	0,885
Hypokaliaemie	14 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	18 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,38; 1,54]	0,453	n.s.
Hyponatriaemie	28 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	20 (10,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,40 [0,79; 2,48]	0,255	n.s.

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=185)**		**Chemotherapie[b] (N[c]=193)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)[d]	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**Adjus-tierter p-Wert[h]**
Erkrankungen des Nervensystems	10 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	11 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,81 [0,34; 1,93]	0,640	0,885
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	23 (12,4)	Nicht erreicht [-; -]	21 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,53; 1,76]	0,917	0,964
Gefäßerkrankungen	13 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	19 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,61 [0,30; 1,24]	0,173	0,781

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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.
CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert ≥0.05); PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC „Untersuchungen“ (Tabelle 4-187) zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des PT „Gewicht erniedrigt“ (HR [95 %-KI]: 0,24 [0,08; 0,76]; p = 0,015; p_{adj} = n. s.) (Tabelle 4-187; Abbildung 4-261).

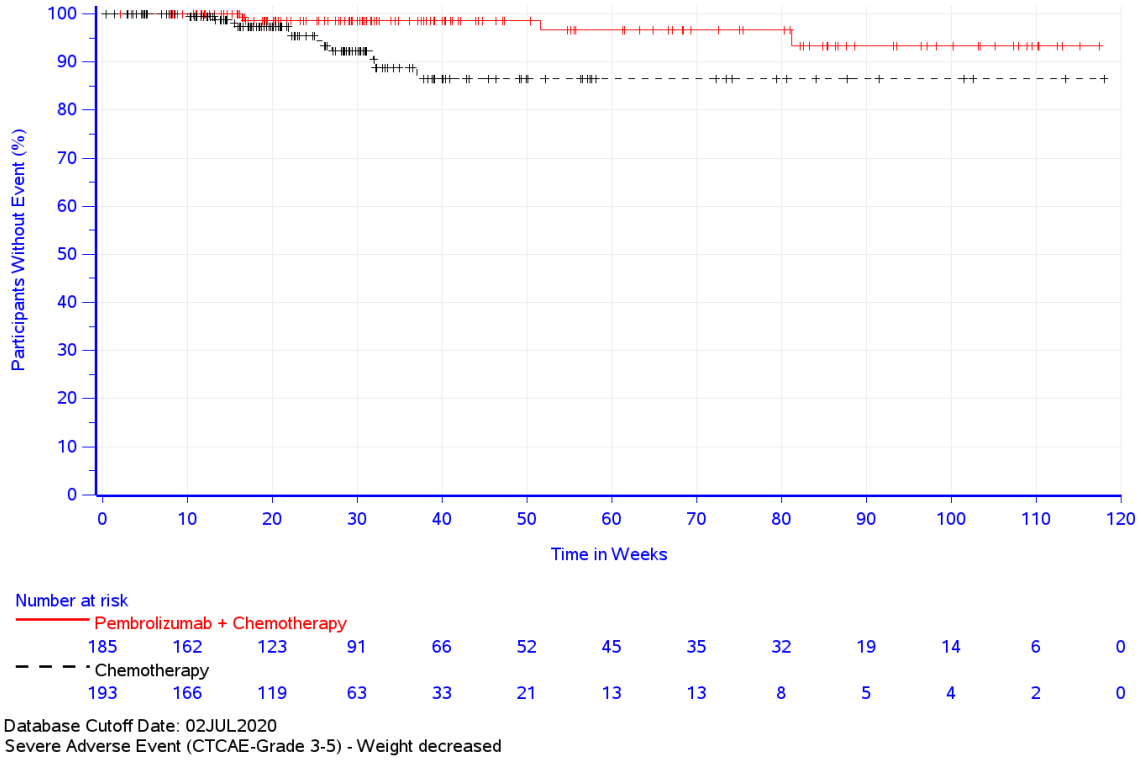


Abbildung 4-261: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Gewicht erniedrigt“ für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

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

Tabelle 4-188: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=143)**		**Chemotherapie[b] (N[c]=140)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)[d]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patienten mit Ereignis 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	49 (34,3)	Nicht erreicht [77,0; -]	58 (41,4)	41,7 [19,1; -]	0,72 [0,49; 1,06]	0,101	0,434
Anaemie	29 (20,3)	Nicht erreicht [99,1; -]	33 (23,6)	Nicht erreicht [45,7; -]	0,76 [0,46; 1,26]	0,285	n.s.
Febrile Neutropenie	4 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	8 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,47 [0,14; 1,55]	0,215	n.s.
Neutropenie	22 (15,4)	Nicht erreicht [-; -]	21 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,54; 1,80]	0,967	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	45 (31,5)	Nicht erreicht [-; -]	41 (29,3)	72,0 [41,4; -]	1,02 [0,66; 1,56]	0,935	0,958

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=143)**		**Chemotherapie[b] (N[c]=140)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)[d]	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**Adjus-tierter p-Wert[h]**
Dysphagie	13 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	6 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,77 [0,66; 4,71]	0,253	n.s.
Uebelkeit	10 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	11 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,84 [0,36; 1,99]	0,695	n.s.
Stomatitis	10 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	4 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	2,44 [0,77; 7,78]	0,132	n.s.
Erbrechen	14 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	7 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,85 [0,74; 4,60]	0,185	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21 (14,7)	Nicht erreicht [-; -]	28 (20,0)	Nicht erreicht [50,3; -]	0,64 [0,36; 1,13]	0,122	0,434
Erschöpfung	12 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	10 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,42; 2,30]	0,963	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (15,4)	Nicht erreicht [-; -]	26 (18,6)	Nicht erreicht [71,3; -]	0,67 [0,37; 1,19]	0,170	0,434
Pneumonie	11 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	15 (10,7)	Nicht erreicht [71,3; -]	0,57 [0,26; 1,26]	0,163	n.s.
Untersuchungen	49 (34,3)	Nicht erreicht [-; -]	49 (35,0)	Nicht erreicht [31,6; -]	0,92 [0,62; 1,37]	0,677	0,906
Neutrophilenzahl erniedrigt	34 (23,8)	Nicht erreicht [-; -]	31 (22,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,64; 1,70]	0,860	n.s.
Thrombozytenzahl vermindert	3 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	11 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,25 [0,07; 0,90]	0,033	n.s.
Gewicht erniedrigt	1 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	9 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,07 [0,01; 0,58]	0,013	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt	14 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	10 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,35 [0,60; 3,04]	0,469	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	44 (30,8)	Nicht erreicht [88,0; -]	36 (25,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,71; 1,72]	0,668	0,906
Appetit vermindert	8 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	8 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,87 [0,33; 2,35]	0,791	n.s.
Hypokaliaemie	10 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	12 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,32; 1,75]	0,507	n.s.
Hyponatriaemie	26 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]	16 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,52 [0,81; 2,83]	0,193	n.s.
Erkrankungen des Nervensystems	9 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	8 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,37; 2,54]	0,958	0,958
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	7 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,39 [0,10; 1,51]	0,173	0,434
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	15 (10,7)	Nicht erreicht [71,3; -]	0,88 [0,44; 1,78]	0,725	0,906
Aspirationspneumonie	8 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	4 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,49 [0,44; 5,01]	0,523	n.s.
Gefäßerkrankungen	8 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	10 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,61 [0,24; 1,57]	0,303	0,606

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=143)**		**Chemotherapie[b] (N[c]=140)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)[d]	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**Adjus-tierter p-Wert[h]**

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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.
CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert ≥0.05); PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Für Patienten mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC „Untersuchungen“ (Tabelle 4-188) zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-188):

- „Thrombozytenzahl vermindert“ (HR [95 %-KI]: 0,25 [0,07; 0,90]; p = 0,033; p_{adj} = n. s.) (Abbildung 4-262)
- „Gewicht erniedrigt“ (HR [95 %-KI]: 0,07 [0,01; 0,58]; p = 0,013; p_{adj} = n. s.) (Abbildung 4-263)

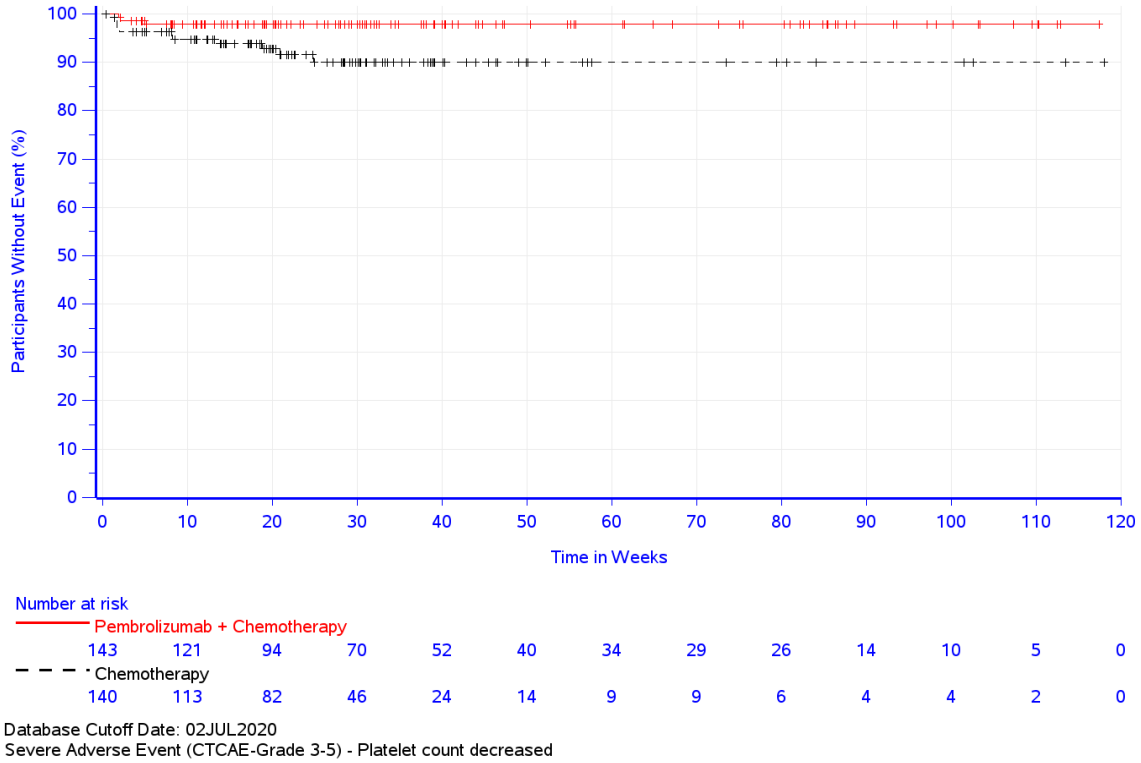


Abbildung 4-262: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Thrombozytenzahl vermindert“ für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

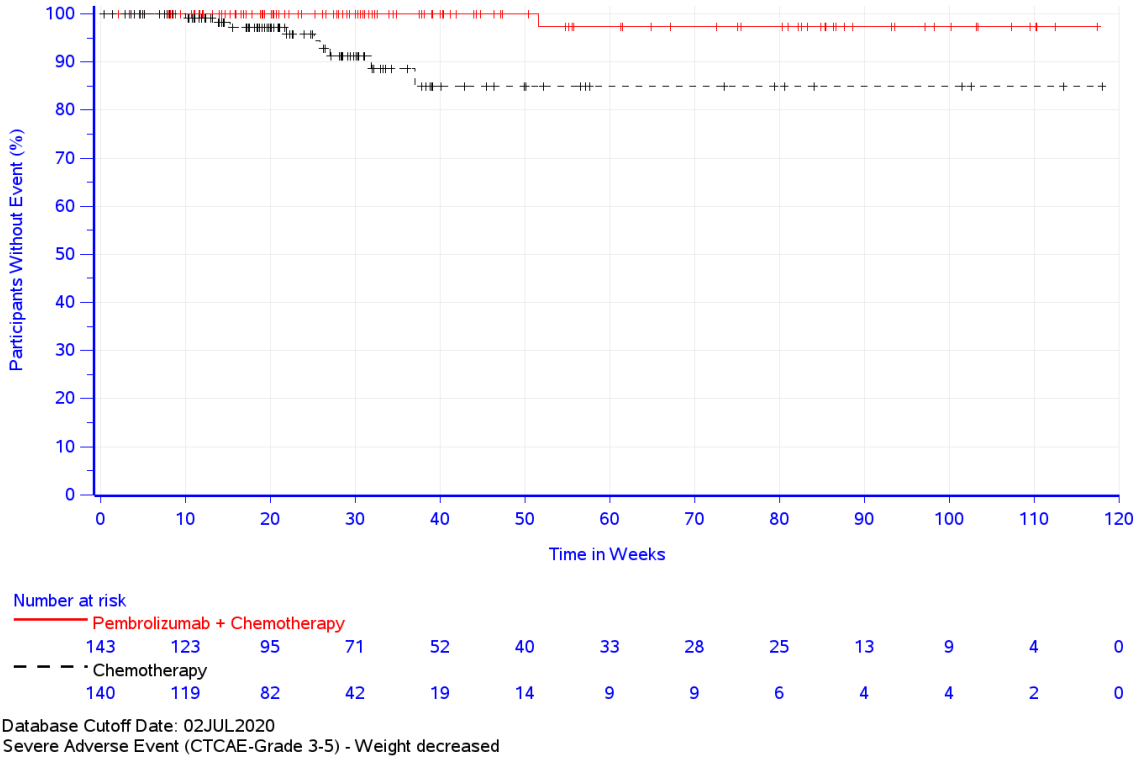


Abbildung 4-263: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Gewicht erniedrigt“ für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

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

Tabelle 4-189: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=42)**		**Chemotherapie[b] (N[c]=53)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)[d]	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**Adjus-tierter p-Wert[h]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (28,6)	Nicht erreicht [-; -]	19 (35,8)	Nicht erreicht [18,1; -]	0,77 [0,37; 1,59]	0,478	0,621
Anaemie	6 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	9 (17,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,27; 2,12]	0,588	n.s.
Neutropenie	6 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	10 (18,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,73 [0,26; 2,00]	0,538	n.s.
Herzerkrankungen	3 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,049	0,333
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (21,4)	Nicht erreicht [96,3; -]	18 (34,0)	60,3 [33,3; -]	0,50 [0,22; 1,16]	0,109	0,333
Diarrhoe	1 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	3 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,41 [0,04; 3,89]	0,434	n.s.

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=42)**		**Chemotherapie[b] (N[c]=53)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)[d]	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**Adjus-tierter p-Wert[h]**
Stomatitis	1 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,25 [0,03; 2,10]	0,200	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (26,2)	109,0 [109,0; -]	6 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,23 [0,81; 6,13]	0,121	0,333
Asthenie	5 (11,9)	Nicht erreicht [109,0; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,026	n.s.
Erschöpfung	5 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	3 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,14 [0,51; 8,97]	0,296	n.s.
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	3,30 [0,34; 31,82]	0,302	0,621
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (19,0)	Nicht erreicht [106,7; -]	6 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,45 [0,49; 4,30]	0,508	0,621
Untersuchungen	14 (33,3)	105,7 [81,1; -]	13 (24,5)	Nicht erreicht [40,6; -]	1,22 [0,56; 2,66]	0,610	0,671
Neutrophilenzahl erniedrigt	10 (23,8)	Nicht erreicht [-; -]	9 (17,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,46 [0,59; 3,59]	0,413	n.s.
Gewicht erniedrigt	3 (7,1)	Nicht erreicht [81,1; -]	3 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,18; 4,91]	0,946	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt	2 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	3 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,14; 5,07]	0,855	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	17 (32,1)	Nicht erreicht [37,7; -]	0,48 [0,20; 1,17]	0,107	0,333
Dehydratation	3 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	4 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,21; 4,17]	0,927	n.s.
Hypokaliaemie	4 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	6 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,82 [0,23; 2,92]	0,763	n.s.
Hyponatriaemie	2 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	4 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,11; 3,30]	0,561	n.s.
Hypophosphataemie	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	5 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,044	n.s.
Erkrankungen des Nervensystems	1 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	3 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,33 [0,03; 3,20]	0,339	0,621
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	6 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,38; 3,69]	0,762	0,762
Lungenembolie	4 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	5 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,95 [0,25; 3,53]	0,938	n.s.
Gefäßerkrankungen	5 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	9 (17,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,67 [0,23; 2,01]	0,479	0,621
Hypertonie	2 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	3 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,14; 4,95]	0,835	n.s.

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)

Studie: KEYNOTE 590[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=42)		Chemotherapie[b] (N[c]=53)		Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)[d]	Patien-ten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]	Patien-ten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[f] [95 %-KI]	p-Wert[f,g]	Adjus-tierter p-Wert[h]

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.
CPS: Combined Positive Score; 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); PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Für Patienten mit Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC „Herzerkrankungen“ (Tabelle 4-188; Abbildung 4-262) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; p = 0,049; p_{adj} = 0,333) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. In dieser SOC liegen keine PT mit signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen vor. PT, welche in der SOC „Herzerkrankungen“ gehäuft auftraten, siehe Tabelle 4-188.

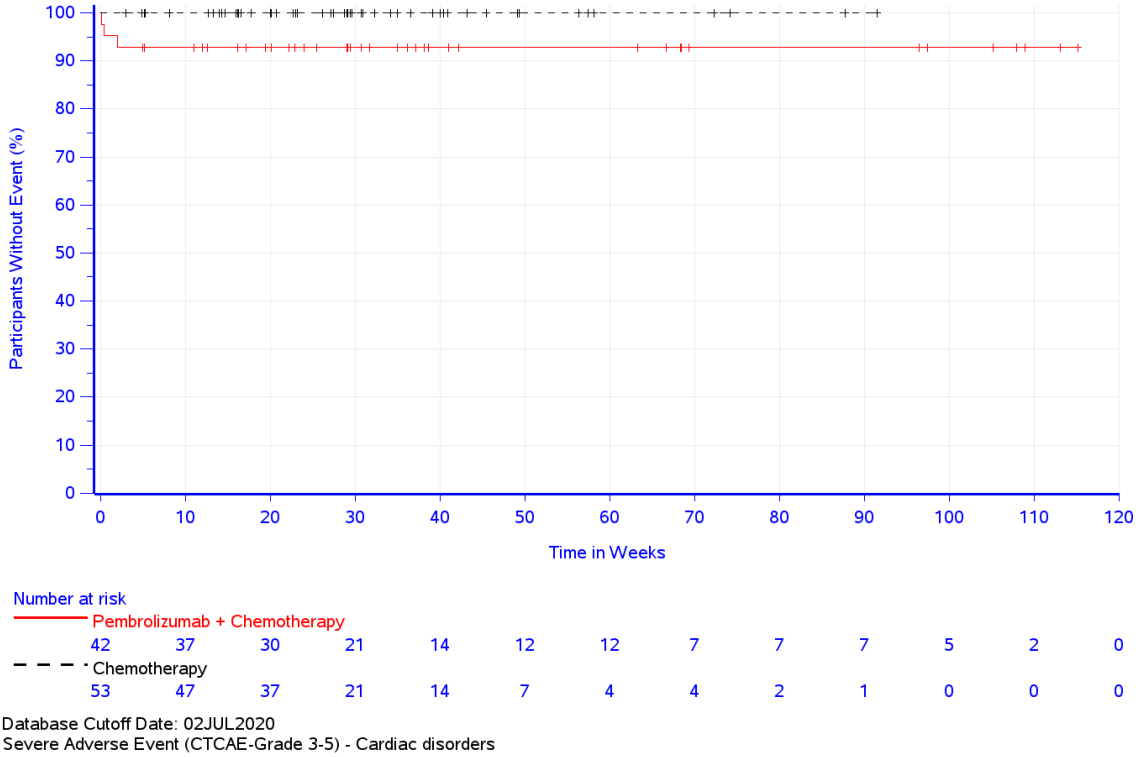


Abbildung 4-264: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Herzerkrankungen“ für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Für Patienten mit Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) 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 4-188) zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des PT „Asthenie“ (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; p = 0,026; p_{adj} = n. s.) (Tabelle 4-188; Abbildung 4-262).

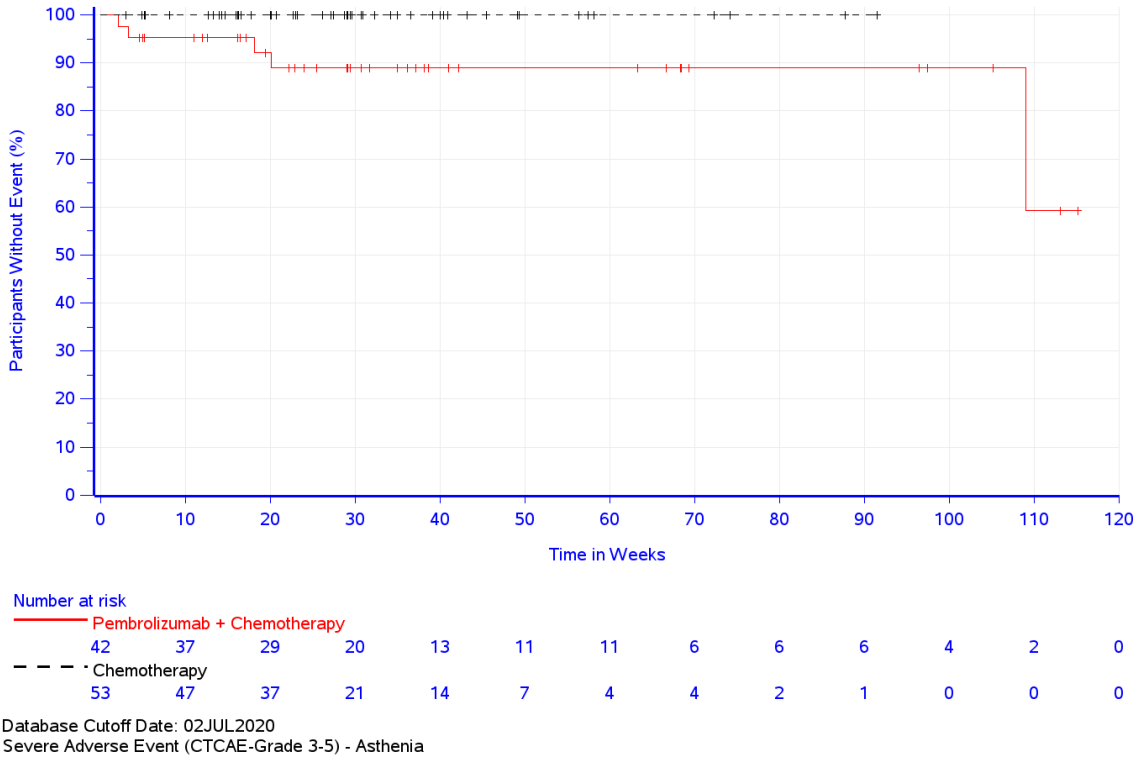


Abbildung 4-265: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Asthenie“ für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Für Patienten mit Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (Tabelle 4-188) zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des PT „Hypophosphatämie“ (HR [95 %-KI]: n.a. [n. a.; n. a.]; p = 0,044; p_{adj} = n. s.) (Tabelle 4-188; Abbildung 4-262).

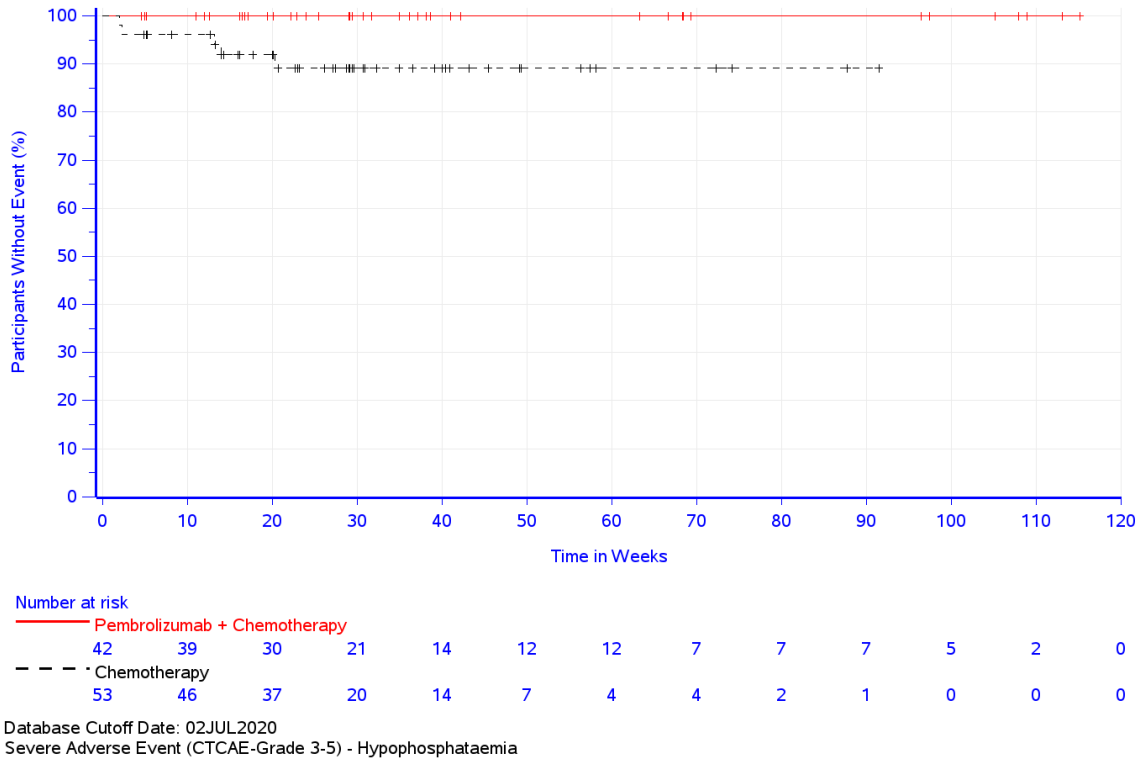


Abbildung 4-266: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Hypophosphatämie“ für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

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

Tabelle 4-190: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=30)**		**Chemotherapie[b] (N[c]=20)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)[d]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patienten mit Ereignis 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	16 (53,3)	23,1 [6,0; -]	9 (45,0)	19,3 [7,0; -]	1,23 [0,54; 2,79]	0,623	0,972
Anaemie	7 (23,3)	Nicht erreicht [30,4; -]	3 (15,0)	Nicht erreicht [25,0; -]	1,54 [0,40; 5,95]	0,533	n.s.
Febrile Neutropenie	1 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,04; 10,23]	0,752	n.s.
Neutropenie	11 (36,7)	Nicht erreicht [9,4; -]	5 (25,0)	Nicht erreicht [19,3; -]	1,58 [0,55; 4,57]	0,394	n.s.
Thrombozytopenie	1 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,50 [0,03; 7,99]	0,624	n.s.

Studie: KEYNOTE 062[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=30)**		**Chemotherapie[b] (N[c]=20)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)[d]	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**Adjus-tierter p-Wert[h]**
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,072	0,468
Ototoxizitaet	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,072	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (33,3)	Nicht erreicht [25,0; -]	7 (35,0)	36,7 [29,4; -]	0,89 [0,34; 2,34]	0,813	0,972
Abdominalschmerz	2 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,335	n.s.
Aszites	2 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,09; 11,18]	0,990	n.s.
Diarrhoe	3 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,166	n.s.
Dysphagie	1 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [29,4; -]	0,31 [0,03; 3,39]	0,336	n.s.
Uebelkeit	3 (10,0)	Nicht erreicht [42,4; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [27,0; -]	0,86 [0,14; 5,24]	0,873	n.s.
Oesophageale Schmerzen	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [31,4; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,131	n.s.
Pankreatitis	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,221	n.s.
Stomatitis	2 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,30 [0,12; 14,28]	0,833	n.s.
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [36,7; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,141	n.s.
Erbrechen	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,056	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	4 (20,0)	Nicht erreicht [27,0; -]	1,00 [0,28; 3,54]	0,998	0,998
Erschöpfung	3 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,96 [0,16; 5,76]	0,966	n.s.
Schleimhautentzuendung	3 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,10 [0,22; 20,19]	0,521	n.s.
Leistung vermindert	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,201	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	3,34 [0,39; 28,58]	0,271	0,705
Sepsis	1 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,04; 10,57]	0,770	n.s.
Untersuchungen	9 (30,0)	Nicht erreicht [25,0; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,010	0,133
Neutrophilenzahl erniedrigt	5 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,064	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt	2 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,252	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (30,0)	Nicht erreicht [42,4; -]	4 (20,0)	Nicht erreicht [25,0; -]	1,44 [0,44; 4,71]	0,545	0,972

Studie: KEYNOTE 062[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=30)**		**Chemotherapie[b] (N[c]=20)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)[d]	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**Adjus-tierter p-Wert[h]**
Appetit vermindert	2 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,95 [0,08; 11,31]	0,970	n.s.
Dehydratation	4 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,32 [0,24; 7,18]	0,752	n.s.
Hypokaliaemie	1 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,56 [0,03; 9,00]	0,679	n.s.
Hypomagnesiaemie	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [25,0; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,050	n.s.
Hyponatriaemie	3 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,158	n.s.
Hypophosphataemie	1 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,63 [0,04; 10,13]	0,746	n.s.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,217	0,704
Tumorschmerzen	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,217	n.s.
Erkrankungen des Nervensystems	2 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,11; 13,40]	0,876	0,972
Periphere Neuropathie	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,201	n.s.
Synkope	2 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,278	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (6,7)	Nicht erreicht [72,9; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,07; 9,98]	0,897	0,972
Akute Nierenschaedigung	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,221	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	3 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,12; 3,00]	0,535	0,972
Atemnot	1 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,61 [0,04; 9,80]	0,728	n.s.
Lungenembolie	2 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,61 [0,08; 4,34]	0,619	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (10,0)	Nicht erreicht [70,0; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,193	0,704
Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom	2 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,274	n.s.
Gefäßerkrankungen	3 (10,0)	Nicht erreicht [64,6; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,43 [0,14; 14,19]	0,759	0,972
Hypertonie	2 (6,7)	Nicht erreicht [64,6; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,301	n.s.
Orthostasesyndrom	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,201	n.s.

Studie: KEYNOTE 062[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]=30)		Chemotherapie[b] (N[c]=20)		Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)[d]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**Adjustierter p-Wert[h]**

a: Datenschnitt: 26. März 2019

b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin

c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10

d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten

e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

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.

CPS: Combined Positive Score; 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); PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Für Patienten mit Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC „Untersuchungen“ (Tabelle 4-188; Abbildung 4-262) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; p = 0,010; p_{adj} = 0,133) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. In dieser SOC liegen keine PT mit signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen vor. PT, welche in der SOC „Untersuchungen“ gehäuft auftraten, siehe Tabelle 4-188.

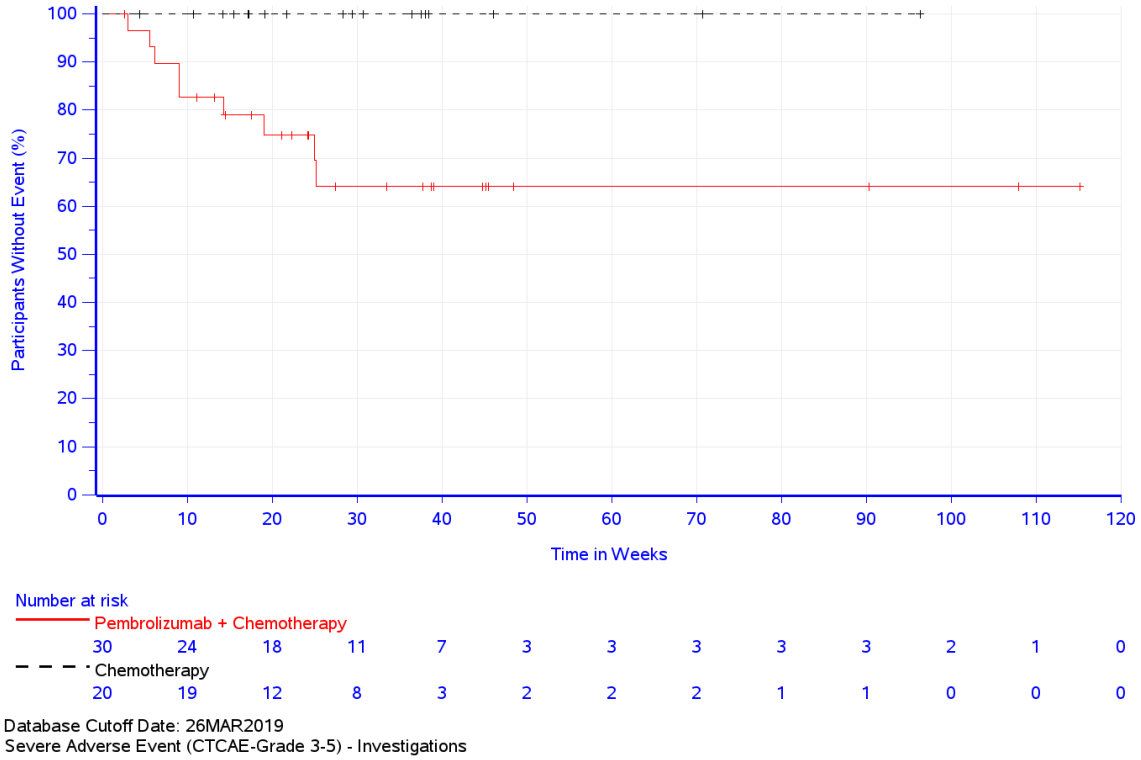


Abbildung 4-267: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-191: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse **by SOC und PT[c]**	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]** **N[d]= 185**	**Chemotherapie[b]** **N[d]= 193**
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	46 (24,9)	40 (20,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (2,2)	3 (1,6)
Anaemie	1 (0,5)	0 (0,0)
Febrile Neutropenie	3 (1,6)	2 (1,0)
Neutropenie	0 (0,0)	1 (0,5)
Herzerkrankungen	4 (2,2)	3 (1,6)
Akutes Koronarsyndrom	1 (0,5)	0 (0,0)
Angina pectoris instabil	1 (0,5)	0 (0,0)
Herzstillstand	0 (0,0)	2 (1,0)
Herzinsuffizienz	2 (1,1)	1 (0,5)
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen	1 (0,5)	0 (0,0)
Oesophagotrachealfistel	1 (0,5)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3 (1,6)	2 (1,0)
Erkrankung der Tuba eustachii	0 (0,0)	1 (0,5)
Hypakusis	0 (0,0)	1 (0,5)
Tinnitus	3 (1,6)	1 (0,5)
Vertigo	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (3,8)	5 (2,6)
Duodenitis	1 (0,5)	0 (0,0)
Enterokolitis	1 (0,5)	0 (0,0)
Haematemesis	1 (0,5)	0 (0,0)
Uebelkeit	2 (1,1)	1 (0,5)
Oesophagusfistel	1 (0,5)	0 (0,0)
Pneumatosis intestinalis	0 (0,0)	1 (0,5)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	1 (0,5)	2 (1,0)
Erbrechen	0 (0,0)	1 (0,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (2,2)	5 (2,6)
Asthenie	0 (0,0)	1 (0,5)
Todesfall	0 (0,0)	3 (1,6)
Erschöpfung	2 (1,1)	0 (0,0)
Unwohlsein	1 (0,5)	0 (0,0)
Schleimhautentzuendung	1 (0,5)	0 (0,0)
Multiorganversagen	0 (0,0)	1 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (1,1)	0 (0,0)
autoimmune Hepatitis	1 (0,5)	0 (0,0)
Hepatitis	1 (0,5)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (1,6)	7 (3,6)
Clostridium difficile-Kolitis	0 (0,0)	1 (0,5)
Extraduraler Abszess	0 (0,0)	1 (0,5)
Pneumonie	1 (0,5)	4 (2,1)
Pulmonale Sepsis	2 (1,1)	0 (0,0)
Sepsis	0 (0,0)	1 (0,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,5)	0 (0,0)
Infusionsbedingte Reaktion	1 (0,5)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse **by SOC und PT[c]**	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]** **N[d]= 185**	**Chemotherapie[b]** **N[d]= 193**
Untersuchungen	8 (4,3)	6 (3,1)
Alaninaminotransferase erhoeht	1 (0,5)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhoeht	1 (0,5)	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erhoeht	6 (3,2)	6 (3,1)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (0,5)	0 (0,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (0,5)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (1,6)	1 (0,5)
Kachexie	1 (0,5)	0 (0,0)
Appetit vermindert	1 (0,5)	0 (0,0)
Dehydratation	0 (0,0)	1 (0,5)
Hypochloraemie	1 (0,5)	0 (0,0)
Hypokaliaemie	1 (0,5)	0 (0,0)
Hyponatriaemie	1 (0,5)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0,0)	1 (0,5)
Hyperkreatinaemie	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (2,2)	1 (0,5)
Hirninfarkt	0 (0,0)	1 (0,5)
Schwindelgefuehl	1 (0,5)	0 (0,0)
Enzephalopathie	1 (0,5)	0 (0,0)
Periphere sensorische Neuropathie	2 (1,1)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (1,6)	2 (1,0)
Akute Nierenschaedigung	2 (1,1)	1 (0,5)
Proteinurie	0 (0,0)	1 (0,5)
Nierenfunktionsbeeintraechtigung	1 (0,5)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (4,3)	3 (1,6)
Aspiration	0 (0,0)	1 (0,5)
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,5)	1 (0,5)
Aspirationspneumonie	2 (1,1)	1 (0,5)
Pneumonitis	4 (2,2)	0 (0,0)
Lungenembolie	1 (0,5)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,5)	1 (0,5)
Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom	1 (0,5)	1 (0,5)
Gefäßerkrankungen	1 (0,5)	3 (1,6)
Aortenthrombose	0 (0,0)	1 (0,5)
Trockene Gangraen	0 (0,0)	1 (0,5)
Thrombose der Vena subclavia	1 (0,5)	0 (0,0)
Vaskulitis	0 (0,0)	1 (0,5)

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei > 0 % in mindestens einem Studienarm auftreten
d: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigen sich hinsichtlich der Häufigkeit der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) kaum Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die häufigsten SOC sind in beiden Behandlungsarmen jeweils Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (3,8 % vs. 2,6 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (1,6 % vs. 3,6 %), Untersuchungen (4,3 % vs. 3,1 %) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (4,3 % vs. 1,6 %) (Tabelle 4-191).

Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-192: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse **by SOC und PT[c]**	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]** **N[d]= 143**	**Chemotherapie[b]** **N[d]= 140**
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	36 (25,2)	37 (26,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (2,8)	3 (2,1)
Anaemie	1 (0,7)	0 (0,0)
Febrile Neutropenie	3 (2,1)	2 (1,4)
Neutropenie	0 (0,0)	1 (0,7)
Herzerkrankungen	2 (1,4)	3 (2,1)
Herzstillstand	0 (0,0)	2 (1,4)
Herzinsuffizienz	2 (1,4)	1 (0,7)
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen	1 (0,7)	0 (0,0)
Oesophagotrachealfistel	1 (0,7)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (1,4)	2 (1,4)
Erkrankung der Tuba eustachii	0 (0,0)	1 (0,7)
Hypakusis	0 (0,0)	1 (0,7)
Tinnitus	2 (1,4)	1 (0,7)
Vertigo	0 (0,0)	1 (0,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (4,2)	4 (2,9)
Enterokolitis	1 (0,7)	0 (0,0)
Haematemesis	1 (0,7)	0 (0,0)
Uebelkeit	2 (1,4)	1 (0,7)
Oesophagusfistel	1 (0,7)	0 (0,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	1 (0,7)	2 (1,4)
Erbrechen	0 (0,0)	1 (0,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (2,8)	5 (3,6)
Asthenie	0 (0,0)	1 (0,7)
Todesfall	0 (0,0)	3 (2,1)
Erschöpfung	2 (1,4)	0 (0,0)
Unwohlsein	1 (0,7)	0 (0,0)
Schleimhautentzuendung	1 (0,7)	0 (0,0)
Multiorganversagen	0 (0,0)	1 (0,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,7)	0 (0,0)
autoimmune Hepatitis	1 (0,7)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (2,1)	5 (3,6)
Clostridium difficile-Kolitis	0 (0,0)	1 (0,7)
Extraduraler Abszess	0 (0,0)	1 (0,7)
Pneumonie	1 (0,7)	3 (2,1)
Pulmonale Sepsis	2 (1,4)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,7)	0 (0,0)
Infusionsbedingte Reaktion	1 (0,7)	0 (0,0)
Untersuchungen	5 (3,5)	6 (4,3)
Kreatinin im Blut erhoeht	4 (2,8)	6 (4,3)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (0,7)	0 (0,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (0,7)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (2,1)	1 (0,7)
Kachexie	1 (0,7)	0 (0,0)
Appetit vermindert	1 (0,7)	0 (0,0)
Dehydratation	0 (0,0)	1 (0,7)
Hypochloraemie	1 (0,7)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse **by SOC und PT[c]**	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]** **N[d]= 143**	**Chemotherapie[b]** **N[d]= 140**
Hypokaliaemie	1 (0,7)	0 (0,0)
Hyponatriaemie	1 (0,7)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0,0)	1 (0,7)
Hyperkreatinaemie	0 (0,0)	1 (0,7)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (2,8)	1 (0,7)
Hirninfarkt	0 (0,0)	1 (0,7)
Schwindelgefuehl	1 (0,7)	0 (0,0)
Enzephalopathie	1 (0,7)	0 (0,0)
Periphere sensorische Neuropathie	2 (1,4)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (1,4)	2 (1,4)
Akute Nierenschaedigung	1 (0,7)	1 (0,7)
Proteinurie	0 (0,0)	1 (0,7)
Nierenfunktionsbeeintraechtigung	1 (0,7)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (4,9)	3 (2,1)
Aspiration	0 (0,0)	1 (0,7)
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,7)	1 (0,7)
Aspirationspneumonie	2 (1,4)	1 (0,7)
Pneumonitis	3 (2,1)	0 (0,0)
Lungenembolie	1 (0,7)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,7)	1 (0,7)
Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom	1 (0,7)	1 (0,7)
Gefäßerkrankungen	1 (0,7)	3 (2,1)
Aortenthrombose	0 (0,0)	1 (0,7)
Trockene Gangraen	0 (0,0)	1 (0,7)
Thrombose der Vena subclavia	1 (0,7)	0 (0,0)
Vaskulitis	0 (0,0)	1 (0,7)

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei > 0 % in mindestens einem Studienarm auftreten
d: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Für Patienten mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigen sich hinsichtlich der Häufigkeit der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) kaum Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die häufigsten SOC sind in beiden Behandlungsarmen jeweils Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (2,8 % vs. 3,6 %), Untersuchungen (3,5 % vs. 4,3 %) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (4,9 % vs. 2,1 %) (Tabelle 4-192).

Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-193: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse by SOC und PT[c]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[d]= 42**	**Chemotherapie[b] N[d]= 53**
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	10 (23,8)	3 (5,7)
Herzerkrankungen	2 (4,8)	0 (0,0)
Akutes Koronarsyndrom	1 (2,4)	0 (0,0)
Angina pectoris instabil	1 (2,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (2,4)	0 (0,0)
Tinnitus	1 (2,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (2,4)	1 (1,9)
Duodenitis	1 (2,4)	0 (0,0)
Pneumatosis intestinalis	0 (0,0)	1 (1,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (2,4)	0 (0,0)
Hepatitis	1 (2,4)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0,0)	2 (3,8)
Pneumonie	0 (0,0)	1 (1,9)
Sepsis	0 (0,0)	1 (1,9)
Untersuchungen	3 (7,1)	0 (0,0)
Alaninaminotransferase erhoeht	1 (2,4)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhoeht	1 (2,4)	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erhoeht	2 (4,8)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (2,4)	0 (0,0)
Akute Nierenschaedigung	1 (2,4)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (2,4)	0 (0,0)
Pneumonitis	1 (2,4)	0 (0,0)

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei > 0 % in mindestens einem Studienarm auftreten
d: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Für Patienten mit Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigen sich hinsichtlich der Häufigkeit der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) kaum Unterschiede in den beiden Studienarmen, allerdings sind die Ereigniszahlen mit maximal 3 Patienten mit Ereignis über beide Behandlungsarme hinweg so niedrig, dass es nicht zweckmäßig ist, die einzelnen SOC bzw. PT miteinander zu vergleichen (Tabelle 4-192).

Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-194: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse **by SOC und PT[c]**	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]** **N[d]= 30**	**Chemotherapie[b]** **N[d]= 20**
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	11 (36,7)	4 (20,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (3,3)	2 (10,0)
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	1 (5,0)
Neutropenie	1 (3,3)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	0 (0,0)	1 (5,0)
Herzerkrankungen	1 (3,3)	0 (0,0)
Funktionsstoerung des rechten Ventrikels	1 (3,3)	0 (0,0)
Trikuspidalklappenvitium	1 (3,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (10,0)	1 (5,0)
Diarrhoe	1 (3,3)	0 (0,0)
Uebelkeit	2 (6,7)	0 (0,0)
Erbrechen	0 (0,0)	1 (5,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (6,7)	0 (0,0)
Todesfall	1 (3,3)	0 (0,0)
Erschöpfung	1 (3,3)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (3,3)	0 (0,0)
Sepsis	1 (3,3)	0 (0,0)
Untersuchungen	1 (3,3)	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erhoeht	1 (3,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (6,7)	0 (0,0)
Periphere sensorische Neuropathie	1 (3,3)	0 (0,0)
Synkope	1 (3,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (3,3)	1 (5,0)
Akute Nierenschaedigung	0 (0,0)	1 (5,0)
Autoimmune Nephritis	1 (3,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (3,3)	0 (0,0)
Pulmonale Hypertonie	1 (3,3)	0 (0,0)

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei > 0 % in mindestens einem Studienarm auftreten
d: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Für Patienten mit Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) zeigen sich hinsichtlich der Häufigkeit der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) kaum Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, allerdings sind die Ereigniszahlen mit maximal 4 Patienten mit Ereignis über beide Behandlungsarme hinweg so niedrig, dass es nicht zweckmäßig ist, die einzelnen SOC bzw. PT miteinander zu vergleichen (Tabelle 4-192).

Fazit zu den Nebenwirkungen in der Studie KEYNOTE 590 Gesamtpopulation CPS ≥ 10, Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10, Adenokarzinom CPS ≥ 10 sowie in der Studie KEYNOTE 062, Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10

Das bei Patienten in der Studie KEYNOTE 590 (Gesamtpopulation CPS ≥ 10, Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10, Adenokarzinom CPS ≥ 10) sowie der Studie KEYNOTE 062 (Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10) 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.

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 4-195: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 590	Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) zusammengefasst: • Schwerwiegende AEOSI • Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) <u>Schwerwiegende AEOSI</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden AEOSI. <u>Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren AEOSI nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.03). Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Zusätzlich werden im Anhang 4-G sowohl Schwerwiegende AEOSI als auch Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) unabhängig von der Ereignisrate und nach Kategorie und PT dargestellt. 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 18 der Liste verwendet. Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (02. Juli 2020) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT (All-Participants-as-Treated) - Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 23) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 062	Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) zusammengefasst: • Schwerwiegende AEOSI • Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) <u>Schwerwiegende AEOSI</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden AEOSI. <u>Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren AEOSI nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.03). Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Die AEOSI wurden anhand einer prädefinierten Liste von PT ermittelt. Diese Liste wird kontinuierlich anhand wachsender Sicherheitsdaten zu Pembrolizumab aktualisiert. Eine Auflistung dieser PT liegt dem Anhang 4-G bei. In der Studie wurde für die Auswertung der AEOSI die Version 18 der Liste verwendet. Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (26. März 20219) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT (All-Patients-as-Treated) -Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10 und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 21.2) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; APaT: All-Patients-as-Treated; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term; 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 4-196: 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 590						
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)						
Schwerwiegende AEOSI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 062						
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)						
Schwerwiegende AEOSI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; APaT: All-Patients-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 sowohl in der Studie KEYNOTE 590 als auch in der Studie KEYNOTE 062 innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt AEOSI ist somit in beiden Studien 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 AEOSI ergänzend dargestellt.

Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-197: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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 [95 %-CI][e]**	**p-Wert[e,f]**
Schwerwiegende AEOSI	185	15 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	193	3 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	4,92 [1,42; 17,00]	0,012
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	185	15 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	193	4 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	3,43 [1,14; 10,37]	0,029

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Schwerwiegende AEOSI

In der Studie KEYNOTE 590 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 4,92 [1,42; 17,00]; p = 0,012) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-197; Abbildung 4-268).

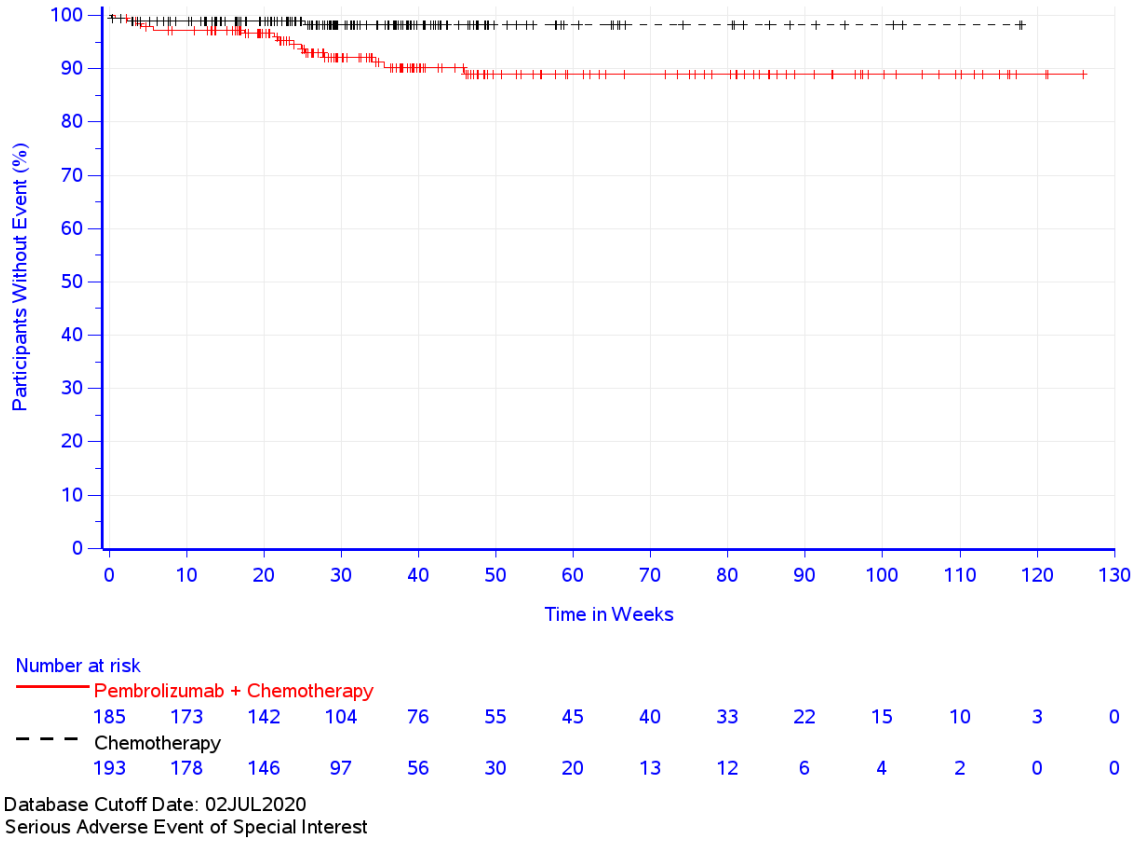


Abbildung 4-268: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 590 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 3,43 [1,14; 10,37]; p = 0,029) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-197; Abbildung 4-269).

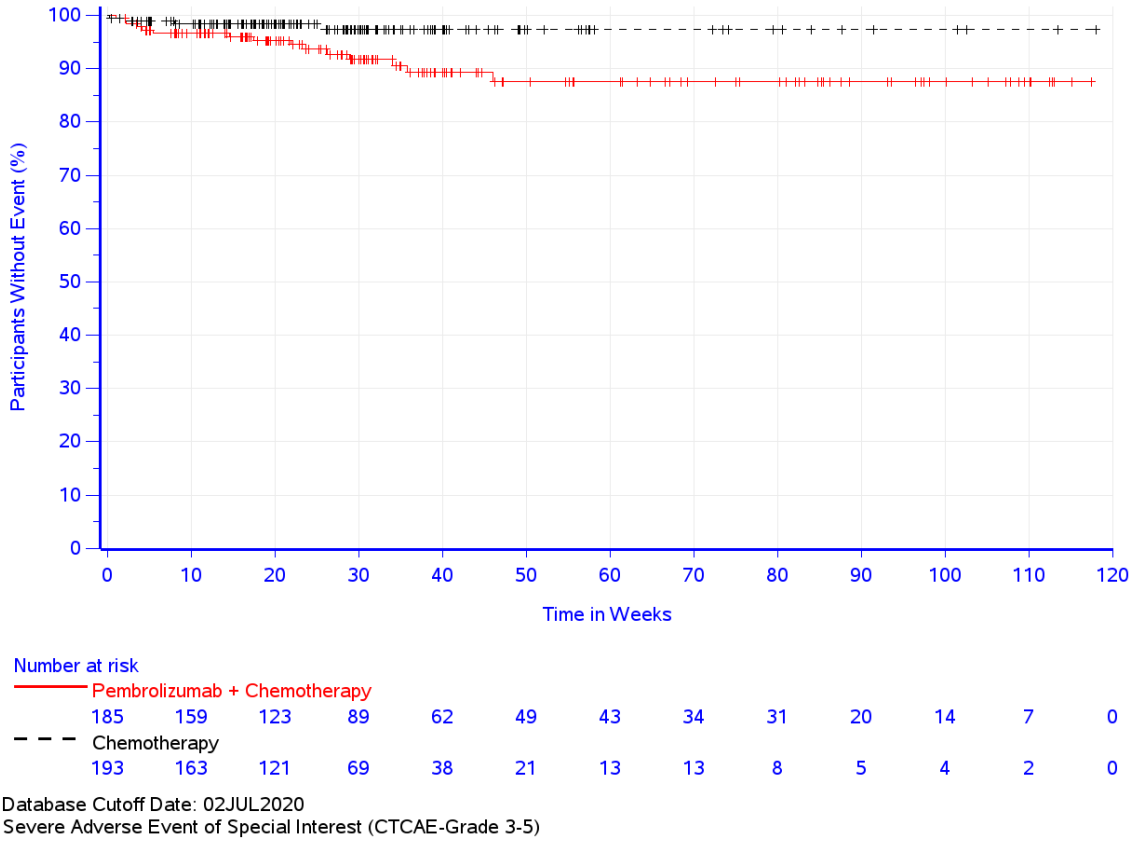


Abbildung 4-269: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-198: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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 [95 %-CI][e]**	**p-Wert[e,f]**
Schwerwiegende AEOSI	143	12 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	140	2 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	5,36 [1,20; 24,00]	0,028
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	143	12 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	140	3 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	3,30 [0,93; 11,77]	0,065

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Schwerwiegende AEOSI

Für Patienten mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 5,36 [1,20; 24,00]; p = 0,028) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-198; Abbildung 4-268).

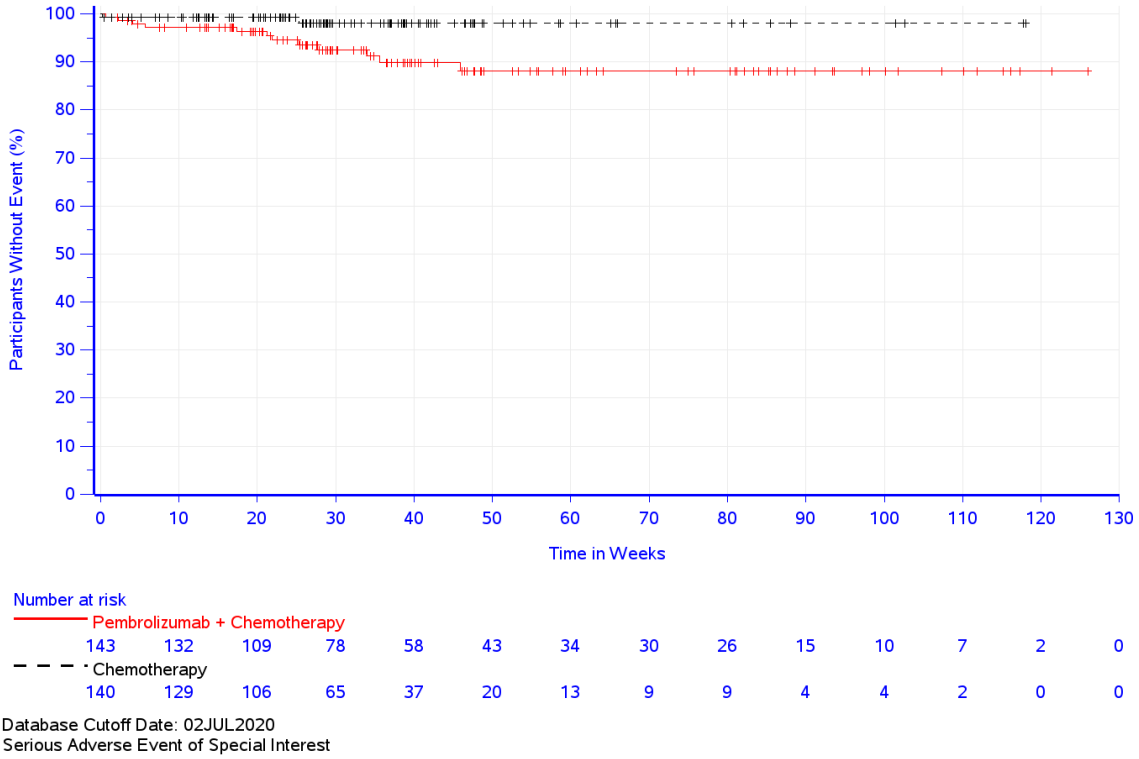


Abbildung 4-270: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

Für Patienten mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 3,30 [0,93; 11,77]; p = 0,065) zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-198; Abbildung 4-269).

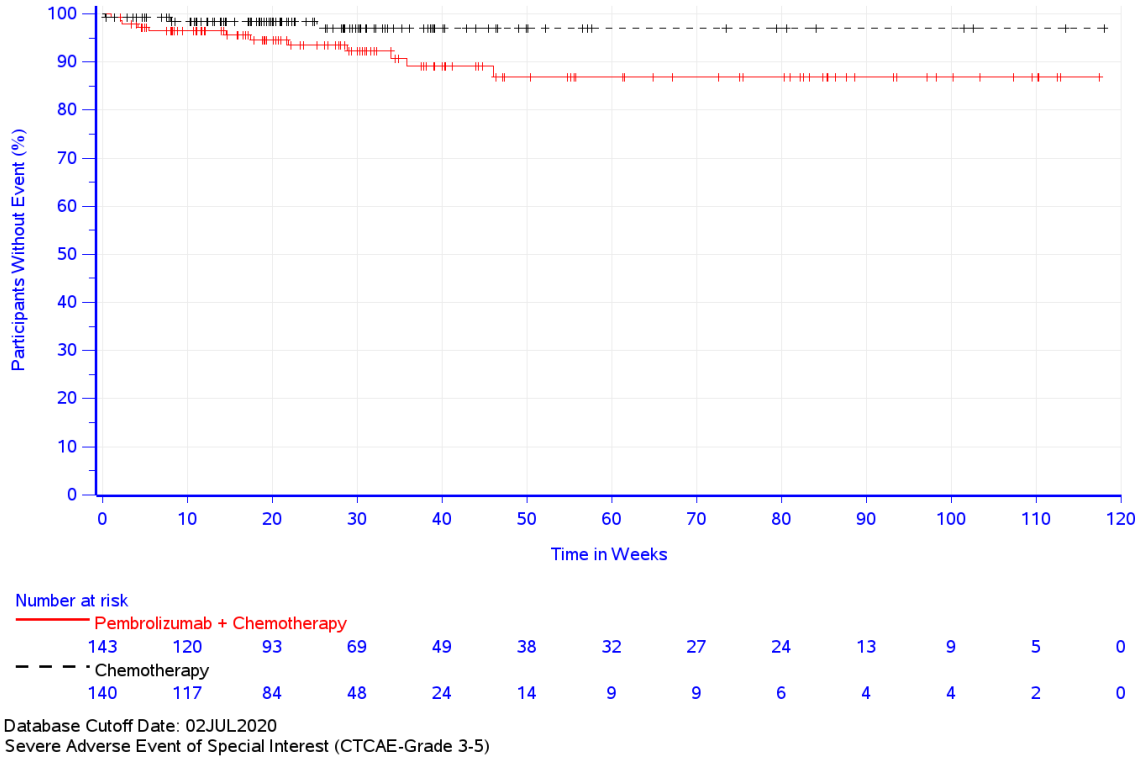


Abbildung 4-271: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Tabelle 4-199: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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 [95 %-CI][e]**	**p-Wert[e,f]**
Schwerwiegende AEOSI	42	3 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	53	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	3,88 [0,40; 37,33]	0,240
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	42	3 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	53	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	3,59 [0,37; 34,57]	0,268

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Schwerwiegende AEOSI

Für Patienten mit Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 3,88 [0,40; 37,33]; p = 0,240) zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-199; Abbildung 4-268).

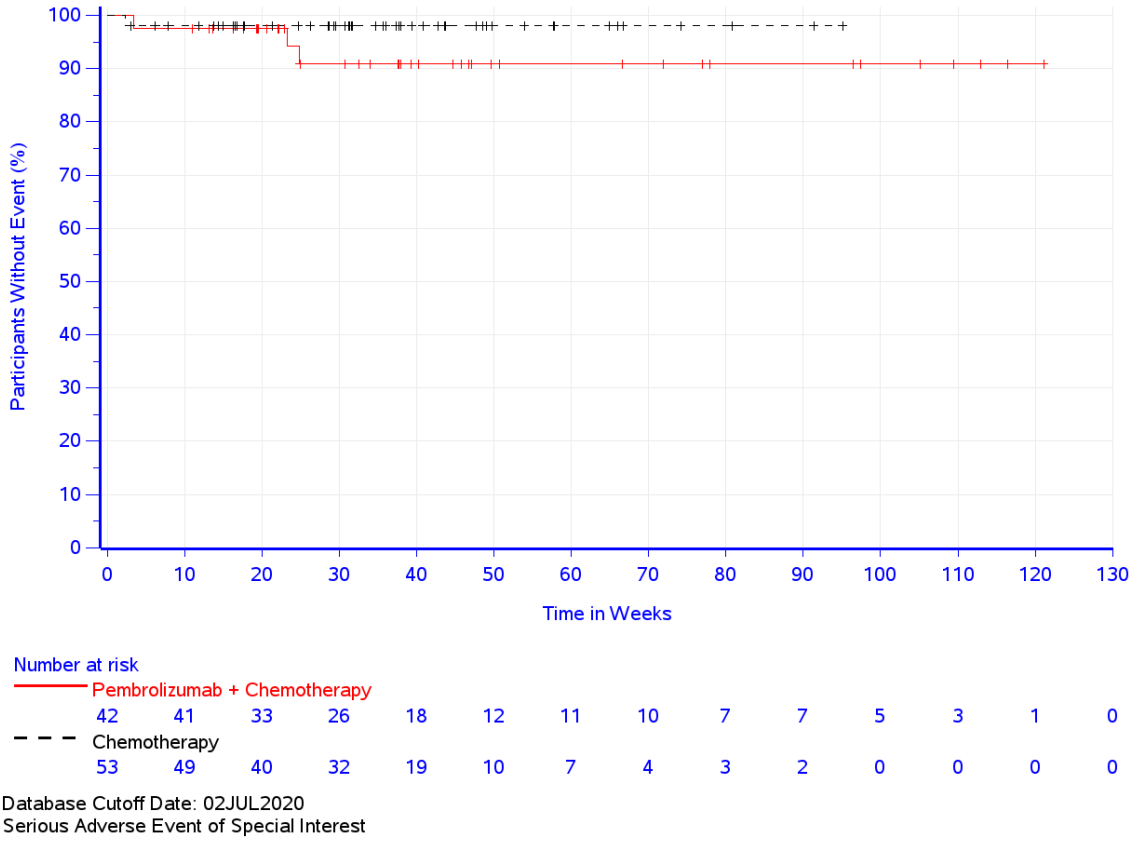


Abbildung 4-272: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

Für Patienten mit Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 3,59 [0,37; 34,57]; p = 0,268) zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-199; Abbildung 4-269).

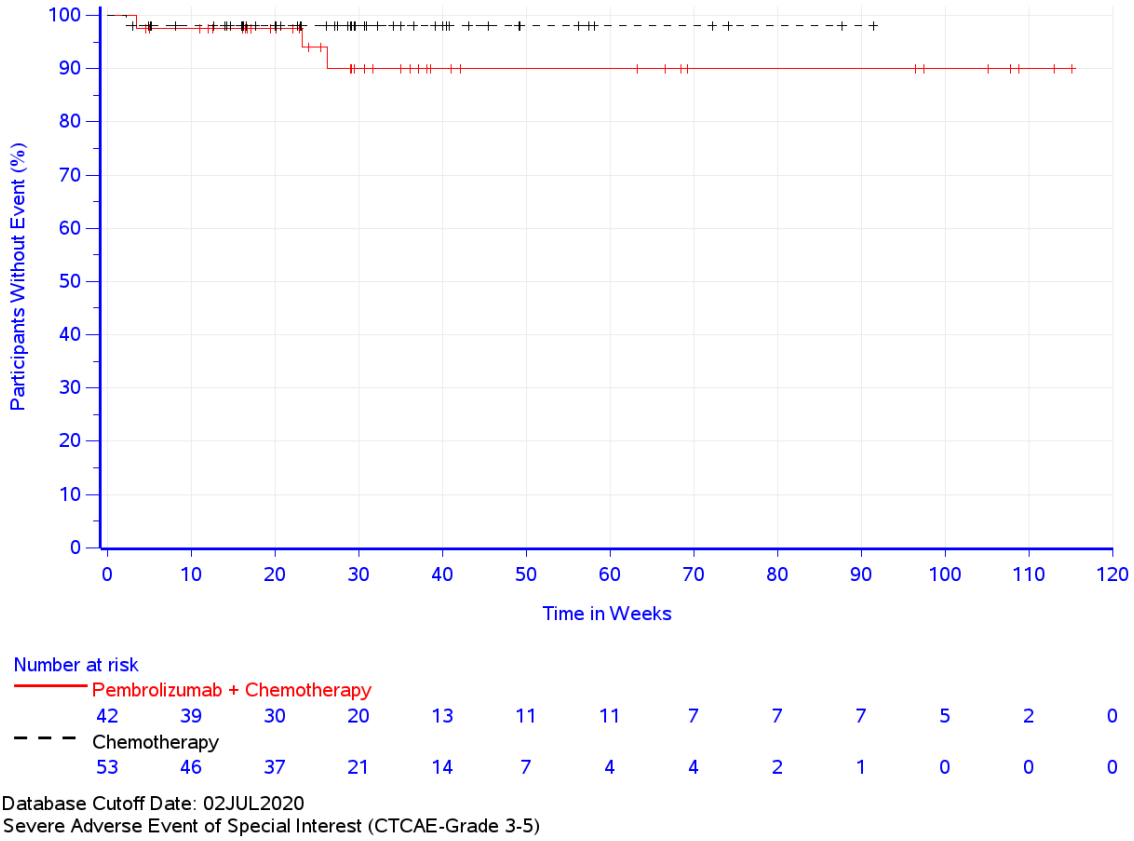


Abbildung 4-273: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Tabelle 4-200: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] 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 [95 %-CI][e]**	**p-Wert[e,f]**
Schwerwiegende AEOSI	30	2 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	20	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,11; 13,20]	0,886
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	30	2 (6,7)	Nicht erreicht [70,0; -]	20	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,09; 11,48]	0,981

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Schwerwiegende AEOSI

Für Patienten mit Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,19 [0,11; 13,20]; p = 0,886) zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug im Interventionsarm 1,4 Monate und wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-200; Abbildung 4-268).

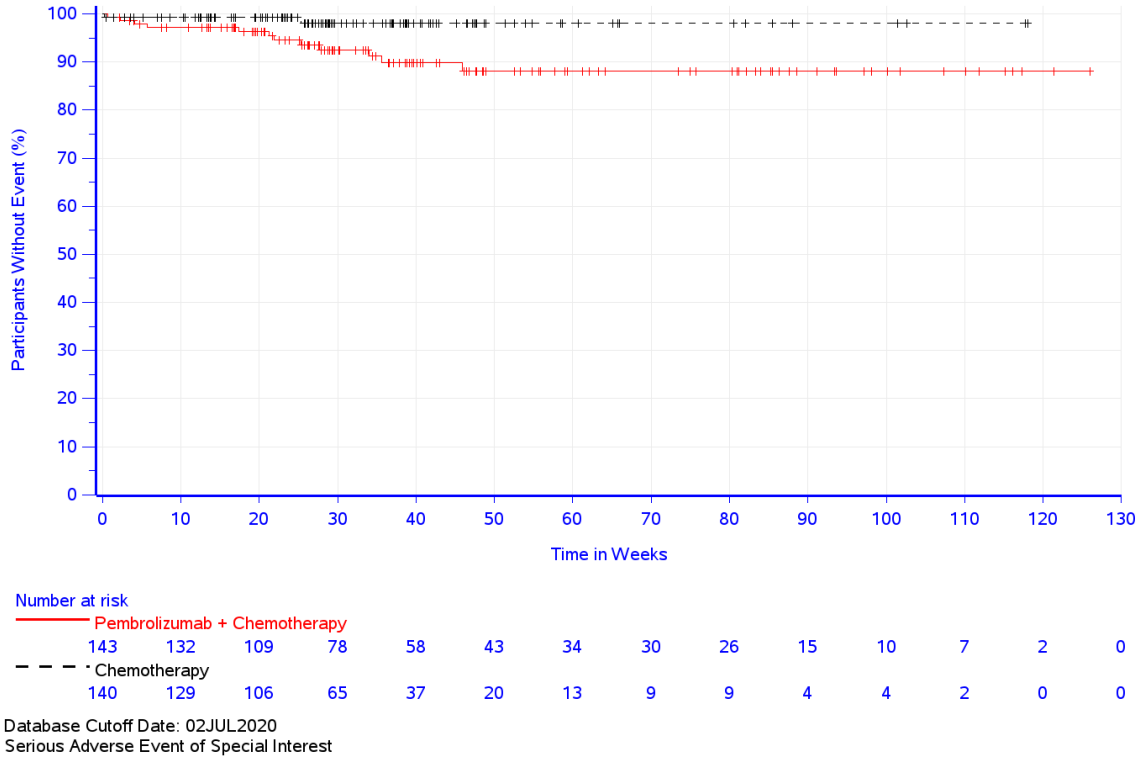


Abbildung 4-274: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

Für Patienten mit Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,03 [0,09; 11,48]; p = 0,981) zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-200; Abbildung 4-269).

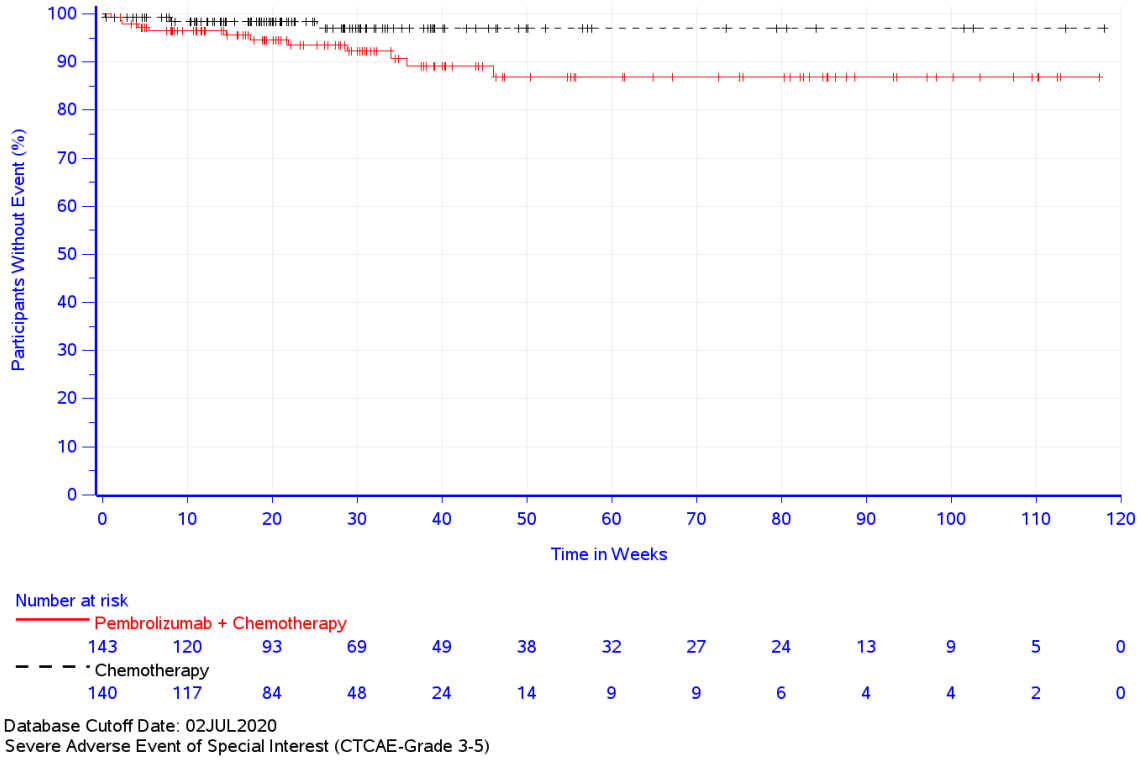


Abbildung 4-275: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

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.

Auf eine Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen wird verzichtet, da in der vorliegenden Nutzenbewertung zwar mehrere relevante Studien vorliegen, diese aber aufgrund heterogener Patientenkollektive nicht im Rahmen einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [20]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

[16] unbesetzt

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

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

KEYNOTE 590

Tabelle 4-201: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen KEYNOTE 590

Endpunktkategorie Endpunkt	**Alter** (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**ECOG-Leistungsstatus**[a] (0 vs. ≥ 1)	**Region** (EU vs. Ex-EU)	**Region** (Asien vs. Rest der Welt)	**Histologie**[b] (Plattenepithelkarzinom vs. Adenokarzinom)	**Krankheitsstatus** (metastasierend vs. nicht resektabel - lokal fortgeschritten)
KEYNOTE 590							
Mortalität							
Gesamtüberleben	●	●	●	●	●	○	●
Morbidität							
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	○	○	○	○	○	○	○
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	○	○	○	○	○	○	○
Ergänzende Morbiditätsendpunkte[c]	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	○	○	○	○	○	○	○
Nebenwirkungen							
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten[d]	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)[e]	○[f]	○[f]	○[f]	○[f]	○[f]	○[f]	○[f]

Endpunktkategorie Endpunkt	**Alter** (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**ECOG-Leistungsstatus**[a] (0 vs. ≥ 1)	**Region** (EU vs. Ex-EU)	**Region** (Asien vs. Rest der Welt)	**Histologie**[b] (Plattenepithelkarzinom vs. Adenokarzinom)	**Krankheitsstatus** (metastasierend vs. nicht resektabel - lokal fortgeschritten)
KEYNOTE 590							
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)[g]	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt

a: Es wurde ein Patient (0,5%) mit ECOG-Leistungsstatus von 2 in den Kontrollarm eingeschlossen. Dieser Patient wird im Rahmen der Subgruppenanalysen nach ECOG-Leistungsstatus der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus ≥ 1 zugeordnet

b: Subgruppe Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Adenokarzinom) nur für Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zutreffend

c: Ergänzende Morbiditätsendpunkte: Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens

d: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten: Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt

e: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT): Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT). Auf eine Darstellung von Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) wird verzichtet

f: Für SOC/PT werden Subgruppen dargestellt, falls folgende Kriterien erfüllt sind (Subgruppen für a priori definierte Ereignisse (z. B. SMQs) werden unabhängig von den beiden Kriterien berichtet):
- Jeweilige SOC/PT überschreitet Inzidenzgrenzen (siehe Abschnitt 4.2.5.5)
  UND
- Signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC/PT bei Betrachtung der Zielpopulation

g: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI): Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5). Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt, auf Subgruppenanalysen wird verzichtet

AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.d. nicht durchgeführt; PT: Preferred Terms; SMQs: Standardised MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Queries; SOC: Systemorganklasse;

Für die Studie KEYNOTE 590 wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht über das Vorgehen zur Auswahl der Endpunkte und der zugehörigen Subgruppenmerkmale ist Tabelle 4-6 zu entnehmen. Die Matrix der Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-201dargestellt.

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.

Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) insgesamt 291 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-202). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5$ % ist demnach statistisch mit etwa 15 falsch-positiven Ergebnissen bei den Interaktionstestungen zu rechnen; tatsächlich beobachtet wurden 15 positive Interaktionstests. Geht man davon aus, dass alle Testungen vollständig unabhängig sind, wäre unter den genannten Umständen und selbst bei Abwesenheit tatsächlicher Effektmodifikationen alleine aufgrund des Zufalls mit einer Wahrscheinlichkeit von 48,9 % mindestens eine solche Anzahl positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wird, beträgt unter den gleichen Bedingungen < 0,1 %.

Tabelle 4-202: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen[a]	291
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests (α = 0,05)	15
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei α = 0,05	15
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 15 falsch positiven Interaktionstests[b]	48,9 %
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest[b]	< 0,1 %

a: Mortalität: 1 Endpunkt mit jeweils 7 Subgruppen = 7 Testungen
Morbidität: 21 Endpunkte mit jeweils 7 Subgruppen = 147 Testungen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 6 Endpunkte mit jeweils 7 Subgruppen = 42Testungen
Nebenwirkungen: 15 Endpunkte mit jeweils 7 Subgruppen abzüglich 10 „n.c.“ = 95 Testungen
b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation
Quelle: eigene Berechnung durch MSD
CPS: Combined Positive Score; n.c.: not calculated (nicht berechnet)

Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen der Patienten mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) insgesamt 242 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-203). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von α = 5 % ist demnach statistisch mit etwa 12 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden 11 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 66,9 % mindestens eine solche Anzahl positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wird, beträgt unter den gleichen Bedingungen < 0,1 %.

Tabelle 4-203: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen[a]	242
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests (α = 0,05)	11
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei α = 0,05	12
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 10 falsch positiven Interaktionstests[b]	66,9 %
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest[b]	< 0,1 %

a: Mortalität: 1 Endpunkt mit jeweils 6 Subgruppen = 6 Testungen
Morbidität: 21 Endpunkte mit jeweils 6 Subgruppen = 126 Testungen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 6 Endpunkte mit jeweils 6 Subgruppen = 36Testungen
Nebenwirkungen: 14 Endpunkte mit jeweils 7 Subgruppen abzüglich 10 „n.c.“ = 74 Testungen
b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation
Quelle: eigene Berechnung durch MSD
CPS: Combined Positive Score; n.c.: not calculated (nicht berechnet)

Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen der Patienten mit Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) insgesamt 167 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-204). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von α = 5 % ist demnach statistisch mit etwa 8 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden 6 positive Interaktionstests. Geht man davon aus, dass alle Testungen vollständig unabhängig sind, wäre unter den genannten Umständen und selbst bei Abwesenheit tatsächlicher Effektmodifikationen alleine aufgrund des Zufalls mit einer Wahrscheinlichkeit von 84,6 % mindestens eine solche Anzahl positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wird, beträgt unter den gleichen Bedingungen < 0,1 %.

Tabelle 4-204: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen[a]	167
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests (α = 0,05)	6
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei α = 0,05	8
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 6 falsch positiven Interaktionstests[b]	84,6 %
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest[b]	< 0,1 %

a: Mortalität: 1 Endpunkt mit jeweils 6 Subgruppen abzüglich 1 „n.c.“ = 5 Testungen
Morbidität: 21 Endpunkte mit jeweils 6 Subgruppen abzüglich 21 „n.c.“ = 105 Testungen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 6 Endpunkte mit jeweils 6 Subgruppen abzüglich 6 „n.c.“ = 30Testungen
Nebenwirkungen: 12 Endpunkte mit jeweils 6 Subgruppen abzüglich 45 „n.c.“ = 27 Testungen
b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation
Quelle: eigene Berechnung durch MSD
CPS: Combined Positive Score; n.c.: not calculated (nicht berechnet)

Im Folgenden werden für die Gesamtpopulation CPS ≥ 10, die Patienten mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 und die Patienten mit Adenokarzinom CPS ≥ 10 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 Interaktionstest (p ≥ 0,05) werden der Vollständigkeit halber dem Nutzendossier in Anhang 4-G beigelegt.

Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Tabelle 4-205: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie KEYNOTE 062

Endpunktkategorie Endpunkt	**Alter** (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**ECOG-Leistungsstatus** (0 vs. 1)	**Region** (EU vs. Ex-EU)	**Region** (USA/EU/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)	**Krankheitsstatus** (metastasierend vs. lokal fortgeschritten)	**Chemotherapie Backbone** (5-FU vs. Capecitabin)	**Anzahl der Metastasen** (≤ 2 vs. ≥ 3)	**Tumorlast** (Oberhalb Median vs. Unterhalb Median)	**Vorangegangene Gastrektomie** (Ja vs. Nein)
KEYNOTE 062										
Mortalität										
Gesamtüberleben	●	●	●	○	●	●	●	●	●	●
Morbidität										
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Ergänzende Morbiditätsendpunkte[a]	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität										
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nebenwirkungen										
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten[b]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)[c]	○[d]	○[d]	○[d]	○[d]	○[d]	○[d]	○	○	○	○

Endpunktkategorie Endpunkt	**Alter** (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**ECOG-Leistungsstatus** (0 vs. 1)	**Region** (EU vs. Ex-EU)	**Region** (USA/EU/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)	**Krankheitsstatus** (metastasierend vs. lokal fortgeschritten)	**Chemotherapie Backbone** (5-FU vs. Capecitabin)	**Anzahl der Metastasen** (≤ 2 vs. ≥ 3)	**Tumorlast** (Oberhalb Median vs. Unterhalb Median)	**Vorangegangene Gastrektomie** (Ja vs. Nein)
KEYNOTE 062										
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)[e]	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt

a: Ergänzende Morbiditätsendpunkte: Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens

b: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten: Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt, auf Subgruppenanalysen wird verzichtet

c: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT): Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT). Auf eine Darstellung von Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) wird verzichtet

d: Für SOC/PT werden Subgruppen dargestellt, falls folgende Kriterien erfüllt sind (Subgruppen für a priori definierte Ereignisse (z. B. SMQs) werden unabhängig von den beiden Kriterien berichtet):
- Jeweilige SOC/PT überschreitet Inzidenzgrenzen (siehe Abschnitt 4.2.5.5)
  UND
- Signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC/PT bei Betrachtung der Zielpopulation

e: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI): Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5). Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt, auf Subgruppenanalysen wird verzichtet

AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.d.: nicht durchgeführt; PT: Preferred Terms; SMQs: Standardised MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Queries; SOC: Systemorganklasse

Für die Studie KEYNOTE 062 wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht über das Vorgehen zur Auswahl der Endpunkte und der zugehörigen Subgruppenmerkmale ist Tabelle 4-6 zu entnehmen. Die Matrix der Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-205 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 240 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-206). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5$ % ist demnach statistisch mit etwa 12 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden 11 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 65,8 % mindestens eine solche Anzahl positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wird, beträgt unter den gleichen Bedingungen < 0,1 %.

Tabelle 4-206: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen[a]	240
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests ($\alpha = 0{,}05$)	11
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei $\alpha = 0{,}05$	12
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 11 falsch positiven Interaktionstests[b]	65,8 %
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest[b]	< 0,1 %

a: Mortalität: 1 Endpunkt mit jeweils 10 Subgruppen abzüglich 2 „n.c.“ = 8 Testungen
Morbidität: 20 Endpunkte mit jeweils 10 Subgruppen abzüglich 44 „n.c.“ = 156 Testungen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 6 Endpunkte mit jeweils 10 Subgruppen abzüglich 12 „n.c“ = 48Testungen
Nebenwirkungen: 7 Endpunkte mit jeweils 7 Subgruppen abzüglich 42 „n.c.“ = 28 Testungen
b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation
Quelle: eigene Berechnung durch MSD
n.c.: not calculated (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 4-207 bis Tabelle 4-243 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.

Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-207 bis Tabelle 4-214) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590), die für Subgruppenanalysen der Endpunkte durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 14 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Geschlecht (weiblich vs. männlich):

  Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 ($p = 0,016$).

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

  Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Schmerzen anhand des EORTC QLQ-C30 ($p = 0,001$), für die Symptomskala Dysphagie anhand des EORTC QLQ-OES18 ($p = 0,026$), bei den Unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC und PT) für den PT „Harnwegsinfektion“ (SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) ($p = 0,015$).

- ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1):

  Keine positiven Interaktionstests.

- Region (EU vs. Ex-EU):

  Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 ($p = 0,049$).

- Region (Asien vs. Rest der Welt):

Positiver Interaktionstest bei dem Gesamtüberleben (p = 0,034), bei der Krankheitssymptomatik für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung anhand des EORTC QLQ-OES18 für die Symptomskala Verschlucken (p = 0,023) und für die Symptomskala Husten (p = 0,026).

- Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom):

  Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 (p = 0,009), bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (p = 0,039), bei den Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (p = 0,015), bei den Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC und PT) für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (p = 0,014), bei den Schweren unerwünschte Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für die PT „Gewicht erniedrigt“ (p = 0,031).

- Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht resektabel – lokal fortgeschritten):

  Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 (p = 0,005), bei den Unerwünschte Ereignissen gesamt (SOC und PT) für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (p = 0,023).

Mortalität

Gesamtüberleben

Tabelle 4-207: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Gesamtüberleben

Studie: KEYNOTE 590[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**						
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (Asien vs. Rest der Welt)**	**Histologie (Adenokarzinom vs. Platten-epithelkarzinom)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht resektabel - lokal fortgeschritten)**
Mortalität							
Gesamtüberleben	0,870	0,338	0,880	0,817	**0,034[c]**	0,251	0,361

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020

b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Histologie, Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Histologie für Histologie (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate, und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe für andere Subgruppen (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

c: p-Wert der Interaktion < 0,05

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Morbidität

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Tabelle 4-208: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Studie: KEYNOTE 590[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**						
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (Asien vs. Rest der Welt)**	**Histologie (Adenokarzinom vs. Platten-epithelkarzinom)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht resektabel - lokal fortgeschritten)**
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod							
Onkologische Folgetherapie oder Tod	0,904	0,561	0,951	0,668	0,055	0,568	0,897

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020

b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Histologie, Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Histologie für Histologie (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate, und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe für andere Subgruppen (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Tabelle 4-209: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-OES18) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[c]**						
Zeit bis zur ersten Verschlechterung[b]	**Geschlecht (weiblich vs. männlich)**	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (Asien vs. Rest der Welt)**	**Histologie (Adenokarzinom vs. Platten-epithelkarzinom)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht resektabel - lokal fortgeschritten)**
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)							
Erschöpfung	0,644	0,060	0,807	0,582	0,632	0,947	0,602
Übelkeit und Erbrechen	0,692	0,362	0,619	0,197	0,409	0,749	0,615
Schmerzen	0,296	**0,001[d]**	0,918	0,830	0,951	0,151	0,579
Dyspnoe	0,421	0,224	0,288	**0,049[d]**	0,152	0,142	0,846
Schlaflosigkeit	0,210	0,080	0,655	0,691	0,831	0,151	0,433
Appetitverlust	0,204	0,598	0,239	0,802	0,992	0,988	0,253
Verstopfung	0,776	0,132	0,126	0,256	0,913	0,491	0,713
Diarrhö	0,746	0,123	0,289	0,202	0,789	0,952	0,897
EORTC QLQ-OES18 Symptomskalen (10 Punkte)							
Essen	0,695	0,292	0,889	0,361	0,991	0,690	0,987
Reflux	0,536	0,097	0,470	0,089	0,428	0,156	0,359
Schmerzen	0,812	0,283	0,605	0,094	0,916	0,693	0,836
Speichelschlucken	**0,016[d]**	0,297	0,905	0,835	0,101	0,641	0,869
Verschlucken	0,719	0,185	0,314	0,231	**0,023[d]**	**0,009[d]**	**0,005[d]**
Mundtrockenheit	0,077	0,476	0,808	0,932	0,367	0,176	0,700
Geschmackssinn	0,312	0,406	0,836	0,149	0,062	0,415	0,112
Husten	0,844	0,199	0,298	0,618	**0,026[d]**	0,147	0,885
Sprechen	0,812	0,233	0,798	0,756	0,801	0,377	0,601
Dysphagie	0,872	**0,026[d]**	0,935	0,276	0,706	0,981	0,802
EQ-5D							
VAS (7 Punkte)	0,667	0,359	0,398	0,601	0,911	0,708	0,999
VAS (10 Punkte)	0,746	0,399	0,269	0,870	0,924	0,632	0,765

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020

b: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18, und bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 7 / 10 Punkte gegenüber Baseline für die EQ-5D VAS

c: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Histologie, Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Histologie für Histologie (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate, und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe für andere Subgruppen (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

Studie: KEYNOTE 590[a] **Zeit bis zur ersten Verschlechterung[b]**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[c]**						
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (Asien vs. Rest der Welt)**	**Histologie (Adenokarzinom vs. Platten-epithelkarzinom)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht resektabel - lokal fortgeschritten)**

d: p-Wert der Interaktion < 0,05

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-210: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Studie: KEYNOTE 590[a] **Zeit bis zur ersten Verschlechterung[b]**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[c]**						
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (Asien vs. Rest der Welt)**	**Histologie (Adenokarzinom vs. Platten-epithelkarzinom)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht resektabel - lokal fortgeschritten)**
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus							
Globaler Gesundheitsstatus	0,531	0,471	0,784	0,788	0,127	0,454	0,062
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen							
Körperliche Funktion	0,445	0,323	0,354	0,907	0,243	0,531	0,884
Rollenfunktion	0,328	0,927	0,788	0,868	0,507	0,844	0,346
Emotionale Funktion	0,475	0,777	0,121	0,433	0,323	**0,039[d]**	0,340
Kognitive Funktion	0,146	0,112	0,071	0,708	0,659	0,814	0,818
Soziale Funktion	0,928	0,242	0,792	0,937	0,391	0,931	0,099

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020

b: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline

c: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Histologie, Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Histologie für Histologie (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate, und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe für andere Subgruppen (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

d: p-Wert der Interaktion < 0,05

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

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Tabelle 4-211: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie: KEYNOTE 590[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**						
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (Asien vs. Rest der Welt)**	**Histologie (Adenokarzinom vs. Platten-epithelkarzinom)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht resektabel - lokal fortgeschritten)**
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten							
Unerwünschte Ereignisse	0,071	0,761	0,399	0,707	0,149	0,670	0,827
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,611	0,677	0,601	0,513	0,083	0,195	0,205
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,865	0,510	0,509	0,856	0,295	0,625	0,935
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0,702	0,547	0,518	0,845	0,297	**0,015[c]**	0,514

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
c: p-Wert der Interaktion < 0,05
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-212: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**						
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (Asien vs. Rest der Welt)**	**Histologie (Adenokarzinom vs. Platten-epithelkarzinom)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht resektabel - lokal fortgeschritten)**
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[c]							
Endokrine Erkrankungen	0,473	0,936	0,359	0,804	0,874	0,218	0,855
Hyperthyreose	0,461	0,467	0,580	0,505	n.c.	0,101	0,997
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,914	0,935	0,422	0,989	0,749	0,659	0,730
Oedem peripher	0,526	0,333	0,228	0,724	0,677	0,502	0,512
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Harnwegsinfektion	0,873	**0,015[d]**	0,578	0,590	0,183	0,081	0,338
Untersuchungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	0,536	0,185	n.c.	n.c.	0,494	n.c.	0,291
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,572	0,909	0,982	0,779	0,142	0,083	**0,023[d]**
Rueckenschmerzen	0,295	0,182	0,650	0,397	0,508	0,545	0,398
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Pneumonitis	n.c.	n.c.	n.c.	0,997	n.c.	n.c.	0,997

a: Datenschnitt: 02. Juli 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 wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05).

d: p-Wert der Interaktion < 0,05

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-213: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**						
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (Asien vs. Rest der Welt)**	**Histologie (Adenokarzinom vs. Platten-epithelkarzinom)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht resektabel - lokal fortgeschritten)**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)[c]							
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,136	0,995	0,380	0,076	0,626	**0,014[d]**	0,280

a: Datenschnitt: 02. Juli 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 wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)

d: p-Wert der Interaktion < 0,05

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

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

Tabelle 4-214: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**						
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (Asien vs. Rest der Welt)**	**Histologie (Adenokarzinom vs. Platten-epithelkarzinom)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht resektabel - lokal fortgeschritten)**
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)[c]							
Untersuchungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Gewicht erniedrigt	0,443	n.c.	0,414	0,403	0,102	**0,031[d]**	0,353

a: Datenschnitt: 02. Juli 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 wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)

d: p-Wert der Interaktion < 0,05

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-215 bis Tabelle 4-222) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests der Patienten mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590), die für Subgruppenanalysen der Endpunkte durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 10 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Geschlecht (weiblich vs. männlich):

  Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 (p = 0,028).

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

  Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (p = 0,006), für die Symptomskala Reflux (p = 0,045) und Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 (p = 0,045).

- ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1):

  Positiver Interaktionstest bei den Unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC und PT) für den PT „Oedem peripher“ (p = 0,033).

- Region (EU vs. Ex-EU):

  Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (p = 0,041) und für die Symptomskalen Reflux (p = 0,032) und Schmerzen(p = 0,025), Geschmackssinn (p = 0,026)..

- Region (Asien vs. Rest der Welt):

  Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 (p = 0,030).

- Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht resektabel – lokal fortgeschritten):

  Positiver Interaktionstest bei den Unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC und PT) für den PT „Hyperkaliaemie“ (p = 0,048).

Mortalität

Gesamtüberleben

Tabelle 4-215: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Gesamtüberleben

Studie: KEYNOTE 590[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**					
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (Asien vs. Rest der Welt)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht resektabel - lokal fortgeschritten)**
Mortalität						
Gesamtüberleben	0,933	0,838	0,967	0,932	0,126	0,305

a: Datenschnitt: 02. Juli 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

Morbidität

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Tabelle 4-216: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Studie: KEYNOTE 590[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**					
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (Asien vs. Rest der Welt)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht resektabel - lokal fortgeschritten)**
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod						
Onkologische Folgetherapie oder Tod	0,750	0,607	0,977	0,828	0,166	0,834

a: Datenschnitt: 02. Juli 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

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Tabelle 4-217: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-OES18) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[c]**					
Zeit bis zur ersten Verschlechterung[b]	**Geschlecht (weiblich vs. männlich)**	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (Asien vs. Rest der Welt)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht resektabel - lokal fortgeschritten)**
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)						
Erschöpfung	0,666	0,068	0,240	0,336	0,316	0,977
Übelkeit und Erbrechen	0,528	0,459	0,550	0,117	0,250	0,809
Schmerzen	0,220	**0,006[d]**	0,683	0,694	0,987	0,943
Dyspnoe	0,565	0,142	0,568	**0,041[d]**	0,297	0,378
Schlaflosigkeit	0,166	0,192	0,931	0,890	0,589	0,888
Appetitverlust	0,079	0,529	0,077	0,707	0,791	0,213
Verstopfung	0,594	0,248	0,057	0,162	> 0,999	0,770
Diarrhö	0,362	0,146	0,140	0,428	0,686	0,710
EORTC QLQ-OES18 Symptomskalen (10 Punkte)						
Essen	0,632	0,651	0,518	0,350	0,924	0,889
Reflux	0,505	**0,045[d]**	0,765	**0,032[d]**	0,928	0,190
Schmerzen	0,904	0,341	0,673	**0,025[d]**	0,899	0,931
Speichelschlucken	**0,028[d]**	0,221	0,848	0,789	0,119	0,548
Verschlucken	0,968	0,529	0,291	0,829	0,768	0,055
Mundtrockenheit	0,692	0,261	0,495	0,479	0,476	0,832
Geschmackssinn	0,128	0,739	0,954	**0,026[d]**	0,392	0,105
Husten	0,330	0,368	0,120	0,943	**0,030[d]**	0,442
Sprechen	0,983	0,098	0,557	0,813	0,729	0,861
Dysphagie	0,778	**0,045[d]**	0,813	0,124	0,490	0,656
EQ-5D						
VAS (7 Punkte)	0,885	0,207	0,133	0,789	0,768	0,988
VAS (10 Punkte)	0,931	0,228	0,121	0,448	0,510	0,763

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18, und bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 7 / 10 Punkte gegenüber Baseline 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)

Studie: KEYNOTE 590[a] **Zeit bis zur ersten Verschlechterung[b]**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[c]**					
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (Asien vs. Rest der Welt)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht resektabel - lokal fortgeschritten)**
d: p-Wert der Interaktion < 0,05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-218: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Studie: KEYNOTE 590[a] **Zeit bis zur ersten Verschlechterung[b]**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[c]**					
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (Asien vs. Rest der Welt)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht resektabel - lokal fortgeschritten)**
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus						
Globaler Gesundheitsstatus	0,581	0,852	0,681	0,181	0,075	0,085
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen						
Körperliche Funktion	0,663	0,114	0,373	0,992	0,731	0,562
Rollenfunktion	0,171	0,824	0,845	0,914	0,514	0,375
Emotionale Funktion	0,913	0,914	0,252	0,137	0,837	0,464
Kognitive Funktion	0,119	0,072	0,099	0,700	0,260	0,778
Soziale Funktion	0,685	0,305	0,356	0,399	0,252	0,066

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline
c: 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-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QoL: Quality of Life

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Tabelle 4-219: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie: KEYNOTE 590[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**					
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (Asien vs. Rest der Welt)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht resektabel - lokal fortgeschritten)**
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten						
Unerwünschte Ereignisse	0,176	0,778	0,122	0,651	0,238	0,970
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,954	0,816	0,368	0,437	0,078	0,166
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,826	0,782	0,941	0,529	0,089	0,477
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0,974	0,425	0,272	0,699	0,726	0,638

a: Datenschnitt: 02. Juli 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 4-220: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**					
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (Asien vs. Rest der Welt)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht resektabel - lokal fortgeschritten)**
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[c]						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,878	0,894	0,444	0,361	0,381	0,577
Oedem peripher	0,924	0,051	**0,033[d]**	0,645	n.c.	0,431
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Hyperkaliaemie	0,944	0,401	0,198	0,100	0,305	**0,048[d]**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,430	0,855	0,660	0,929	0,476	0,077
Rueckenschmerzen	0,311	0,062	0,986	0,788	0,257	0,444
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Schmerzen im Oropharynx	0,425	n.c.	0,232	0,997	0,259	0,080
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,568	0,548	0,609	0,445	0,869	0,334

a: Datenschnitt: 02. Juli 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 wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p <0,05)

d: p-Wert der Interaktion < 0,05

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-221: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**					
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (Asien vs. Rest der Welt)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht resektabel - lokal fortgeschritten)**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)[c]						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,251	n.c.	0,313	0,387	0,129	0,486

a: Datenschnitt: 02. Juli 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 wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p <0,05)

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; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

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

Tabelle 4-222: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**					
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (Asien vs. Rest der Welt)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht resektabel - lokal fortgeschritten)**
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)[c]						
Untersuchungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Thrombozytenzahl vermindert	0,440	n.c.	0,157	0,503	0,189	0,591
Gewicht erniedrigt	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

a: Datenschnitt: 02. Juli 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 wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p <0,05)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-223 bis Tabelle 4-227) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests der Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590), die für Subgruppenanalysen der Endpunkte durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 6 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Geschlecht (weiblich vs. männlich):

  Positiver Interaktionstest bei der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (p = 0,022) und bei der Krankheitssymptomatik bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 (p = 0,003).

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

  Positiver Interaktionstest bei dem Gesamtüberleben (p = 0,036).

- ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1):

  Keine positiven Interaktionstests.

- Region (EU vs. Ex-EU):

  Keine positiven Interaktionstests.

- Region (Asien vs. Rest der Welt):

  Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (p = 0,040), bei der Symtomskalen Verschlucken (p = 0,048) und Geschmackssinn (p = 0,046) des EORTC QLQ-OES18.

- Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom):

  Keine positiven Interaktionstests.

- Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht resektabel – lokal fortgeschritten):

  Keine positiven Interaktionstests.

Mortalität

Gesamtüberleben

Tabelle 4-223: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Gesamtüberleben

Studie: KEYNOTE 590[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**					
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (Asien vs. Rest der Welt)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht resektabel - lokal fortgeschritten)**
Mortalität						
Gesamtüberleben	0,114	**0,036[c]**	0,569	0,601	0,466	n.c.

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
c: p-Wert der Interaktion < 0,05
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

Morbidität

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Tabelle 4-224: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Studie: KEYNOTE 590[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**					
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (Asien vs. Rest der Welt)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht resektabel - lokal fortgeschritten)**
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod						
Onkologische Folgetherapie oder Tod	**0,022[c]**	0,991	0,991	0,425	0,155	n.c.

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
c: p-Wert der Interaktion < 0,05
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

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Tabelle 4-225: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-OES18) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Studie: KEYNOTE 590[a] **Zeit bis zur ersten Verschlechterung[b]**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[c]**					
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (Asien vs. Rest der Welt)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht resektabel - lokal fortgeschritten)**
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)						
Erschöpfung	0,540	0,737	0,143	0,670	0,443	n.c.
Übelkeit und Erbrechen	0,487	0,630	0,973	0,855	0,821	n.c.
Schmerzen	0,550	0,129	0,369	0,505	**0,040[d]**	n.c.
Dyspnoe	0,639	0,866	0,359	0,158	0,826	n.c.
Schlaflosigkeit	0,937	0,192	0,075	0,992	0,973	n.c.
Appetitverlust	0,613	0,839	0,696	0,696	0,702	n.c.
Verstopfung	0,928	0,349	0,812	0,689	0,426	n.c.
Diarrhö	0,367	0,253	0,713	0,428	0,888	n.c.
EORTC QLQ-OES18 Symptomskalen (10 Punkte)						
Essen	0,261	0,272	0,358	0,698	0,448	n.c.
Reflux	0,858	0,624	0,199	0,780	0,319	n.c.
Schmerzen	0,705	0,565	0,970	0,903	0,896	n.c.
Speichelschlucken	0,074	0,973	0,977	0,934	0,546	n.c.
Verschlucken	0,186	0,359	0,687	0,186	**0,048[d]**	n.c.
Mundtrockenheit	**0,003[d]**	0,538	0,427	0,624	0,237	n.c.
Geschmackssinn	0,341	0,143	0,722	0,995	**0,046[d]**	n.c.
Husten	0,275	0,309	0,690	0,160	0,716	n.c.
Sprechen	0,873	0,231	0,803	0,588	0,876	n.c.
Dysphagie	0,844	0,501	0,629	0,500	0,826	n.c.
EQ-5D						
VAS (7 Punkte)	0,800	0,423	0,500	0,341	0,359	n.c.
VAS (10 Punkte)	0,723	0,463	0,901	0,339	0,289	n.c.

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020

b: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18, und bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 7 / 10 Punkte gegenüber Baseline 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

Studie: KEYNOTE 590[a] **Zeit bis zur ersten Verschlechterung[b]**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[c]**					
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (Asien vs. Rest der Welt)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht resektabel - lokal fortgeschritten)**
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; VAS: Visuelle Analogskala						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-226: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Studie: KEYNOTE 590[a] **Zeit bis zur ersten Verschlechterung[b]**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[c]**					
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (Asien vs. Rest der Welt)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht resektabel - lokal fortgeschritten)**
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus						
Globaler Gesundheitsstatus	0,576	0,426	0,713	0,276	0,415	n.c.
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen						
Körperliche Funktion	0,778	0,250	0,659	0,934	0,158	n.c.
Rollenfunktion	0,203	0,535	0,362	0,700	0,892	n.c.
Emotionale Funktion	0,251	0,626	0,512	0,892	0,763	n.c.
Kognitive Funktion	0,495	0,690	0,620	0,683	0,156	n.c.
Soziale Funktion	0,395	0,400	0,261	0,465	0,859	n.c.

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline
c: 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-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; QoL: Quality of Life

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Tabelle 4-227: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie: KEYNOTE 590[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**					
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (Asien vs. Rest der Welt)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht resektabel - lokal fortgeschritten)**
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten						
Unerwünschte Ereignisse	0,309	0,644	0,196	0,425	0,311	n.c.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,675	0,138	0,658	0,737	0,429	n.c.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,306	0,053	0,272	0,218	0,122	n.c.
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0,130	n.c.	n.c.	n.c.	0,322	n.c.

a: Datenschnitt: 02. Juli 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; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-228: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**					
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (Asien vs. Rest der Welt)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht resektabel - lokal fortgeschritten)**
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[c]						
Endokrine Erkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Hyperthyreose	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Asthenie	0,184	0,842	0,403	0,413	0,997	n.c.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Harnwegsinfektion	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen des Nervensystems	0,876	0,796	0,273	0,828	0,629	n.c.

a: Datenschnitt: 02. Juli 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 wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

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

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

Tabelle 4-229: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) – für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**					
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (Asien vs. Rest der Welt)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht resektabel - lokal fortgeschritten)**
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)[c]						
Herzerkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Asthenie	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Hypophosphataemie	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

a: Datenschnitt: 02. Juli 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 wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-230 bis Tabelle 4-243) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests der Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062), die für Subgruppenanalysen der Endpunkte durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 11 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Geschlecht (weiblich vs. männlich):

  Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (p = 0,012).

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

  Positiver Interaktionstest bei den Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (p = 0,014).

- ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1):

  Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die EQ-5D VAS, 7 Punkte (p = 0,046) und 10 Punkte (p = 0,002).

- Region (EU vs. Ex-EU):

  Keine positiven Interaktionstests.

- Region (USA/EU/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt):

  Keine positiven Interaktionstests.

- Krankheitsstatus (metastasierend vs. lokal fortgeschritten):

  Keine positiven Interaktionstests.

- Chemotherapie Backbone (5-FU vs. Capecitabin):

  Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (p = 0,017), und bei den Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (p = 0,018).

- Anzahl der Metastasen (≤ 2 vs, ≥ 3):

  Keine positiven Interaktionstests.

- Tumorlast (Oberhalb Median vs. Unterhalb Median):

  Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 (p = 0,029).

- Vorangegangene Gastrektomie (Ja vs. Nein):

  Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (p = 0,020), für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 (p = 0,041), bei der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Rollenfunktion (p = 0,019) und bei den Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (p = 0,042).

Mortalität

Gesamtüberleben

Tabelle 4-230: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**				
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs.1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (USA/EU/ Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)**
Mortalität					
Gesamtüberleben	0,078	0,367	0,854	0,467	n.c.

Tabelle 4-231: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**				
	Krankheitsstatus (metastasierend vs. lokal fortgeschritten)	**Chemotherapie-Backbone (5-FU vs. Capecitabin)**	**Anzahl der Metastasen (≤ 2 vs. ≥ 3)**	**Tumorlast (Oberhalb Median vs. Unterhalb Median)**	**Vorangegangene Gastrektomie (Ja vs. Nein)**
Mortalität					
Gesamtüberleben	n.c.	0,537	0,867	0,566	0,299

a: Datenschnitt: 26. März 2019

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; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig

Morbidität

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Tabelle 4-232: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**				
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs.1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (USA/EU/ Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)**
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod					
Onkologische Folgetherapie oder Tod	0,616	0,530	0,924	0,615	n.c.

Tabelle 4-233: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**				
	Krankheitsstatus (metastasierend vs. lokal fortgeschritten)	**Chemotherapie-Backbone (5-FU vs. Capecitabin)**	**Anzahl der Metastasen (≤ 2 vs. ≥ 3)**	**Tumorlast (Oberhalb Median vs. Unterhalb Median)**	**Vorangegangene Gastrektomie (Ja vs. Nein)**
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod					
Onkologische Folgetherapie oder Tod	n.c.	0,588	0,705	0,058	0,282

a: Datenschnitt: 26. März 2019

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; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Tabelle 4-234: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-STO22) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[c]**				
Zeit bis zur ersten Verschlechterung[b]	**Geschlecht (weiblich vs. männlich)**	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs.1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (USA/EU/ Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)**
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)					
Erschöpfung	0,541	0,874	0,804	0,246	n.c.
Übelkeit und Erbrechen	0,582	0,840	0,884	0,628	n.c.
Schmerzen	0,744	0,212	0,597	0,624	n.c.
Dyspnoe	0,564	0,463	0,880	0,932	n.c.
Schlaflosigkeit	**0,012[e]**	0,118	0,257	0,870	n.c.
Appetitverlust	0,594	0,753	0,168	0,274	n.c.
Verstopfung	0,248	0,440	0,916	0,511	n.c.
Diarrhö	0,416	0,126	0,228	0,951	n.c.
EORTC QLQ-STO22 Symptomskalen (10 Punkte)					
Dysphagie	0,357	0,147	0,282	0,211	n.c.
Schmerzen	0,053	0,977	0,863	0,484	n.c.
Reflux	0,183	0,571	0,100	0,637	n.c.
Einschränkungen beim Essen	0,577	0,679	0,228	0,479	n.c.
Angst	0,215	0,450	0,847	0,677	n.c.
Mundtrockenheit	0,391	0,736	0,982	0,199	n.c.
Geschmacksstörungen	0,626	0,145	0,450	0,134	n.c.
Körperbild	0,735	0,578	0,583	0,396	n.c.
Haarausfall[d]	n.c.	0,185	n.c.	0,344	n.c.
EQ-5D					
VAS (7 Punkte)	0,409	0,870	**0,046[e]**	0,725	n.c.
VAS (10 Punkte)	0,130	> 0,999	**0,002[e]**	0,936	n.c.

Tabelle 4-235: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-STO22) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[c]**				
Zeit bis zur ersten Verschlechterung[b]	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. lokal fortgeschritten)**	**Chemotherapie-Backbone (5-FU vs. Capecitabin)**	**Anzahl der Metastasen (≤ 2 vs. ≥ 3)**	**Tumorlast (Oberhalb Median vs. Unterhalb Median)**	**Vorangegangene Gastrektomie (Ja vs. Nein)**
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)					
Erschöpfung	n.c.	0,194	0,744	0,604	0,392
Übelkeit und Erbrechen	n.c.	0,498	0,204	0,556	0,597
Schmerzen	n.c.	0,327	0,757	0,164	0,656
Dyspnoe	n.c.	0,067	0,543	0,961	0,072
Schlaflosigkeit	n.c.	**0,017[e]**	0,579	0,653	0,712
Appetitverlust	n.c.	0,062	0,332	0,257	**0,020[e]**
Verstopfung	n.c.	0,284	0,826	0,685	0,680
Diarrhö	n.c.	0,515	0,940	0,652	0,598
EORTC QLQ-STO22 Symptomskalen (10 Punkte)					
Dysphagie	n.c.	0,550	0,968	0,185	0,981
Schmerzen	n.c.	0,376	0,629	0,804	0,116
Reflux	n.c.	0,848	0,995	**0,029[e]**	**0,041[e]**
Einschränkungen beim Essen	n.c.	0,460	0,930	0,610	0,184
Angst	n.c.	0,905	0,657	0,770	0,525
Mundtrockenheit	n.c.	0,392	0,050	0,207	> 0,999
Geschmacksstörungen	n.c.	0,115	0,137	0,813	0,261
Körperbild	n.c.	0,178	0,241	0,248	0,166
Haarausfall[d]	n.c.	0,320	n.c.	n.c.	0,767
EQ-5D					
VAS (7 Punkte)	n.c.	0,670	0,863	0,990	0,273
VAS (10 Punkte)	n.c.	0,312	0,497	0,972	0,403

a: Datenschnitt: 26. März 2019

b: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22, und bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 7 / 10 Punkte gegenüber Baseline 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: Bei Patienten ohne Haarausfall wurde die Frage "Nur bei Haarausfall ausfüllen: Hat Sie der Haarausfall belastet?" imputiert

e: p-Wert der Interaktion < 0,05

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; VAS: Visuelle Analogskala

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-236: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[c]**				
Zeit bis zur ersten Verschlechterung[b]	**Geschlecht (weiblich vs. männlich)**	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs.1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (USA/EU/ Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)**
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus					
Globaler Gesundheitsstatus	0,944	0,181	0,782	0,423	n.c.
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen					
Körperliche Funktion	0,573	0,542	0,103	0,405	n.c.
Rollenfunktion	0,252	0,137	0,889	0,740	n.c.
Emotionale Funktion	0,904	0,818	0,465	0,600	n.c.
Kognitive Funktion	0,374	0,164	0,853	0,431	n.c.
Soziale Funktion	0,584	0,483	0,544	0,050	n.c.

Tabelle 4-237: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[c]**				
Zeit bis zur ersten Verschlechterung[b]	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. lokal fortgeschritten)**	**Chemotherapie-Backbone (5-FU vs. Capecitabin)**	**Anzahl der Metastasen (≤ 2 vs. ≥ 3)**	**Tumorlast (Oberhalb Median vs. Unterhalb Median)**	**Vorangegangene Gastrektomie (Ja vs. Nein)**
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus					
Globaler Gesundheitsstatus	n.c.	0,414	0,222	0,181	0,324
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen					
Körperliche Funktion	n.c.	0,969	0,087	0,411	0,747
Rollenfunktion	n.c.	0,077	0,643	0,349	**0,019[d]**
Emotionale Funktion	n.c.	0,861	0,828	0,674	0,932
Kognitive Funktion	n.c.	0,728	0,598	0,768	0,158
Soziale Funktion	n.c.	0,071	0,844	0,669	0,798

a: Datenschnitt: 26. März 2019

b: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline

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 Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; QoL: Quality of Life

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Tabelle 4-238: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**				
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (USA/EU/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)**
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten					
Unerwünschte Ereignisse	0,702	0,849	0,930	0,213	n.c.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,456	**0,014[c]**	0,437	0,176	n.c.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,921	0,125	0,068	0,601	n.c.
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0,591	n.c.	0,161	0,344	n.c.

Tabelle 4-239: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**				
	Krankheitsstatus (metastasierend vs. lokal fortgeschritten)	**Chemotherapie-Backbone (5-FU vs. Capecitabin)**	**Anzahl der Metastasen (≤ 2 vs. ≥ 3)**	**Tumorlast (Oberhalb Median vs. Unterhalb Median)**	**Vorangegangene Gastrektomie (Ja vs. Nein)**
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten					
Unerwünschte Ereignisse	n.c.	0,784	0,300	0,582	0,760
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	n.c.	0,436	0,674	0,870	0,076
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	n.c.	**0,018[c]**	0,458	0,284	**0,042[c]**
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	0,052

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
c: p-Wert der Interaktion < 0,05

Studie: KEYNOTE 062[a]	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]				
	Krankheitsstatus (metastasierend vs. lokal fortgeschritten)	**Chemotherapie-Backbone (5-FU vs. Capecitabin)**	**Anzahl der Metastasen (≤ 2 vs. ≥ 3)**	**Tumorlast (Oberhalb Median vs. Unterhalb Median)**	**Vorangegangene Gastrektomie (Ja vs. Nein)**
5-FU: 5-Fluorouracil; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig					

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-240: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 062[a]	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]				
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (USA/EU/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)**
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[c]					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

Tabelle 4-241: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 062[a]	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]				
	Krankheitsstatus (metastasierend vs. lokal fortgeschritten)	**Chemotherapie-Backbone (5-FU vs. Capecitabin)**	**Anzahl der Metastasen (≤ 2 vs. ≥ 3)**	**Tumorlast (Oberhalb Median vs. Unterhalb Median)**	**Vorangegangene Gastrektomie (Ja vs. Nein)**
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[c]					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

a: Datenschnitt: 26. März 2019

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 wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**				
	Krankheitsstatus (metastasierend vs. lokal fortgeschritten)	**Chemotherapie-Backbone (5-FU vs. Capecitabin)**	**Anzahl der Metastasen (≤ 2 vs. ≥ 3)**	**Tumorlast (Oberhalb Median vs. Unterhalb Median)**	**Vorangegangene Gastrektomie (Ja vs. Nein)**
5-FU: 5-Fluorouracil; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse					

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

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

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

Tabelle 4-242: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**				
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (EU vs. Ex-EU)**	**Region (USA/EU/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)**
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)[c]					
Untersuchungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Hypomagnesiaemie	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

Tabelle 4-243: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) – für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**				
	Krankheitsstatus (metastasierend vs. lokal fortgeschritten)	**Chemotherapie-Backbone (5-FU vs. Capecitabin)**	**Anzahl der Metastasen (≤ 2 vs. ≥ 3)**	**Tumorlast (Oberhalb Median vs. Unterhalb Median)**	**Vorangegangene Gastrektomie (Ja vs. Nein)**
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)[c]					
Untersuchungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Hypomagnesiaemie	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

a: Datenschnitt: 26. März 2019

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 wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)

5-FU: 5-Fluorouracil; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

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.

Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Mortalität

Gesamtüberleben

Tabelle 4-244: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Gesamtüberleben	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Interaktionstest[g]**
Region									
Asien	104	65 (62,5)	15,6 [12,8; 19,0]	106	92 (86,8)	8,6 [7,4; 10,5]	0,49 [0,35; 0,67]	< 0,001	0,034
Rest der Welt	82	59 (72,0)	10,7 [8,5; 14,0]	91	73 (80,2)	10,4 [8,3; 13,3]	0,82 [0,58; 1,16]	0,259	

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
g: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region (Asien vs. Rest der Welt) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,034 ergibt sich in der Subgruppe Asien ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,35; 0,67]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. In der Subgruppe Rest der Welt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-244).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben durch das Merkmal Region (Asien vs. Rest der Welt) als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Morbidität

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4-245: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		**p-Wert für Inter-aktions-test[h]**
EORTC QLQ-C30 Schmerzen	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	
Alter (Jahre)									
< 65	95	58 (61,1)	3,4 [2,1; 6,8]	117	67 (57,3)	3,8 [2,8; 5,8]	1,05 [0,74; 1,50]	0,787	0,001
≥ 65	84	38 (45,2)	9,4 [4,3; 25,3]	68	42 (61,8)	2,7 [1,9; 3,6]	0,40 [0,25; 0,64]	< 0,001	

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10, Patienten mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (in Jahren) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,001 ergibt sich in der Subgruppe < 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe ≥ 65 Jahre zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,40 [0,25; 0,64]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (siehe Tabelle 4-245).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Dyspnoe

Tabelle 4-246: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		**p-Wert für Inter-aktions-test[h]**
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	
Region									
EU	30	9 (30,0)	Nicht erreicht [8,3; -]	23	14 (60,9)	3,7 [1,4; -]	0,25 [0,10; 0,59]	0,002	0,049
Ex-EU	149	59 (39,6)	12,2 [5,6; -]	162	82 (50,6)	4,2 [3,2; 5,8]	0,66 [0,47; 0,92]	0,015	

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10, Patienten mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

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

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,049 ergibt sich sowohl in der Subgruppe EU (HR [95 %-KI]: 0,25 [0,10; 0,59]; p = 0,002) als auch in der Subgruppe Ex-EU (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,47; 0,92]; p = 0,015) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (siehe Tabelle 4-246).

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Speichelschlucken

Tabelle 4-247: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-OES18 Speichelschlucken	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Inter-aktions-test[h]**
Geschlecht									
Weiblich	30	13 (43,3)	7,9 [2,3; -]	30	6 (20,0)	Nicht erreicht [6,6; -]	2,38 [0,90; 6,29]	0,081	0,016
Männlich	148	59 (39,9)	11,0 [5,4; 26,1]	150	74 (49,3)	4,9 [3,5; 8,5]	0,64 [0,45; 0,91]	0,012	

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10, Patienten mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,016 ergibt sich in der Subgruppe Weiblich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe Männlich zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,45; 0,91]; p = 0,012) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (siehe Tabelle 4-247).

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Verschlucken

Tabelle 4-248: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-OES18 Verschlucken	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Inter-aktions-test[h]**
Region									
Asien	102	32 (31,4)	12,0 [8,9; -]	103	43 (41,7)	5,6 [4,2; -]	0,46 [0,28; 0,75]	0,002	0,023
Rest der Welt	76	34 (44,7)	6,1 [3,7; -]	77	29 (37,7)	10,1 [4,2; -]	1,13 [0,68; 1,86]	0,637	
Histologie									
Adenokarzinom	41	20 (48,8)	5,6 [2,6; -]	47	16 (34,0)	12,2 [4,2; -]	1,71 [0,86; 3,41]	0,124	0,009
Plattenepithelkarzinom	137	46 (33,6)	12,3 [8,9; -]	133	56 (42,1)	5,5 [3,9; 10,1]	0,53 [0,35; 0,80]	0,003	
Krankheitsstatus									
Metastasierend	168	62 (36,9)	11,1 [7,9; -]	165	70 (42,4)	5,6 [4,2; 11,8]	0,64 [0,45; 0,91]	0,012	0,005
Nicht resektabel - Lokal fortgeschritten	10	4 (40,0)	2,6 [1,0; -]	15	2 (13,3)	Nicht erreicht [3,7; -]	5,82 [1,02; 33,16]	0,047	

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10, Patienten mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) für Histologie. Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate für andere Subgruppen
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
h: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Histologie, Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Histologie für Histologie (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate, und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe für andere Subgruppen (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region, Histologie und Krankheitsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,023 ergibt sich in der Subgruppe Asien ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,28; 0,75]; p = 0,002) zugunsten von Pembrolizumab in der Kombination mit Cisplatin und 5-FU. In der Subgruppe Rest der Welt zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-248).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,009 ergibt sich in der Subgruppe Adenokarzinom kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe Plattenepithelkarzinom zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,35; 0,80]; p = 0,003) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (siehe Tabelle 4-248).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,005 ergibt sich in der Subgruppe Metastasierend ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,45; 0,91]; p = 0,012) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe Nicht resektabel - Lokal fortgeschritten zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-248).

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Husten

Tabelle 4-249: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-OES18 Husten	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Inter-aktions-test[h]**
Region									
Asien	102	30 (29,4)	Nicht erreicht [13,2; -]	103	40 (38,8)	7,2 [4,6; -]	0,60 [0,37; 0,96]	0,034	0,026
Rest der Welt	76	34 (44,7)	7,0 [3,0; -]	77	28 (36,4)	8,5 [4,6; -]	1,29 [0,78; 2,14]	0,315	

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10, Patienten mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region (Asien vs. Rest der Welt) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,026 ergibt sich in der Subgruppe Asien ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,37; 0,96]; p = 0,034) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe Rest der Welt zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-249).

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Dysphagie

Tabelle 4-250: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-OES18 Dysphagie	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Inter-aktions-test[h]**
Alter (Jahre)									
< 65	95	61 (64,2)	2,6 [1,4; 4,2]	116	65 (56,0)	3,5 [2,8; 5,0]	1,21 [0,85; 1,71]	0,294	0,026
≥ 65	83	40 (48,2)	3,7 [1,8; -]	64	40 (62,5)	2,4 [1,5; 3,6]	0,66 [0,42; 1,02]	0,063	

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS≥10, Patienten mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (in Jahren) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,026 ergibt sich sowohl in der Subgruppe Alter (< 65 Jahre) als auch in der Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-251).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die folgenden Skalen ausgegangen: Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 durch das Merkmal Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 durch das Merkmal Region (EU vs. Ex-EU), Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 durch das Merkmal Geschlecht (Weiblich vs. Männlich), Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 durch das Merkmal Region (Asien vs. Rest der Welt), Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom) und Krankheitsstatus (Metastasierend vs. Nicht resektabel - Lokal fortgeschritten), Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 durch das Merkmal Region (Asien vs. Rest der Welt) und die

Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 durch das Merkmal Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4-251: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		**p-Wert für Inter-aktions-test[h]**
EORTC QLQ-C30 Emotionale 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]**	
Histologie									
Adenokarzinom	41	24 (58,5)	3,3 [1,6; 14,1]	49	22 (44,9)	8,0 [4,2; 17,1]	1,34 [0,73; 2,44]	0,342	0,039
Plattenepithelkarzinom	138	53 (38,4)	11,8 [7,2; -]	136	63 (46,3)	5,5 [3,7; 8,4]	0,68 [0,47; 0,99]	0,045	

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10, Patienten mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
h: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Histologie, Region (Asien vs. Rest der Welt) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Histologie (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Histologie beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,039 ergibt sich in der Subgruppe Adenokarzinom kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe Plattenepithelkarzinom zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,47; 0,99]; p = 0,045) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (siehe Tabelle 4-251).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation für die Funktionsskala Emotionale Funktion durch das Merkmal Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom) als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-252: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	**N[c]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio [95 %-CI][e]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Interaktionstest[g]**
Histologie									
Adenokarzinom	42	10 (23,8)	Nicht erreicht [-; -]	53	3 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	4,35 [1,20; 15,82]	0,025	0,015
Plattenepithelkarzinom	143	36 (25,2)	Nicht erreicht [-; -]	140	37 (26,4)	Nicht erreicht [46,4; -]	0,88 [0,55; 1,39]	0,571	

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,039 ergibt sich in der Subgruppe Adenokarzinom kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe Adenokarzinom ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 4,35 [1,20; 15,82]; p = 0,025) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (siehe Tabelle 4-252).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse durch das Merkmal Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom) als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Unerwünschte Ereignisse gesamt (gegliedert nach SOC und PT)

Tabelle 4-253: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Unerwünschte Ereignisse	**N[c]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio [95 %-CI][e]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Interaktionstest[g]**
SOC[h]: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen									
Krankheitsstatus									
Metastasierend	174	40 (23,0)	Nicht erreicht [64,4; -]	178	52 (29,2)	63,4 [36,1; -]	0,58 [0,38; 0,88]	0,011	0,023
Nicht resektabel - Lokal fortgeschritten	11	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	15	6 (40,0)	21,1 [8,1; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,030	

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
h: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; SOC: Systemorganklasse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Krankheitsstatus (Metastasierend vs. Nicht resektabel – Lokal fortgeschritten) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,023 ergibt sich sowohl in der Subgruppe Metastasierend (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,38; 0,88]; p = 0,011) als auch in der Subgruppe Nicht resektabel – Lokal fortgeschritten (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; p = 0,030) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (siehe Tabelle 4-253).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) durch das Merkmal Krankheitsstatus (Metastasierend vs. Nicht resektabel – Lokal fortgeschritten) als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Tabelle 4-254: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die PT „Harnwegsinfektion“ (SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Unerwünschte Ereignisse	**N[c]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio [95 %-CI][e]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Interaktions test[g]**
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT[h]: Harnwegsinfektion									
Alter (Jahre)									
< 65	99	4 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	124	8 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,45 [0,13; 1,56]	0,207	0,015
≥ 65	86	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	69	7 (10,1)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,001	

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
h: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die PT „Harnwegsinfektion“ (SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,015 ergibt sich in der Subgruppe < 65 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe ≥ 65 ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; p = 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (siehe Tabelle 4-254)

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) durch das Merkmal Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Schwerwiegende Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Tabelle 4-255: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**N[c]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio [95 %-CI][e]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Interaktions test[g]**
SOC[h]: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Histologie									
Adenokarzinom	42	3 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	53	2 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,78 [0,30; 10,64]	0,529	0,014
Plattenepithelkarzinom	143	2 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	140	15 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,11 [0,02; 0,47]	0,003	

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
h: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; SOC: Systemorganklasse

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,014 ergibt sich in der Subgruppe Adenokarzinom kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe Plattenepithelkarzinom ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,11 [0,02.; 0,47]; p = 0,003) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (siehe Tabelle 4-255).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) durch das Merkmal Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom) als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

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

Tabelle 4-256: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für die PT „Gewicht erniedrigt“ (SOC „Untersuchungen“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	**N[c]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio [95 %-CI][e]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Interaktionstest[g]**
SOC: Untersuchungen, PT[h]: Gewicht erniedrigt									
Histologie									
Adenokarzinom	42	3 (7,1)	Nicht erreicht [81,1; -]	53	3 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,18; 4,91]	0,946	0,031
Plattenepithelkarzinom	143	1 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	140	9 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,07 [0,01; 0,58]	0,013	

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
h: 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 Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)
CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die PT „Gewicht erniedrigt“ (SOC „Untersuchungen“) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,031 ergibt sich in der Subgruppe Adenokarzinom kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe Plattenepithelkarzinom ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,07 [0,01.; 0,58]; p = 0,013) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (siehe Tabelle 4-256).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) durch das Merkmal Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom) als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Fazit zu den Subgruppenanalysen – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Insgesamt ist festzuhalten, dass in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbididät, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vereinzelt positive Interaktionstests vorliegen, diese 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 entgegengesetzten 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. In der Gesamtpopulation gilt dies insbesondere, da die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Histologie zeigen, dass das Merkmal Histologie kein relevanter Effektmodifikator für die patientenrelevanten Endpunkte ist. Somit sind die Gesamtstudienergebnisse auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen übertragbar und die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt entsprechend auf Basis der Gesamtpopulation. Die Ergebnisse der Teilpopulationen werden, wie in der Beratung durch den G-BA angemerkt, ergänzend dargestellt.

Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Mortalität

Es traten keine positiven Interaktionstests auf.

Morbidität

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4-257: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		**p-Wert für Inter-aktions-test[h]**
EORTC QLQ-C30 Schmerzen	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI][f]**	**p-Wert[f,g]**	
Alter (Jahre)									
< 65	75	46 (61,3)	3,6 [1,9; 7,0]	82	52 (63,4)	3,0 [2,3; 4,9]	0,92 [0,61; 1,37]	0,666	0,006
≥ 65	63	25 (39,7)	9,5 [4,8; -]	54	35 (64,8)	3,2 [2,1; 4,1]	0,35 [0,20; 0,59]	< 0,001	

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10, Patienten mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,006 ergibt sich in der Subgruppe < 65 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe ≥ 65 zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,20; 0,59]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (siehe Tabelle 4-257).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Dyspnoe

Tabelle 4-258: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI][f]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Inter-aktions-test[h]**
Region									
EU	14	3 (21,4)	Nicht erreicht [4,5; -]	16	10 (62,5)	1,9 [0,7; 5,8]	0,17 [0,04; 0,62]	0,007	0,041
Ex-EU	124	46 (37,1)	25,3 [6,7; -]	120	61 (50,8)	3,9 [3,0; 6,3]	0,59 [0,40; 0,87]	0,008	

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS≥10, Patienten mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

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

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,041 ergibt sich sowohl in der Subgruppe EU (HR [95 %-KI]: 0,17 [0,04; 0,62]; p = 0,007) als auch in der Subgruppe Ex-EU (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,40; 0,87]; p = 0,008) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (siehe Tabelle 4-258).

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Reflux

Tabelle 4-259: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-OES18 Reflux	**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 %-CI][f]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Inter-aktions-test[h]**
Alter (Jahre)									
< 65	75	38 (50,7)	4,9 [2,3; 8,9]	81	35 (43,2)	5,5 [3,3; -]	1,14 [0,71; 1,81]	0,586	0,045
≥ 65	62	24 (38,7)	Nicht erreicht [4,6; -]	52	28 (53,8)	3,8 [2,4; 10,2]	0,56 [0,32; 0,98]	0,041	
Region									
EU	14	3 (21,4)	Nicht erreicht [3,0; -]	16	9 (56,3)	3,4 [0,7; 8,1]	0,27 [0,07; 1,01]	0,052	0,032
Ex-EU	123	59 (48,0)	5,6 [4,0; 13,2]	117	54 (46,2)	5,5 [3,4; 11,0]	0,97 [0,67; 1,41]	0,886	

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS≥10, Patienten mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-OES18 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter und Region (EU vs. Ex-EU) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,045 ergibt sich in der Subgruppe < 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe ≥ 65 Jahre zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,32; 0,98]; p = 0,041) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (siehe Tabelle 4-259).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,025 ergibt sich sowohl in der Subgruppe EU als auch in der Subgruppe Ex-EU kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-259).

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4-260: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-OES18 Schmerzen	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI][f]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Inter-aktions-test[h]**
Region									
EU	14	4 (28,6)	Nicht erreicht [3,0; -]	16	10 (62,5)	2,3 [0,8; 8,1]	0,25 [0,08; 0,82]	0,021	0,025
Ex-EU	123	62 (50,4)	4,4 [3,1; 9,6]	117	56 (47,9)	5,0 [3,3; 8,0]	0,90 [0,63; 1,30]	0,588	

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS≥10, Patienten mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-OES18 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region (EU vs. Ex-EU) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,025 ergibt sich in der Subgruppe EU ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,25 [0,08; 0,82]; p = 0,021) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. In der Subgruppe Ex-EU zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-260).

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Speichelschlucken

Tabelle 4-261: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-OES18 Speichelschlucken	**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 %-CI][f]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Inter-aktions-test[h]**
Geschlecht									
Weiblich	26	10 (38,5)	7,9 [2,7; -]	21	3 (14,3)	Nicht erreicht [3,5; -]	2,77 [0,76; 10,12]	0,123	0,028
Männlich	111	43 (38,7)	25,8 [4,9; -]	112	56 (50,0)	4,6 [3,4; 8,5]	0,61 [0,40; 0,92]	0,018	

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS≥10, Patienten mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,028 ergibt sich in der Subgruppe Weiblich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe Männlich zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,40; 0,92]; p = 0,018) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (siehe Tabelle 4-261).

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Geschmackssinn

Tabelle 4-262: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Geschmackssinn des EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-OES18 Geschmackssinn	**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 %-CI][f]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Inter-aktions-test[h]**
Region									
EU	14	6 (42,9)	Nicht erreicht [1,6; -]	16	10 (62,5)	2,1 [0,7; 3,4]	0,38 [0,13; 1,06]	0,066	0,026
Ex-EU	123	64 (52,0)	3,1 [2,2; 4,9]	117	53 (45,3)	5,0 [3,0; -]	1,24 [0,86; 1,80]	0,243	

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS≥10, Patienten mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Geschmackssinn des EORTC QLQ-OES18 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region (EU vs. Ex-EU) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,026 ergibt sich sowohl in der Subgruppe EU als auch in der Subgruppe Ex-EU kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-262).

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Husten

Tabelle 4-263: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-OES18 Husten	**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 %-CI][f]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Inter-aktions-test[h]**
Region									
Asien	94	26 (27,7)	Nicht erreicht [13,2; -]	95	37 (38,9)	7,2 [4,6; -]	0,53 [0,32; 0,88]	0,015	0,030
Rest der Welt	43	19 (44,2)	8,6 [2,1; -]	38	12 (31,6)	Nicht erreicht [3,9; -]	1,39 [0,67; 2,89]	0,373	

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10, Patienten mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region (Asien vs. Rest der Welt) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,030 ergibt sich in der Subgruppe Asien (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,32; 0,88]; p = 0,015) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. In der Subgruppe Rest der Welt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-263).

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Dysphagie

Tabelle 4-264: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-OES18 Dysphagie	**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 %-CI][f]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Inter-aktions-test[h]**
Alter (Jahre)									
< 65	75	48 (64,0)	2,4 [1,4; 4,2]	81	46 (56,8)	3,5 [2,5; 5,8]	1,20 [0,80; 1,81]	0,378	0,045
≥ 65	62	31 (50,0)	3,7 [1,5; -]	52	35 (67,3)	2,3 [1,5; 3,6]	0,66 [0,40; 1,07]	0,094	

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS≥10, Patienten mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,045 ergibt sich sowohl in der Subgruppe < 65 Jahre als auch in der Subgruppe ≥ 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-264).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die folgenden Skalen ausgegangen: Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 durch das Merkmal Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 durch das Merkmal Region (EU vs. Ex-EU), Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-OES18 durch die Merkmale Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) und Region (EU vs. Ex-EU), Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-OES18 durch das Merkmal Region (EU vs. Ex-EU), Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 durch das Merkmal Geschlecht (weiblich vs. männlich), Symptomskala Geschmackssinn des EORTC QLQ-OES18

durch das Merkmal Region (EU vs. Ex-EU), Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 durch das Merkmal Region (Asien vs. Rest der Welt) und Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 durch das Merkmal Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es traten keine positiven Interaktionstests auf.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Es traten keine positiven Interaktionstests auf.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Unerwünschte Ereignisse gesamt (gegliedert nach SOC und PT)

Tabelle 4-265: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die PT „Oedem peripher“ sowie „Hyperkaliämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Unerwünschte Ereignisse	**N[c]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio [95 %-CI][e]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Interaktion stest[g]**
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT[h]: Ödem peripher									
ECOG-Leistungsstatus									
ECOG 0	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	52	5 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,006	0,033
ECOG ≥ 1	82	4 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	88	7 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,56 [0,16; 1,91]	0,353	
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT[h]: Hyperkaliämie									
Krankheitsstatus									
Metastasierend	134	6 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	127	15 (11,8)	Nicht erreicht [73,4; -]	0,28 [0,11; 0,74]	0,010	0,048
Nicht resektabel - Lokal fortgeschritten	9	1 (11,1)	Nicht erreicht [12,3; -]	13	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,180	

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
h: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05).
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT „Oedem peripher“ (SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) und für den PT „Hyperkaliämie“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1) bzw. nach Krankheitsstatus (Metastasierend vs. Nicht resektabel – Lokal fortgeschritten) beobachten.

Für den PT „Oedem peripher“ ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,033 in der Subgruppe ECOG 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; p = 0,006) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. In der Subgruppe ECOG ≥ 1 ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-265).

Für den PT „Hyperkaliämie“ ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,048 in der Subgruppe Metastasierend ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,28 [0,11; 0,74]; p = 0,010) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. In der Subgruppe Nicht resektabel – Lokal fortgeschritten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-265).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (gegliedert nach SOC und PT) durch das Merkmal ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1) und Krankheitsstatus (Metastasierend vs. Nicht resektabel – Lokal fortgeschritten) als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Es traten keine positiven Interaktionstests auf.

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

Es traten keine positiven Interaktionstests auf.

Fazit zu den Subgruppenanalysen – Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Insgesamt ist festzuhalten, dass in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbididät, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vereinzelt positive Interaktionstests vorliegen, diese 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.

Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Mortalität

Tabelle 4-266: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Gesamtüberleben	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio [95 %-CI][e]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Inter-aktionstest[g]**
Alter (Jahre)									
< 65	21	16 (76,2)	12,1 [5,2; 15,6]	39	31 (79,5)	14,9 [8,9; 20,4]	1,15 [0,62; 2,12]	0,658	0,036
≥ 65	22	14 (63,6)	12,0 [8,2; -]	15	13 (86,7)	7,8 [2,8; 11,5]	0,45 [0,21; 0,97]	0,041	

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
g: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

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

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,036 ergibt sich in der Subgruppe ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,21; 0,97]; p = 0,041) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe < 65 Jahre zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-266).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben durch das Merkmal Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Morbidität

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Tabelle 4-267: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio [95 %-CI][e]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Inter-aktionstest[g]**
Geschlecht									
Weiblich	5	5 (100,0)	4,1 [0,3; -]	9	9 (100,0)	7,3 [0,7; 12,9]	3,14 [0,88; 11,27]	0,078	0,022
Männlich	38	30 (78,9)	8,3 [6,5; 12,1]	45	43 (95,6)	6,9 [5,1; 8,2]	0,56 [0,35; 0,90]	0,018	

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
g: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht (Weiblich vs. Männlich) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,022 ergibt sich in der Subgruppe Weiblich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe Männlich zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,35; 0,90]; p = 0,018) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (siehe Tabelle 4-267).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod durch das Merkmal Geschlecht (Weiblich vs. Männlich) als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4-268: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-C30 Schmerzen	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI][f]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Inter-aktions-test[h]**
Region									
Asien	8	5 (62,5)	3,4 [0,7; -]	8	1 (12,5)	Nicht erreicht [1,8; -]	6,20 [0,72; 53,30]	0,097	0,040
Rest der Welt	33	20 (60,6)	3,3 [1,7; 14,1]	41	21 (51,2)	3,7 [1,6; -]	0,85 [0,45; 1,61]	0,626	

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10, Patienten mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region (Asien vs. Rest der Welt) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,040 ergibt sich sowohl in der Subgruppe Asien als auch in der Subgruppe Rest der Welt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-268).

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Verschlucken

Tabelle 4-269: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		**p-Wert für Inter-aktions-test[h]**
EORTC QLQ-OES18 Verschlucken	**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 %-CI][f]**	**p-Wert[f,g]**	
Region									
Asien	8	1 (12,5)	Nicht erreicht [7,8; -]	8	3 (37,5)	Nicht erreicht [0,7; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	> 0,999	0,048
Rest der Welt	33	19 (57,6)	3,8 [2,3; 10,6]	39	13 (33,3)	12,2 [4,2; -]	2,14 [1,05; 4,36]	0,035	

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10, Patienten mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region (Asien vs. Rest der Welt) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,048 ergibt sich in der Subgruppe Rest der Welt ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,14 [1,05; 4,36]; p = 0,035) zuungunsten von Pembrolizumab in der Kombination mit Cisplatin und 5-FU. In der Subgruppe Asien zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-269).

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Mundtrockenheit

Tabelle 4-270: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-OES18 Mundtrockenheit	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI][f]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Inter-aktions-test[h]**
Geschlecht									
Weiblich	4	1 (25,0)	Nicht erreicht [2,6; -]	9	7 (77,8)	1,5 [0,7; 2,8]	0,19 [0,02; 1,58]	0,125	0,003
Männlich	37	27 (73,0)	1,5 [1,0; 3,5]	38	16 (42,1)	5,6 [1,6; -]	2,36 [1,26; 4,44]	0,007	

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10, Patienten mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht (Weiblich vs. Männlich) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,003 ergibt sich in der Subgruppe Männlich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,36 [1,26; 4,44]; p = 0,007) zuungunsten von Pembrolizumab in der Kombination mit Cisplatin und 5-FU. In der Subgruppe Weiblich zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-270).

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Geschmackssinn

Tabelle 4-271: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 590[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-OES18 Geschmackssinn	**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 %-CI][f]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Inter-aktions-test[h]**
Region									
Asien	8	7 (87,5)	1,1 [0,1; 3,7]	8	5 (62,5)	3,8 [0,7; -]	2,41 [0,75; 7,79]	0,141	0,046
Rest der Welt	33	21 (63,6)	1,6 [1,3; 13,0]	39	30 (76,9)	1,6 [1,2; 2,3]	0,67 [0,38; 1,18]	0,161	

a: Datenschnitt: 02. Juli 2020
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom und PD-L1 CPS ≥ 10, Patienten mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Geschmackssinn des EORTC QLQ-OES18 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region (Asien vs. Rest der Welt) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,046 ergibt sich sowohl in der Subgruppe Asien als auch in der Subgruppe Rest der Welt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-271).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die folgenden Skalen ausgegangen: Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 durch das Merkmal Region (Asien vs. Rest der Welt), Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 durch das Merkmal Region (Asien vs. Rest der Welt), Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 durch das Merkmal Geschlecht (Weiblich vs. Männlich), Symptomskala Geschmackssinn des EORTC QLQ-OES18 durch das Merkmal Region (Asien vs. Rest der Welt).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine positiven Interaktionstests vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Es liegen keine positiven Interaktionstests vor.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Es liegen keine positiven Interaktionstests vor.

Fazit zu den Subgruppenanalysen – Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Insgesamt ist festzuhalten, dass in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbididät, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vereinzelt positive Interaktionstests vorliegen, diese 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.

Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Mortalität

Es traten keine positiven Interaktionstests auf.

Morbidität

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Tabelle 4-272: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	**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][f]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Inter-aktions-test[h]**
Geschlecht									
Weiblich	7	5 (71,4)	1,9 [0,7; -]	5	1 (20,0)	6,0 [-; -]	4,92 [0,57; 42,50]	0,148	0,012
Männlich	21	6 (28,6)	Nicht erreicht [2,7; -]	15	9 (60,0)	5,8 [0,7; -]	0,34 [0,12; 0,96]	0,042	
Chemotherapie-Backbone									
5-FU	13	7 (53,8)	3,0 [0,7; -]	9	2 (22,2)	Nicht erreicht [0,7; -]	2,63 [0,54; 12,82]	0,233	0,017
Capecitabin	15	4 (26,7)	Nicht erreicht [1,6; -]	11	8 (72,7)	4,1 [0,7; 8,3]	0,26 [0,08; 0,88]	0,030	

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10, Patienten mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht (Weiblich vs. Männlich) und Chemotherapie-Backbone (5-FU vs. Capecitabin) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,012 ergibt sich in der Subgruppe nach Geschlecht ein statistisch signifikanter Unterschied in der Subgruppe Männlich

(HR [95 %-KI]: 0,34 [0,12; 0,96]; p = 0,042) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin. In der Subgruppe Weiblich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-272).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,017 ergibt sich in der Subgruppe nach Chemotherapie-Backbone ein statistisch signifikanter Unterschied in der Subgruppe Capecitabine (HR [95 %-KI]: 0,26 [0,08; 0,88]; p = 0,030) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin. In der Subgruppe 5-FU zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-272).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust

Tabelle 4-273: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	**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][f]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Inter-aktions-test[h]**
Vorangegangene Gastrektomie									
Ja	10	9 (90,0)	1,4 [0,7; 2,6]	5	4 (80,0)	1,9 [1,4; -]	2,09 [0,62; 7,06]	0,235	0,020
Nein	18	9 (50,0)	9,7 [4,4; -]	15	9 (60,0)	5,0 [0,7; 8,3]	0,35 [0,13; 0,95]	0,040	

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10, Patienten mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Vorangegangener Gastrektomie (Ja vs. Nein) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,020 ergibt sich in der Subgruppe ohne Vorangegangene Gastrektomie ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,13; 0,95]; p = 0,040) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin. In der Subgruppe mit vorangegangener Gastrektomie zeigt sich

kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-273).

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Reflux

Tabelle 4-274: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-STO22 Reflux	**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][f]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Inter-aktions-test[h]**
Tumorlast									
Oberhalb Median	10	3 (30,0)	Nicht erreicht [0,7; -]	11	10 (90,9)	1,9 [0,7; 3,0]	0,24 [0,06; 0,87]	0,030	0,029
Unterhalb Median	16	11 (68,8)	4,2 [1,4; 9,7]	7	4 (57,1)	2,6 [0,7; -]	1,13 [0,36; 3,58]	0,830	
Vorangegangene Gastrektomie									
Ja	10	7 (70,0)	1,4 [0,7; 2,6]	5	4 (80,0)	1,9 [0,7; -]	1,35 [0,39; 4,70]	0,633	0,041
Nein	17	7 (41,2)	9,7 [4,2; -]	15	11 (73,3)	2,0 [1,0; 7,9]	0,24 [0,09; 0,66]	0,006	

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10, Patienten mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Tumorlast (Oberhalb Median vs. Unterhalb Median) und Vorangegangener Gastrektomie (Ja vs. Nein) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,029 ergibt sich in der Subgruppe nach Tumorlast, oberhalb Median ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,24 [0,06; 0,87]; p = 0,030) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin. In der Subgruppe unterhalb Median zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-274).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,041 ergibt sich in der Subgruppe ohne vorangegangene Gastrektomie ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,24

[0,09; 0,66]; p = 0,006) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin. In der Subgruppe mit Vorangegangener Gastrektomie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-274).

EQ-5D VAS: Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 7 Punkte

Tabelle 4-275: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 7 Punkte für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
EQ-5D VAS (7 Punkte)	**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][f]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Inter-aktions-test[h]**
ECOG-Leistungsstatus									
ECOG 0	17	14 (82,4)	2,3 [1,0; 8,3]	6	3 (50,0)	Nicht erreicht [0,7; -]	2,55 [0,73; 8,95]	0,144	0,046
ECOG 1	12	7 (58,3)	6,8 [0,7; -]	14	11 (78,6)	2,6 [0,8; 5,0]	0,53 [0,19; 1,43]	0,210	

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10, Patienten mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 7 Punkte gegenüber Baseline
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; VAS: Visuelle Analogskala

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS (7 Punkte) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,046 ergibt sich sowohl in der Subgruppe mit ECOG 0 als auch in der Subgruppe mit ECOG 1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-274).

EQ-5D VAS: Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte

Tabelle 4-276: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		**p-Wert für Inter-aktions-test[h]**
EQ-5D VAS (10 Punkte)	**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][f]**	**p-Wert[f,g]**	
ECOG-Leistungsstatus									
ECOG 0	17	14 (82,4)	2,3 [1,0; 8,3]	6	1 (16,7)	Nicht erreicht [2,8; -]	9,16 [1,20; 70,05]	0,033	0,002
ECOG 1	12	7 (58,3)	4,4 [0,8; -]	14	10 (71,4)	2,6 [0,8; -]	0,51 [0,18; 1,41]	0,196	

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10, Patienten mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; VAS: Visuelle Analogskala

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS (10 Punkte) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,002 ergibt sich in der Subgruppe mit ECOG 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 9,16 [1,20; 70,05]; p = 0,033) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin. In der Subgruppe mit ECOG 1 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-274).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die folgenden Skalen ausgegangen: Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 durch das Merkmal Geschlecht (Weiblich vs. Männlich) und durch das Merkmal Chemotherapie-Backbone (5-FU vs. Capecitabin), die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 durch das Merkmal vorangegangene Gastrektomie (Ja vs. Nein), die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 durch das Merkmal Tumorlast (oberhalb Median vs. unterhalb Median) und vorangegangene Gastrektomie (ja vs. nein) und

Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS (7 Punkte sowie 10 Punkte) durch das Merkmal ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Tabelle 4-277: 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 – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		
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][f]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Inter-aktions-test[h]**
Vorangegangene Gastrektomie									
Ja	10	8 (80,0)	1,4 [0,7; 3,7]	5	2 (40,0)	Nicht erreicht [0,7; -]	3,59 [0,74; 17,45]	0,112	0,019
Nein	18	15 (83,3)	3,1 [1,9; 8,3]	15	11 (73,3)	1,2 [0,7; 5,1]	0,63 [0,29; 1,40]	0,259	

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10, Patienten mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Vorangegangener Gastrektomie (Ja vs. Nein) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,019 ergibt sich sowohl in der Subgruppe mit als auch ohne Vorangegangener Gastrektomie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-284).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation der Funktionsskala Rollenfunktion durch das Merkmal Vorangegangene Gastrektomie als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Tabelle 4-278: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 062[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**		**p-Wert für Inter-aktions-test[g]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**N[c]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patien-ten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio [95 %-CI][e]**	**p-Wert[e,f]**	
Alter (Jahre)									
<65	17	7 (41,2)	Nicht erreicht [5,4; -]	15	7 (46,7)	29,4 [4,7; -]	0,73 [0,25; 2,10]	0,559	0,014
≥65	13	12 (92,3)	1,4 [0,7; 6,3]	5	2 (40,0)	36,7 [1,3; -]	9,04 [1,15; 70,97]	0,036	

a: Datenschnitt: 26. März 2019
b: Chemotherapie: Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Cisplatin und Capecitabin
c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und PD-L1 CPS ≥ 10
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
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)
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

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

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,014 ergibt sich in der Subgruppe ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 9,04 [1,15; 70,97]; p = 0,036) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin. In der Subgruppe < 65 Jahre zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-278).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse durch das Merkmal Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Fazit zu den Subgruppenanalysen – Adenokarzinom GEJ CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062)

Insgesamt ist festzuhalten, dass in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbididät, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vereinzelt positive Interaktionstests vorliegen, diese 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.

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 590

Publikationen

Kato K, Shah MA, Enzinger P, Bennouna J, Shen L, Adenis A, et al. KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer. Future Oncol. 2019;15(10):1057-66 (101)

Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2021;398(10302):759-71 (89)

Studienbericht

MERCK & CO. INC., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 590: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma. 2021 (88)

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov

ClinicalTrials.gov. NCT03189719 – First-line Esophageal Carcinoma Study With Chemo vs. Chemo Plus Pembrolizumab (MK-3475-590/KEYNOTE-590). 2021. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03189719 (92)

EU Clinical Trials Register

EU-CTR. 2017-000958-19 – A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma (KEYNOTE-590). 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000958-19/DE (93)

ICTRP Search Portal

ICTRP. EUCTR2017-000958-19-DE - Titel: First-line Esophageal Carcinoma Study with Chemo vs. Chemo + Pembrolizumab. 2020. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000958-19-DE (94)

ICTRP. PER-001-18 - Titel: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial Of Pembrolizumab (Mk-3475) In Combination With Cisplatin And 5-

Fluorouracil Versus Placebo In Combination With Cisplatin And 5-Fluorouracil As First-Line Treatment In Subjects With Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma (Keynote-590). 2020. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-001-18 (95)

KEYNOTE 062

Publikationen

Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020;6(10):1571-80 (102)

Van Cutsem E, Valderrama A, Bang YJ, Fuchs CS, Shitara K, Janjigian YY, et al. Quality of life with first-line pembrolizumab for PD-L1-positive advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the randomised phase III KEYNOTE-062 study. ESMO Open. 2021;6(4):100189 (91)

Studienbericht

MERCK & CO. INC., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 062: A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cisplatin+5- Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. 2019 (90)

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov

ClinicalTrials.gov. 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). 2021. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02494583 (96)

EU Clinical Trials Register

EU-CTR. 2015-000972-88 – A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cisplatin+5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000972-88/DE (97)

ICTRP Search Portal

ICTRP. EUCTR2015-000972-88-LT - Titel: Ph III Trial of Pembrolizumab (MK-3475), pembrolizumab+FP/XP vs. Placebo+FP/XP in Biomarker Select, Advanced Gastric or GEJ

Adenocarcinoma. 2019. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000972-88-LT (98)

ICTRP. EUCTR2015-000972-88-LV - Titel: Ph III Trial of Pembrolizumab (MK-3475), pembrolizumab+FP/XP vs. Placebo+FP/XP in Biomarker Select, Advanced Gastric or GEJ Adenocarcinoma. 2019. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000972-88-LV (99)

ICTRP. NCT02494583 - Titel: 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). 2020. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02494583 (100)

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 4-279: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-280: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-281: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-282: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-283: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.4.3.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 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 4-284: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-285: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-286: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-287: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.4.3.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-288: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-289: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie wird auf Grundlage der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten und multizentrischen Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 590 vorgenommen.

Ziel der Studie KEYNOTE 590 ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem Ösophaguskarzinom oder mit HER2-negativem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs zu untersuchen.

Neben dem Gesamtüberleben als primärem Endpunkt der Studie, werden die Krankheitssymptomatik, die Gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Verträglichkeit zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie herangezogen. Die herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.2.5.2.2).

Das in der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchte Anwendungsgebiet „Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)“ umfasst drei bewertungsrelevante Patientenpopulationen: a) Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus CPS ≥ 10, b1) Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs CPS ≥ 10, sowie b2) Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Ösophagus CPS ≥ 10.

- Abweichend von der Unterteilung der Adenokarzinome des Ösophagus in die Teilpopulationen b1 und b2 erfolgt die Darstellung der Ergebnisse analog zur zulassungsbegründenden Studie zusammengefasst, da eine HER2-Testung für Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus abhängig vom Zulassungsstatus HER2-zielgerichteter Therapien ist und somit nicht länderübergreifend vorgesehen war. Da aufgrund epidemiologischer Daten anzunehmen ist, dass der Anteil von Patienten mit HER2-positiven Tumoren unter 20 % liegt (3-7), werden für die Teilpopulation b1 alle Patienten in der Studie KEYNOTE 590 mit Adenokarzinomen des Ösophagus betrachtet (siehe auch Abschnitt 4.2.1). Zudem werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Patienten aus Teilpopulation a und Teilpopulation b1 gemeinsam betrachtet. Entsprechend basiert die Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie auf der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 590 (siehe Abschnitt 4.2.1). Die Ergebnisse der Teilpopulationen nach Histologie werden ergänzend im Abschnitt 4.3 dargestellt. MSD erachtet eine solche Betrachtung der Populationen aus folgenden Gründen als sachgerecht:Das für die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zu Grunde liegende Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie KEYNOTE 590 und umfasst die vom G-BA definierten Teilpopulationen.

- In der Studie KEYNOTE 590 wurde Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Cisplatin in Kombination mit 5-FU untersucht. Das entspricht einem direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT für die Teilpopulation a. Für die Teilpopulationen b1 wurde vom G-BA eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zVT benannt. Die Geschäftsstelle erläutert, dass hierfür mehrere Platin- und Fluoropyrimidin-haltige Doublet- oder Triplet-Chemotherapien geeignet sind, wovon sowohl Cisplatin in Kombination mit 5-FU, als auch Cisplatin in Kombination mit Capecitabin umfasst sind. Die Ableitung des Zusatznutzens kann gegenüber einer dieser Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen (2, 8). Im Rahmen der vom G-BA vergebenen zVT erachtet MSD Cisplatin in Kombination mit 5-FU als eine für die frühe Nutzenbewertung relevante Umsetzung im Rahmen einer Studie.

- Bei der Planung internationaler klinischer Studien orientiert sich die Wahl der Vergleichstherapie sowohl am allgemein anerkannten Therapiestandard als auch an den in den Ländern zugelassenen Arzneimitteln. Die HER2-zielgerichtete Therapie mit Trastuzumab bei Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus ist nicht weltweit und länderübergreifend zugelassen. Innerhalb der Europäischen Union ist Trastuzumab ausschließlich für Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs zugelassen (9). Infolgedessen ist eine Verwendung international zugelassener Kombinationschemotherapien der von Trastuzumab zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms im Rahmen einer internationalen klinischen Prüfung vorzuziehen.

- Eine Darstellung nach den vom G-BA definierten Teilpopulationen schwächt die Aussagekraft der vorliegenden Evidenz.

- Im Dossier werden Subgruppenanalysen nach Histologie dargestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass das Merkmal Histologie kein relevanter Effektmodifikator für die patientenrelevanten Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet ist; somit sind die Gesamtstudienergebnisse auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen übertragbar.

Damit erbringt MSD für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Gemäß der VerfO des G-BA entspricht die Studie KEYNOTE 590 der Evidenzstufe Ib (10). Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, so dass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2). Auf Endpunktebene kann im Hinblick auf alle Endpunkte von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Insgesamt erlaubt die Studie KEYNOTE 590 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein Hinweis für den Zusatznutzen von Pembrolizumab Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie ableiten.

Aus Gründen der formalen Vollständigkeit werden die Daten für Patienten mit PD-L1-exprimierendem, HER2-negativem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (CPS ≥ 10) aus der Studie KEYNOTE 062 im Abschnitt 4.3 dargestellt. Die Studie KEYNOTE 062 wird nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (siehe auch Abschnitt 4.2.1).

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.

Das in der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchte Anwendungsgebiet „Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)“ umfasst drei bewertungsrelevante Patientenpopulationen: a) Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus CPS ≥ 10, b1) Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs CPS ≥ 10 sowie b2) Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Ösophagus CPS ≥ 10.

Patientenpopulation a und b1

Abweichend von der Unterteilung der Adenokarzinome des Ösophagus in die Teilpopulationen b1 und b2 erfolgt die Darstellung der Ergebnisse analog zur zulassungsbegründenden Evidenz zusammengefasst, da eine HER2-Testung für Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus (im Gegensatz zu Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs) in der Studie KEYNOTE 590 nicht vorgesehen war. Da aufgrund epidemiologischer Daten anzunehmen ist, dass der Anteil von Patienten mit HER2-positiven Tumoren unter 20 % liegt (3-7), werden für die Teilpopulation b1 alle Patienten in der KEYNOTE 590 mit Adenokarzinomen des Ösophagus betrachtet. Zudem werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Patienten aus Teilpopulation a und Teilpopulation b1

gemeinsam betrachtet. Entsprechend basiert die Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie auf der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 der Studie KEYNOTE 590 (siehe Abschnitt 4.2.1). Die Ergebnisse für die Teilpopulationen in der Studie KEYNOTE 590 (Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 und Adenokarzinom CPS ≥ 10) werden nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und im Nachfolgenden nur ergänzend beschrieben. Wie bereits erläutert wurden Subgruppenanalysen nach Histologie durchgeführt, um potenzielle Effektmodifikationen zu identifizieren. Die Ergebnisse zeigen, dass das Merkmal Histologie kein relevanter Effektmodifikator für die patientenrelevanten Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet ist. Dies stützt das Vorgehen, von der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 der Studie KEYNOTE 590 den Zusatznutzen abzuleiten.

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10), in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen auf den finalen Datenschnitt der KEYNOTE 590 vom 02. Juli 2020.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,49; 0,78]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 38 %. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU behandelt wurden, im Median bei 13,5 Monaten und bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhalten haben, bei 9,4 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 31,4 % im Interventionsarm und 15,4 % im Kontrollarm.

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

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber der zVT.

Die Ergebnisse der Teilpopulationen der Patienten der KEYNOTE 590 mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 und Adenokarzinom CPS ≥ 10 zeigen entsprechend der Ergebnisse der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 gleichgerichtete Effekte.

Morbidität

Zeit bis zu ersten Folgetherapie oder Tod

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,43; 0,67]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU behandelt wurden, bei 8,3 Monaten und bei Patienten, die Cisplatin in Kombination mit 5-FU erhalten haben, bei 6,4 Monaten.

Auch die Ergebnisse der Teilpopulationen der Patienten mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 und Adenokarzinom CPS ≥ 10 stützen die Ergebnisse der Gesamtpopulation und zeigen gleichgerichtete Effekte.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen Schmerzen (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,52; 0,91]; p = 0,009) sowie Dyspnoe (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,42; 0,80]; p < 0,001) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lässt sich in keiner der Symptomskalen des EORTC QLQ-OES18 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen feststellen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich bei der VAS des EQ-5D sowohl bei der Auswertung der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 7 Punkte als auch um mindestens 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Die Effekte der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) der Krankheitssymptomatik und dem Globalem Gesundheitszustand spiegeln sich auch in den Teilpopulationen wider. Für Patienten der Teilpopulation Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) lässt sich zusätzlich in der Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU feststellen. Für Patienten der Teilpopulation Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich in der Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-OES18 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Cisplatin in Kombination mit 5-FU. Die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 zeigt

einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Mundtrockenheit erscheint als Symptom jedoch durch supportive Maßnahmen gut und nebenwirkungsarm behandelbar. Die Effekte der Teilpopulationen stehen generell im Einklang mit denen der Gesamtpopulation.

In der Endpunktkategorie Morbidität kann somit durch die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU von einer deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT ausgegangen werden. Nicht nur verzögert sich die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod deutlich, auch stellt sich in der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 unter Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU eine spürbare Linderung der Schmerzsymptomatik und Dyspnoe ein, welche von Patienten häufig als besonders belastend empfunden werden.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Morbidität (anhand der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod sowie für den Endpunkte Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-OES18 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 beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber zVT.

Ergänzende Morbiditätsendpunkte

Die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens werden als ergänzende Morbiditätsendpunkte dargestellt und zeigen ebenfalls Ergebnisse zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Diese Analysen bestätigen die klinische Relevanz des Nutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und dem globalen Gesundheitsstatus) ist als niedrig zu bewerten. Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Die Tatsache, dass sich für die Lebensqualität der Patienten, die eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhalten, keine Verschlechterung ergibt, ist besonders im vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund des aggressivem und progredienten Charakters der Erkrankung als Therapieerfolg anzusehen. Auch wenn formal ein Zusatznutzen als nicht belegt anzusehen ist, zeigen die Ergebnisse keine Unterschiede durch die Hinzunahme einer dritten aktiven Wirksubstanz zu Cisplatin und 5-FU, was als positiv zu erachten ist.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität spiegeln sich die Effekte auch in den Teilpopulationen der Patienten mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 und Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) wider. Nur in der Teilpopulationen der Patienten mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) zeigt sich zusätzlich in der Funktionsskalen Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Cisplatin und 5-FU.

Nebenwirkungen

Bei den Unerwünschten Ereignissen gesamt, von denen kein Zusatznutzen abgeleitet wird, zeigt sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,28 [1,04; 1,57]; p = 0,018) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU, jedoch liegt das Konfidenzintervall sehr nahe an der 1. Das Ergebnis ist aufgrund des geringfügigen Effekts sowie der Tatsache, dass es sich um nicht-schwerwiegende bzw. nicht-schwere Nebenwirkungen handelt, als nicht patientenrelevant zu werten. Zudem lag in beiden Behandlungsarmen nur eine kurze mediane Zeit bis zum Ereignis von 0,4 Wochen vor, was den signifikanten Unterschied und die tatsächliche klinische Relevanz für den Patienten relativiert.

Bei der Betrachtung der Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Interventions- und dem Kontrollarm. Dies ist besonders bemerkenswert, da es trotz einer Hinzunahme einer dritten aktiven Wirksubstanz zu keiner Häufung an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) bei Patienten kommt, die Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhalten.

Bei Betrachtung der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) zeigt sich für die Schwerwiegenden AEOSI und für die Schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied (Schwerwiegende AEOSI: HR [95 %-KI]: 4,92 [1,42; 17,00]; p = 0,012; Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5): HR [95 %-KI]: 3,43 [1,14; 10,37]; p = 0,029) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Allerdings treten im vorliegenden Anwendungsgebiet Schwerwiegende und Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) unter Pembrolizumab verglichen zu anderen Indikationen nicht gehäuft auf. Das Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ist konsistent mit den bisherigen Erkenntnissen aus früheren Pembrolizumab-Studien.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich somit **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.

Die Ergebnisse der Teilpopulationen der Patienten mit Plattenepithelkarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590), Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) und Adenokarzinome GEJ

CPS ≥ 10 (KEYNOTE 062) zeigen entsprechend den Ergebnissen der Gesamtpopulation CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) gleichgerichtete Effekte. Zusätzlich zeigt sich für Patienten mit Adenokarzinom CPS ≥ 10 (KEYNOTE 590) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.

Patientenpopulation b2

Es wurde keine Studie identifiziert, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie im Vergleich zu einer HER2-zielgerichteten Therapie nach Maßgabe des Arztes bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinom des Ösophagus (CPS ≥ 10) untersucht. Somit können für diese Patienten keine Aussagen zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens getroffen werden.

Gesamtfazit

Die im vorliegenden Dossier berichteten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10).

Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard führt die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU zu einer klinisch relevanten und bisher nicht erreichten Reduktion des Sterberisikos, sowie Vorteilen in der Morbidität bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil, ohne Zunahme schwerer Nebenwirkungen und bei vergleichbarer Lebensqualität. Besonders bemerkenswert ist hierbei der signifikante Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Die erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer spielt vor allem aufgrund des aggressiven und progredienten Charakters der Erkrankung im vorliegenden Anwendungsgebiet eine besondere Rolle. Signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU können zudem hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Es zeigt sich analog zum Gesamtüberleben eine deutliche Verbesserung für Patienten bei der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod. Zudem zeigen sich in den Symptomskalen Schmerzen und Dyspnoe jeweils eine deutliche Verbesserung unter Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Darüber hinaus ergeben sich keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede in den weiteren Symptomskalen sowie hinsichtlich des Gesundheitszustandes und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies lässt darauf schließen, dass – trotz der beobachteten unerwünschten Ereignisse – die Krankheitssymptomatik, der Gesundheitszustand und die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten durch die Hinzunahme von Pembrolizumab zu Cisplatin in Kombination mit 5-FU nicht negativ beeinflusst wird.

In der Gesamtschau zeigt sich, dass Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU im Vergleich zur zVT eine wirksame und effektive Therapieoption zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) darstellt. Es handelt sich daher um eine nachhaltige und gegenüber Cisplatin in Kombination mit 5-FU bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens nach dem 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 4-290: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation a Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus CPS ≥ 10:	Erheblich
Teilpopulation b1 Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs CPS ≥ 10:	
Teilpopulation b2 Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Ösophagus CPS ≥ 10:	Zusatznutzen nicht belegt
CPS: Combined Positive Score; HER2: Human epidermal growth receptor 2	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[21], Molenberghs 2010[22]). 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 2006[23]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[24]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

[21] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[22] 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.
[23] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[24] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie über eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infolge der Positive Opinion. Beratungsanforderung 2021-B-151-z (2020-B-176). Pembrolizumab zur Behandlung des Karzinoms des Ösophagus oder des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Ubergangs. 2021.
3. Langer R, Von Rahden BH, Nahrig J, Von Weyhern C, Reiter R, Feith M, et al. Prognostic significance of expression patterns of c-erbB-2, p53, p16INK4A, p27KIP1, cyclin D1 and epidermal growth factor receptor in oesophageal adenocarcinoma: a tissue microarray study. J Clin Pathol. 2006;59(6):631-4.
4. Plum PS, Gebauer F, Krämer M, Alakus H, Berlth F, Chon SH, et al. HER2/neu (ERBB2) expression and gene amplification correlates with better survival in esophageal adenocarcinoma. BMC Cancer. 2019;19(1):38.
5. Reichelt U, Duesedau P, Tsourlakis M, Quaas A, Link BC, Schurr PG, et al. Frequent homogeneous HER-2 amplification in primary and metastatic adenocarcinoma of the esophagus. Mod Pathol. 2007;20(1):120-9.

6. Salem ME, Puccini A, Xiu J, Raghavan D, Lenz HJ, Korn WM, et al. Comparative Molecular Analyses of Esophageal Squamous Cell Carcinoma, Esophageal Adenocarcinoma, and Gastric Adenocarcinoma. Oncologist. 2018;23(11):1319-27.
7. Yoon HH, Shi Q, Sukov WR, Lewis MA, Sattler CA, Wiktor AE, et al. Adverse prognostic impact of intratumor heterogeneous HER2 gene amplification in patients with esophageal adenocarcinoma. J Clin Oncol. 2012;30(32):3932-8.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-176. Pembrolizumab zur Behandlung des Karzinoms des Ösophagus oder des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Ubergangs. 11. September. 2020.
9. Roche Registration GmbH. Fachinformation Herceptin® i. v. Stand: Juni. 2021.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zuletzt geändert am 15. Juli 2021. In Kraft getreten am 28. August 2021. 2021.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.0. Stand: 05. November. 2020.
12. 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.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 694. Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß $ 35s SGB V. 2019.
14. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/205/95 Rev.5 - Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Stand: 22. September 2017.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Version 1.1. Stand: 21. November 2011.
16. 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.
17. Blazeby JM, Conroy T, Hammerlid E, Fayers P, Sezer O, Koller M, et al. Clinical and psychometric validation of an EORTC questionnaire module, the EORTC QLQ-OES18, to assess quality of life in patients with oesophageal cancer. Eur J Cancer. 2003;39(10):1384-94.
18. Blazeby JM, Conroy T, Bottomley A, Vickery C, Arraras J, Sezer O, et al. Clinical and psychometric validation of a questionnaire module, the EORTC QLQ-STO 22, to assess quality of life in patients with gastric cancer. Eur J Cancer. 2004;40(15):2260-8.
19. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
20. 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.
21. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. J Clin Oncol. 1995;13(5):1249-54.
22. 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.
23. 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.
24. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Erschöpfung (Fatigue). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/erschoepfung-fatigue/@@guideline/html/index.html. [Zugriff am: 24.02.2021]
25. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Fatigue bei Krebspatienten: Was tun bei Müdigkeit und Erschöpfung - Stand: Oktober 2017. Verfügbar unter: https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/fatigue/fatigue-index.php. [Zugriff am: 29.04.2021]
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients. Br J Cancer. 1993;68(2):220-4.
30. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. AWMF-Register-Nummer: 032/054OL, Langversion 1.3. Stand: Februar. 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf [Zugriff am: 07.05.2021]
31. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Übelkeit und Erbrechen während der Krebsbehandlung - Stand: März 2017. Verfügbar unter: https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/uebelkeit/uebelkeit-index.php. [Zugriff am: 29.04.2021]
32. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Übelkeit (Nausea). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/uebelkeit-nausea/@@guideline/html/index.html. [Zugriff am: 30.05.2021]
33. Berliner Krebsgesellschaft e.V. Nebenwirkungen der Tumortherapie - Hilfe zur Selbsthilfe. 2018. Verfügbar unter: https://www.berliner-krebsgesellschaft.de/fileadmin/user_upload/Patientenratgeber/pdfs_Broschüren/Nebenwirkungen_Tumortherapie.pdf. [Zugriff am: 26.07.2021]
34. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Schmerz. Stand: Juni 2017. 2017. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schmerz/@@view/html/index.html. [Zugriff am: 30.05.2021]
35. Krebsinformationsdienst des deutschen Krebsforschungszentrums (dkfz). Schmerztherapie bei Krebspatienten. 2017. Verfügbar unter: https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/schmerzen/schmerzen-index.php. [Zugriff am: 29.04.2021]

36. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten. AWMF-Registernummer: 032/051OL. Langversion 1.1 - Januar 2014. 2014. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-051OLl_S3_Psychoonkologische_Beratung_Behandlung_2014-01_abgelaufen.pdf. [Zugriff am: 28.06.2021]
37. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Atemvorgang, unwirksamer (Atemnot, Dyspnoe). Stand: Juni 2017. 2017. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/atemvorgang-unwirksamer-atemnot-dyspnoe/@@view/pdf/index.pdf. [Zugriff am: 30.05.2021]
38. Leitlinienprogramm Onkologie. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung Langversion 2.2. AWMF-Registernummer: 128/001OL. Stand: September 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/LL_Palliativmedizin_Langversion_2.2.pdf. [Zugriff am: 28.06.2021]
39. Berger AM, Matthews EE, Kenkel AM. Management of Sleep-Wake Disturbances Comorbid With Cancer. Oncology (Williston Park). 2017;31(8):610-7.
40. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Schlafstörung (Insomnia). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schlafstoerung-insomnia/@@view/pdf/index.pdf. [Zugriff am: 30.05.2021]
41. 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.
42. 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.
43. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). Leitlinien der DGP Sektion Pflege: Obstipation in der Palliativpflege - Stand: September 2015. Verfügbar unter: https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/Leitlinie_-Obstipation_V_1.1_09.2015.pdf. [Zugriff am: 30.05.2021]
44. Watt E, Whyte F. The experience of dysphagia and its effect on the quality of life of patients with oesophageal cancer. Eur J Cancer Care (Engl). 2003;12(2):183-93.
45. Blazeby JM, Alderson D, Winstone K, Steyn R, Hammerlid E, Arraras J, et al. Development of an EORTC questionnaire module to be used in quality of life assessment for patients with oesophageal cancer. The EORTC Quality of Life Study Group. Eur J Cancer. 1996;32a(11):1912-7.
46. McNair AG, Blazeby JM. Health-related quality-of-life assessment in GI cancer randomized trials: improving the impact on clinical practice. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2009;9(6):559-67.
47. Andreassen S, Randers I, Naslund E, Stockeld D, Mattiasson AC. Patients' experiences of living with oesophageal cancer. J Clin Nurs. 2006;15(6):685-95.
48. Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. Lancet. 2006;367(9528):2086-100.

49. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). S2k-Leitlinie 021/013 Gastroösophageale Refluxkrankheit. 2014. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-013l_S2k_Refluxkrankheit_2014-05-abgelaufen.pdf. [Zugriff am: 09.02.2021]
50. Revicki DA, Wood M, Maton PN, Sorensen S. The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. Am J Med. 1998;104(3):252-8.
51. Mercadante S. Options for Treating Pain in Cancer Patients with Dysphagia. Drugs. 2017;77(6):629-35.
52. Boyce HW, Jr. Palliation of Dysphagia of Esophageal Cancer by Endoscopic Lumen Restoration Techniques. Cancer Control. 1999;6(1):73-83.
53. Rothwell JF, Feehan E, Reid I, Walsh TN, Hennessy TP. Delay in treatment for oesophageal cancer. Br J Surg. 1997;84(5):690-3.
54. Trojan A, Borelli S. Mukokutane Reaktionen unter Chemotherapie - Klinik und Management. Onkologie. 2007;1:40-4.
55. 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.
56. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. Eur J Oncol Nurs. 2005;9 Suppl 2:S51-63.
57. Hutton JL, Baracos VE, Wismer WV. Chemosensory dysfunction is a primary factor in the evolution of declining nutritional status and quality of life in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Manage. 2007;33(2):156-65.
58. Ravasco P. Aspects of taste and compliance in patients with cancer. Eur J Oncol Nurs. 2005;9 Suppl 2:S84-91.
59. Cohen J, Wakefield CE, Laing DG. Smell and Taste Disorders Resulting from Cancer and Chemotherapy. Curr Pharm Des. 2016;22(15):2253-63.
60. Epstein JB, Barasch A. Taste disorders in cancer patients: pathogenesis, and approach to assessment and management. Oral Oncol. 2010;46(2):77-81.
61. Halpern AL, McCarter MD. Palliative Management of Gastric and Esophageal Cancer. Surg Clin North Am. 2019;99(3):555-69.
62. Siersema PD, Dees J, van Blankenstein M. Palliation of malignant dysphagia from oesophageal cancer. Rotterdam Oesophageal Tumor Study Group. Scand J Gastroenterol Suppl. 1998;225:75-84.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Ramucirumab. 2015.
64. Vickery CW, Blazeby JM, Conroy T, Arraras J, Sezer O, Koller M, et al. Development of an EORTC disease-specific quality of life module for use in patients with gastric cancer. Eur J Cancer. 2001;37(8):966-71.
65. Layke JC, Lopez PP. Esophageal cancer: a review and update. Am Fam Physician. 2006;73(12):2187-94.
66. Vahid F, Faghfoori Z, Davoodi SH. The Impact of the Disease Trend on the Macro and Micro-Nutrients Intake in Patients with Gastric Cancer. Nutr Cancer. 2020;72(6):1036-42.
67. Koshimoto S, Arimoto M, Saitou K, Uchibori M, Hashizume A, Honda A, et al. Need and demand for nutritional counselling and their association with quality of life, nutritional status and eating-related distress among patients with cancer receiving

outpatient chemotherapy: a cross-sectional study. Support Care Cancer. 2019;27(9):3385-94.
68. Stiftung gegen Krebs. Krebs und die Angst, sein Leben zu verlieren. 2019.
69. Fingeret MC, Teo I, Epner DE. Managing body image difficulties of adult cancer patients: lessons from available research. Cancer. 2014;120(5):633-41.
70. Dua P, Heiland MF, Kracen AC, Deshields TL. Cancer-related hair loss: a selective review of the alopecia research literature. Psychooncology. 2017;26(4):438-43.
71. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics. 2007;25(5):365-84.
72. 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.
73. EuroQol Research Foundation. EQ-5D Terminology. 2019. (11.02.2019)Verfügbar unter: https://euroqol.org/support/terminology/. [Zugriff am: 19.10.2020]
74. Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. Stand: Dezember. 2018.
75. 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.
76. Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R. Psycho-Oncology. 2nd Edition: Oxford University Press, Inc.; 2010.
77. Roth AJ, R. WT. Psychiatric Emergencies, In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R, Herausgeber. Psycho-Oncology. Oxford University Press. 2010:297–302.
78. 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.
79. Janelsins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. Int Rev Psychiatry. 2014;26(1):102-13.
80. Pendergrass JC, Targum SD, Harrison JE. Cognitive Impairment Associated with Cancer: A Brief Review. Innov Clin Neurosci. 2018;15(1-2):36-44.
81. 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.
82. Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience. Oncol Nurs Forum. 2012;39(1):E31-40.
83. Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. Stat Med. 1985;4(2):213-26.
84. 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.
85. Mehrotra DV, Adewale AJ. Flagging clinical adverse experiences: reducing false discoveries without materially compromising power for detecting true signals. Statistics in Medicine. 2012;31(18):1918-30.
86. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/539146/2013 - Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. Stand: 31. Januar 2019.
87. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 2004. (20.10.2017)Verfügbar unter: https://www.mds-

ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf. [Zugriff am: 30.05.2021]

88. Merck & Co. Inc., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 590: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma. 2021.
89. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2021;398(10302):759-71.
90. Merck & Co. Inc., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 062: A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cisplatin+5- Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. 2019.
91. Van Cutsem E, Valderrama A, Bang YJ, Fuchs CS, Shitara K, Janjigian YY, et al. Quality of life with first-line pembrolizumab for PD-L1-positive advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the randomised phase III KEYNOTE-062 study. ESMO Open. 2021;6(4):100189.
92. ClinicalTrials.gov. NCT03189719 – First-line Esophageal Carcinoma Study With Chemo vs. Chemo Plus Pembrolizumab (MK-3475-590/KEYNOTE-590). 2021. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03189719. [Zugriff am: 02.11.2021]
93. EU-CTR. 2017-000958-19 – A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma (KEYNOTE-590). 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000958-19/DE. [Zugriff am: 02.11.2021]
94. ICTRP. EUCTR2017-000958-19-DE - Titel: First-line Esophageal Carcinoma Study with Chemo vs. Chemo + Pembrolizumab. 2021. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000958-19-DE. [Zugriff am: 02.11.2021]
95. ICTRP. PER-001-18 - Titel: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial Of Pembrolizumab (Mk-3475) In Combination With Cisplatin And 5-Fluorouracil Versus Placebo In Combination With Cisplatin And 5-Fluorouracil As First-Line Treatment In Subjects With Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma (Keynote-590). 2021. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-001-18. [Zugriff am: 02.11.2021]
96. ClinicalTrials.gov. 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). 2021. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02494583. [Zugriff am: 02.11.2021]

97. EU-CTR. 2015-000972-88 – A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cisplatin+5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000972-88/DE. [Zugriff am: 02.11.2021]
98. ICTRP. EUCTR2015-000972-88-LT - Titel: Ph III Trial of Pembrolizumab (MK-3475), pembrolizumab+FP/XP vs. Placebo+FP/XP in Biomarker Select, Advanced Gastric or GEJ Adenocarcinoma. 2021. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000972-88-LT. [Zugriff am: 02.11.2021]
99. ICTRP. EUCTR2015-000972-88-LV - Titel: Ph III Trial of Pembrolizumab (MK-3475), pembrolizumab+FP/XP vs. Placebo+FP/XP in Biomarker Select, Advanced Gastric or GEJ Adenocarcinoma. 2019. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000972-88-LV. [Zugriff am: 02.11.2021]
100. ICTRP. NCT02494583 - Titel: 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). 2020. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02494583. [Zugriff am: 02.11.2021]
101. Kato K, Shah MA, Enzinger P, Bennouna J, Shen L, Adenis A, et al. KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer. Future Oncol. 2019;15(10):1057-66.
102. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020;6(10):1571-80.
103. Metges JP, Kato K, Sun J, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, et al. First-line Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer: Longer-term Efficacy, Safety, and Quality-of-life Results From the Phase 3 KEYNOTE-590 Study. ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 20-22.01.2022. Data on File. 2021.
104. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15) – Leitlinie. Stand: April 2021. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@view/pdf/index.pdf. [Zugriff am: 25.06.2021]
105. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Publiziert durch: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). 2001.
106. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument (Version 5.1). 2015. Verfügbar unter: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf. [Zugriff am: 20.10.2020]

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[25]] – 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

[25] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2021 September 21
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	22.09.2021
Zeitsegment	1947 to 2021 September 21
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp esophagus cancer/ or exp esophagus carcinoma/ or exp esophagus tumor/ or exp gastroesophageal junction/	99060
2	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	6219864
3	(esophag* or oesophag* or gastro?esophag*).mp.	382741
4	2 and 3	162630
5	1 or 4	166107
6	exp pembrolizumab/	22668
7	(Keytruda* or Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475*).mp. or 1374853-91-4.rn.	23877
8	6 or 7	23877
9	5 and 8	991
10	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1996212
11	9 and 10	205

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to September 21, 2021
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	22.09.2021
Zeitsegment	1946 to September 21, 2021
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (modifiziert)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Esophageal Neoplasms/ or exp Esophagogastric Junction/	60716
2	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	4440587
3	(esophag* or oesophag* or gastro?esophag*).mp.	227762
4	2 and 3	92091
5	1 or 4	98184
6	(Keytruda* or Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	6117
7	5 and 6	156
8	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1021860
9	7 and 8	31

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials August 2021
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	22.09.2021
Zeitsegment	August 2021
Suchfilter	wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Esophageal Neoplasms/ or exp Esophagogastric Junction/	2004
2	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	248870
3	(esophag* or oesophag* or gastro?esophag*).mp.	21703
4	2 and 3	8605
5	1 or 4	8911
6	(Keytruda* or Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	2055
7	5 and 6	127

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/ct2/search/advanced
Datum der Suche	22.09.2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Condition or disease: Esophagus Cancer OR Esophageal Cancer OR Esophagus Neoplasm OR Esophageal Neoplasms OR GastroEsophageal Cancer OR Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma OR Oesophagus Cancer OR Oesophageal Carcinoma OR Oesophageal Neoplasm Intervention/treatment: Pembrolizumab OR SCH-900475 OR MK-3475
Treffer	87

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	22.09.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	((*esophag* OR (Gastro*esophageal Junction)) AND (cancer OR carcinoma OR tumo*r OR neoplasm)) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR (MK 3475) OR MK3475 OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475)
Treffer	17

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	22.09.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Pembrolizumab AND Esophageal OR Pembrolizumab AND Gastroesophageal Junction OR Keytruda AND Esophageal OR Keytruda AND Gastroesophageal Junction OR Lambrolizumab AND Esophageal OR Lambrolizumab AND Gastroesophageal Junction OR MK-3475 AND Esophageal OR MK-3475 AND Gastroesophageal Junction OR MK3475 AND Esophageal OR MK3475 AND Gastroesophageal Junction OR MK 3475 AND Esophageal OR MK 3475 AND Gastroesophageal Junction OR SCH-900475 AND Esophageal OR SCH-900475 AND Gastroesophageal Junction OR SCH900475 AND Esophageal OR SCH900475 AND Gastroesophageal Junction OR SCH 900475 AND Esophageal OR SCH 900475 AND Gastroesophageal Junction
Treffer	89

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

	Publikation	**Ausschluss-grund**
1	K Kato, M Shah, P Enzinger, J Bennouna, L Shen, A Adenis, J Sun, B Cho, M Ozguroglu, T Kojima, V Kostorov, C Hierro, Y Zhu, S Shah, P Bhagia, T Doi. 2018. A phase 3 study of chemotherapy + pembrolizumab versus chemotherapy + placebo as first-line therapy for patients with advanced esophageal or esophagogastric junction (E/EGJ) cancer: KEYNOTE-590 - Trial in progress. Annals of oncology. Vol.29, pp.v14-v15	Nicht E7
2	K. Kato, M.A. Shah, P.C. Enzinger, J. Bennouna, L. Shen, A. Adenis, J-M. Sun, B.C. Cho, M. Ozguroglu, T. Kojima, V. Kostorov, C. Hierro, Y. Zhu, S. Shah, P. Bhagia, T. Doi. 2018. Phase III KEYNOTE-590 study of chemotherapy + pembrolizumab versus chemotherapy + placebo as first-line therapy for patients (Pts) with advanced esophageal or esophagogastric junction (E/EGJ) cancer. Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology, Vol.29, pp.viii268-viii269	Nicht E7
3	Chao J.; Fuchs C.S.; Shitara K.; Tabernero J.; Muro K.; Van Cutsem E.; Bang Y.-J.; De Vita F.; Landers G.; Yen C.-J.; Chau I.; Elme A.; Lee J.; Ozguroglu M.; Catenacci D.; Yoon H.H.; Chen E.; Adelberg D.; Shih C.-S.; Shah S.; Bhagia P.; Wainberg Z.A.. 2021. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. JAMA Oncology 7(6) (pp 895-902)	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 Registereinträgen 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	87	85 (Nr. 1-85)	2
EU-CTR	17	15 (Nr. 86-100)	2
ICTRP	89	84 (Nr. 101-184)	5
Summe	193	184	9

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT02013154	A Study of DKN-01 in Combination With Paclitaxel or Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013154	Nicht E2
2	NCT02268825	Phase I Study MK-3475 With Chemotherapy in Patients With Advanced GI Cancers. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268825	Nicht E6
3	NCT02318901	Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318901	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
4	NCT02335411	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (MK-3475-059/KEYNOTE-059). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335411	Nicht E6
5	NCT02370498	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel for Participants With Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma That Progressed After Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine (MK-3475-061/KEYNOTE-061). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370498	Nicht E2
6	NCT02443324	A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443324	Nicht E2
7	NCT02559687	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Previously-Treated Participants With Advanced Carcinoma of the Esophagus or Esophagogastric Junction (MK-3475-180/KEYNOTE-180). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02559687	Nicht E6
8	NCT02564263	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Investigator's Choice Standard Therapy for Participants With Advanced Esophageal/Esophagogastric Junction Carcinoma That Progressed After First-Line Therapy (MK-3475-181/KEYNOTE-181). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564263	Nicht E2
9	NCT02589496	Study of Pembrolizumab in Subjects With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine: Integration of Molecular Subtypes Through Integrative Genomic Analysis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589496	Nicht E2
10	NCT02642809	Pembrolizumab With Locally Delivered Radiation Therapy for the Treatment of Metastatic Esophageal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02642809	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
11	NCT02689284	Combination Margetuximab and Pembrolizumab for Advanced, Metastatic HER2(+) Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689284	Nicht E2
12	NCT02730546	Pembrolizumab, Combination Chemotherapy, and Radiation Therapy Before Surgery in Treating Adult Patients With Locally Advanced Gastroesophageal Junction or Gastric Cardia Cancer That Can Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730546	Nicht E6
13	NCT02757391	CD8+ T Cell Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic Gastrointestinal Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757391	Nicht E2
14	NCT02830594	Pembrolizumab and Palliative Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Esophagus, Stomach, or Gastroesophageal Junction Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02830594	Nicht E2
15	NCT02844075	A Phase II Trial of Preoperative Chemoradiotherapy and MK-3475 for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844075	Nicht E1
16	NCT02918162	Perioperative Chemo and Pembrolizumab in Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02918162	Nicht E1
17	NCT02943603	A Study of Perioperative mFOLFOX6 Plus Pembrolizumab in Patients With Potentially Resectable Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction (GEJ) and Stomach. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02943603	Nicht E1
18	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
19	NCT02954536	Phase II Trial of Pembrolizumab With Trastuzumab and Chemotherapy in Advanced HER2 Positive Esophagogastric (EG) Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954536	Nicht E2
20	NCT02971956	Pembrolizumab in Refractory Advanced Esophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971956	Nicht E2
21	NCT02998268	Study of Pembrolizumab in Locally Advanced Esophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02998268	Nicht E2
22	NCT03019588	Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel in Asian Participants With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine (MK-3475-063/KEYNOTE-063). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019588	Nicht E2
23	NCT03064490	Pembrolizumab, Radiotherapy, and Chemotherapy in Neoadjuvant Treatment of Malignant Esophago-gastric Diseases (PROCEED). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03064490	Nicht E1
24	NCT03122548	Safety and Efficacy of CRS-207 With Pembrolizumab in Gastric, Gastroesophageal Junction or Esophageal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122548	Nicht E2
25	NCT03196232	Epacadostat and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Gastroesophageal Junction or Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196232	Nicht E2
26	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). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03221426	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
27	NCT03233724	Oral Decitabine and Tetrahydrouridine as Epigenetic Priming for, Pembrolizumab-Mediated Immune Checkpoint Blockade in Patients With Inoperable, or Unresectable Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancers and Esophageal Carcinomas. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233724	Nicht E2
28	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935	Nicht E2
29	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352	Nicht E2
30	NCT03321630	A Phase II a Study of Lenvatinib, a Multi-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, Combined With Pembrolizumab (PD-1 Inhibitor) for the Treatment of Metastatic Gastroesophageal Cancer Patients Who Have Progressed on First or Subsequent Line Therapies. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321630	Nicht E2
31	NCT03322267	Adjuvant Pembrolizumab for Patients With Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma at High Risk of Recurrence. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322267	Nicht E1
32	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329950	Nicht E2
33	NCT03342937	KeyLargo: Pembrolizumab + Oxaliplatin + Capecitabine in Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342937	Nicht E2
34	NCT03395847	Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395847	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
35	NCT03488667	Perioperative mFOLFOX Plus Pembrolizumab in Gastroesophageal Junction (GEJ) and Stomach Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03488667	Nicht E2
36	NCT03505320	A Study to Assess the Antitumor Activity, Safety, Pharmacokinetics and Biomarkers of Zolbetuximab (IMAB362) in Participants With Claudin (CLDN) 18.2 Positive, Metastatic or Advanced Unresectable Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03505320	Nicht E2
37	NCT03511222	Vorolanib (X-82) Combined With Checkpoint Inhibitors in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511222	Nicht E2
38	NCT03544723	Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723	Nicht E2
39	NCT03592407	Epacadostat and Pembrolizumab Before Surgery in Treating Participants With Stage II-III Esophageal or Gastroesophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03592407	Nicht E2
40	NCT03615326	Pembrolizumab/Placebo Plus Trastuzumab Plus Chemotherapy in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive (HER2+) Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-811/KEYNOTE-811). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03615326	Nicht E2
41	NCT03621982	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621982	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
42	NCT03675737	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-859/KEYNOTE-859). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03675737	Nicht E7
43	NCT03697824	Clinical Trial of Safety, Tolerability and Antitumor Activity of Genetically Engineered T Cells in Combination With Anti-Cancer Agents in Relapsed and Refractory Synovial Sarcoma Expressing New York Esophageal Antigen-1 (NY-ESO-1) and/or LAGE-1a. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03697824	Nicht E1
44	NCT03724851	Vactosertib in Combination With Pembrolizumab in Metastatic Colorectal or Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724851	Nicht E2
45	NCT03735290	A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of ILIxadencel Administered Into Tumors in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Patients With ADvanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03735290	Nicht E2
46	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850	Nicht E2
47	NCT03792347	Preoperative Anti-PD-1 Antibody Combined With Chemoradiotherapy for Locally Advanced Squmous Cell Carcinoma of Esophageus. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03792347	Nicht E1
48	NCT03849469	A Study of XmAb®22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
49	NCT03861793	A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Subcutaneously-Administered Cytokine ALKS 4230 (Nemvaleukin Alfa) as a Single Agent and in Combination With Anti-PD-1 Antibody (Pembrolizumab) in Subjects With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors (ARTISTRY-2). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861793	Nicht E6
50	NCT03881111	First-line Esophageal Carcinoma Study With Chemo vs. Chemo Plus Pembrolizumab (MK-3475-590/KEYNOTE-590)-China Extension Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03881111	Nicht E7
51	NCT03918499	IRX-2, Cyclophosphamide, and Pembrolizumab in Treating Participants With Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03918499	Nicht E2
52	NCT03933449	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Investigator's Choice of Chemotherapy for Participants With Advanced Esophageal/Esophagogastric Junction Carcinoma That Progressed After First-Line Therapy (MK-3475-181/KEYNOTE-181)-China Extension Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03933449	Nicht E2
53	NCT03993353	Tadalafil and Pembrolizumab in Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03993353	Nicht E2
54	NCT03997448	Abemaciclib and Pembrolizumab in Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-GI18-149. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03997448	Nicht E2
55	NCT04007744	Sonidegib and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007744	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
56	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: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04060342	Nicht E2
57	NCT04069273	Novel SEQUEnced Immunotherapy With Anti-angiogenesis and Chemotherapy in Advanced gastroesophageaL Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04069273	Nicht E2
58	NCT04089904	Phase II Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab for Patients With Early Stage Gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04089904	Nicht E1
59	NCT04099641	An Open Label Study of Bavituximab and Pembrolizumab in Advanced Gastric and GEJ Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099641	Nicht E2
60	NCT04116320	Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320	Nicht E2
61	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. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140526	Nicht E6
62	NCT04164979	Ph II Study of Cabozantinib With Pembrolizumab in Metastatic Gastric and Gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04164979	Nicht E2
63	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
64	NCT04210115	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Participants With Esophageal Carcinoma Who Are Receiving Chemotherapy and Radiation Therapy (MK-3475-975/KEYNOTE-975). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04210115	Nicht E2
65	NCT04244552	A Dose Escalation Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04244552	Nicht E6
66	NCT04306900	TTX-030 in Combination With Immunotherapy and/or Chemotherapy in Subjects With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04306900	Nicht E2
67	NCT04336098	Study of SRF617 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04336098	Nicht E6
68	NCT04389177	Pembrolizumab Plus Paclitaxel, Cisplatin Followed by Surgery for Locally Advanced ESCC (KEYSTONE-001). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04389177	Nicht E2
69	NCT04435197	Pre-Operative Pembrolizumab + Chemoradiation in Patients With Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04435197	Nicht E2
70	NCT04508140	Study of BO-112 With Pembrolizumab for Colorectal or Gastric/GEJ Cancer With Liver Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04508140	Nicht E2
71	NCT04510285	A Single-Arm Pilot Study of Adjuvant Pembrolizumab Plus Trastuzumab in HER2+ Esophagogastric Tumors With Persistent Circulating Tumor DNA Following Curative Resection. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04510285	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
72	NCT04522336	Pembrolizumab and Chemoradiotherapy for the Treatment of Unresectable Gastroesophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04522336	Nicht E2
73	NCT04592211	Pembrolizumab, Olaparib, Recurrent/Advanced Gastric and Gastro-esophageal Junction(GEJ) Cancer With HRR Mutation and MSS. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04592211	Nicht E2
74	NCT04798781	Safety and Efficacy of Telatinib in Combination With Keytruda in Subjects With Advanced Stomach and Gastroesophageal Junction Cancers or Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04798781	Nicht E6
75	NCT04807673	Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy vs. Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced ESCC (KEYSTONE-002). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04807673	Nicht E1
76	NCT04813523	Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced EGJ Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04813523	Nicht E6
77	NCT04847466	Immunotherapy Combination: Irradiated PD-L1 CAR-NK Cells Plus Pembrolizumab Plus N-803 for Subjects With Recurrent/Metastatic Gastric or Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04847466	Nicht E6
78	NCT04859582	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-859/KEYNOTE-859)-China Extension. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04859582	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
79	NCT04882241	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)-China Extension. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04882241	Nicht E1
80	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913337	Nicht E6
81	NCT04929392	Chemoradiation and Pembrolizumab Followed by Pembrolizumab and Lenvatinib Before Surgery for the Treatment of Non-metastatic Esophageal or Esophageal/Gastroesophageal Junction Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04929392	Nicht E6
82	NCT04949256	Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Chemotherapy in Participants With Metastatic Esophageal Carcinoma (MK-7902-014/E7080-G000-320/LEAP-014). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04949256	Nicht E2
83	NCT04997837	Study of Adjuvant Chemotherapy With or Without PD-1 Inhibitors and Chemoradiotherapy in Resected pN3 Gastric (G) or GEJ Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04997837	Nicht E1
84	NCT05007106	MK-7684A With or Without Other Anticancer Therapies in Participants With Selected Solid Tumors (MK-7684A-005). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05007106	Nicht E2
85	NCT05041153	Pembrolizumab and Lenvatinib for the Treatment of Advanced, Unresectable, or Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05041153	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
EU-CTR			
86	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 E6
87	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 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005241-45	Nicht E3
88	2015-002427-26	A Phase II Study of Pembrolizumab Monotherapy in Third-Line Previously Treated Subjects with Advanced/Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus or Advanced/Metastatic Si.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002427-26	Nicht E2
89	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: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002782-32	Nicht E3
90	2016-003984-20	A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multinational, Multicenter, Parallel-group, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apatinib plus Best Supportive Care .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003984-20	Nicht E2
91	2016-004408-76	A Phase III, Randomized, Double-blind, Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy (XP or FP) versus Placebo plus Chemotherapy (XP or FP) as Neoadjuvant/Adjuvant Treatment for Subje.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004408-76	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
92	2018-000224-34	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000224-34	Nicht E2
93	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: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001757-27	Nicht E7
94	2019-000949-13	A Phase 2, multicenter open-label, non-randomized study of bavituximab plus pembrolizumab in patients with advanced gastric or gastroesophageal cancer who have progressed on or after at least one p.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000949-13	Nicht E6
95	2019-001879-37	A Phase 1/2, 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: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001879-37	Nicht E6
96	2019-002006-51	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Participants with Esophageal Carcinoma Receiving Concurrent Definitive Chemoradiotherapy (K.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002006-51	Nicht E2
97	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: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004624-38	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
98	2020-001911-26	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) + Lenvatinib (E7080/MK-7902) + Chemotherapy Compared with Standard of Care as First-line Intervention in P.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001911-26	Nicht E2
99	2020-001990-53	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) plus Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy Compared with Standard of Care Therapy as First-line .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001990-53	Nicht E2
100	2021-001009-56	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Basket Study of MK-7684A, a Coformation of Vibostolimab (MK-7684) with Pembrolizumab (MK-3475), With or Without Other Anticancer Therapies in Participants with Se.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001009-56	Nicht E2
ICTRP			
101	EUCTR2014-005241-45-FI	A Phase III Study of Pembrolizumab in Subjects with Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005241-45-FI	Nicht E3
102	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: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002782-32-FI	Nicht E3
103	EUCTR2016-004408-76-DE	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) (SCH-900475) plus Chemotherapy (XP or FP) versus Placebo plus Chemotherapy (XP or FP) as Neoadjuvant/Adjuvant Treatment for Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE-585). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004408-76-DE	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
104	EUCTR2018-000224-34-DE	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE 811). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000224-34-DE	Nicht E3
105	EUCTR2018-000224-34-ES	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE 811). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000224-34-ES	Nicht E3
106	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: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001757-27-GB	Nicht E7
107	EUCTR2019-002006-51-DK	Placebo-controlled Trial of Pembrolizumab in Esophageal Carcinoma Participants Receiving Concurrent dCRT. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002006-51-DK	Nicht E3
108	EUCTR2020-001911-26-DK	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) + Lenvatinib (E7080/MK-7902) + Chemotherapy Compared with Standard of Care as First-line Intervention in Participants with Metastatic Esophageal Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001911-26-DK	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
109	EUCTR2020-001990-53-FR	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) plus Chemotherapy Compared with Standard of Care Therapy as First-line Intervention in Participants with Advanced/Metastatic HER2 Negative Gastric/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (LEAP-015). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001990-53-FR	Nicht E3
110	JPRN-JapicCTI-195063	A Phase 1b Study of TAS-120 and Pembrolizumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-195063	Nicht E6
111	KCT0003562	Phase II study of pembrolizumab in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma who Progressed after First-Line Therapy with Platinum and Fluoropyrimidine: integration of molecular subtypes through integrative genomic analysis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003562	Nicht E6
112	KCT0003913	A Phase II trial of Preoperative chemoradiotherapy and MK-3475 for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003913	Nicht E1
113	KCT0006101	Pembrolizumab, Olaparib, Recurrent/Advanced Gastric and Gastro-esophageal Junction (GEJ) Cancer With HRR Mutation and MSS. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0006101	Nicht E6
114	NCT02013154	A Study of DKN-01 in Combination With Paclitaxel or Pembrolizumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02013154	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
115	NCT02318901	Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Advanced Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318901	Nicht E6
116	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: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02335411	Nicht E6
117	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. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02370498	Nicht E2
118	NCT02443324	A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443324	Nicht E2
119	NCT02559687	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Previously-Treated Participants With Advanced Carcinoma of the Esophagus or Esophagogastric Junction (MK-3475-180/KEYNOTE-180). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02559687	Nicht E6
120	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: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564263	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
121	NCT02589496	Study of Pembrolizumab in Subjects With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine: Integration of Molecular Subtypes Through Integrative Genomic Analysis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02589496	Nicht E2
122	NCT02642809	Pembrolizumab With Locally Delivered Radiation Therapy for the Treatment of Metastatic Esophageal Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02642809	Nicht E6
123	NCT02689284	Combination Margetuximab and Pembrolizumab for Advanced, Metastatic HER2(+) Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689284	Nicht E2
124	NCT02730546	Pembrolizumab, Combination Chemotherapy, and Radiation Therapy Before Surgery in Treating Adult Patients With Locally Advanced Gastroesophageal Junction or Gastric Cardia Cancer That Can Be Removed by Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02730546	Nicht E6
125	NCT02757391	CD8+ T Cell Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic Gastrointestinal Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02757391	Nicht E2
126	NCT02830594	Pembrolizumab and Palliative Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Esophagus, Stomach, or Gastroesophageal Junction Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02830594	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
127	NCT02844075	A Phase II Trial of Preoperative Chemoradiotherapy and MK-3475 for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02844075	Nicht E1
128	NCT02918162	Perioperative Chemo and Pembrolizumab in Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02918162	Nicht E1
129	NCT02943603	A Study of Perioperative mFOLFOX6 Plus Pembrolizumab in Patients With Potentially Resectable Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction (GEJ) and Stomach. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02943603	Nicht E1
130	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989	Nicht E2
131	NCT02954536	Phase II Trial of Pembrolizumab With Trastuzumab and Chemotherapy in Advanced HER2 Positive Esophagogastric (EG) Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02954536	Nicht E2
132	NCT02971956	Pembrolizumab in Refractory Advanced Esophageal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02971956	Nicht E2
133	NCT02998268	Study of Pembrolizumab in Locally Advanced Esophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02998268	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
134	NCT03019588	Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel in Asian Participants With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine (MK-3475-063/KEYNOTE-063). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03019588	Nicht E2
135	NCT03064490	Pembrolizumab, Radiotherapy, and Chemotherapy in Neoadjuvant Treatment of Malignant Esophago-gastric Diseases (PROCEED). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03064490	Nicht E1
136	NCT03122548	Safety and Efficacy of CRS-207 With Pembrolizumab in Gastric, Gastroesophageal Junction or Esophageal Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122548	Nicht E2
137	NCT03196232	Epacadostat and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Gastroesophageal Junction or Gastric Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196232	Nicht E2
138	NCT03233724	Oral Decitabine and Tetrahydrouridine as Epigenetic Priming for, Pembrolizumab-Mediated Immune Checkpoint Blockade in Patients With Inoperable, or Unresectable Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancers and Esophageal Carcinomas. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03233724	Nicht E2
139	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236935	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
140	NCT03311334	A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311334	Nicht E2
141	NCT03322267	Adjuvant Pembrolizumab for Patients With Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma at High Risk of Recurrence. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03322267	Nicht E1
142	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950	Nicht E2
143	NCT03342937	KeyLargo: Pembrolizumab + Oxaliplatin + Capecitabine in Gastric Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03342937	Nicht E2
144	NCT03395847	Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Gastroesophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03395847	Nicht E2
145	NCT03407976	Apatinib With Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407976	Nicht E6
146	NCT03413397	Lenvatinib Mesylate and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Recurrent Gastric or Gastroesophageal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03413397	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
147	NCT03488667	Perioperative mFOLFOX Plus Pembrolizumab in Gastroesophageal Junction (GEJ) and Stomach Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03488667	Nicht E2
148	NCT03505320	A Study to Assess the Antitumor Activity, Safety, Pharmacokinetics and Biomarkers of Zolbetuximab (IMAB362) in Participants With Claudin (CLDN) 18.2 Positive, Metastatic or Advanced Unresectable Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03505320	Nicht E2
149	NCT03511222	Vorolanib (X-82) Combined With Checkpoint Inhibitors in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511222	Nicht E2
150	NCT03592407	Epacadostat and Pembrolizumab Before Surgery in Treating Participants With Stage II-III Esophageal or Gastroesophageal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03592407	Nicht E2
151	NCT03621982	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982	Nicht E2
152	NCT03697824	Clinical Trial of Safety, Tolerability and Antitumor Activity of Genetically Engineered T Cells in Combination With Anti-Cancer Agents in Relapsed and Refractory Synovial Sarcoma Expressing New York Esophageal Antigen-1 (NY-ESO-1) and/or LAGE-1a. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03697824	Nicht E6
153	NCT03724851	Vactosertib in Combination With Pembrolizumab in Metastatic Colorectal or Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03724851	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
154	NCT03735290	A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of ILIxadencel Administered Into Tumors in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Patients With ADvanced Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735290	Nicht E2
155	NCT03792347	Preoperative Anti-PD-1 Antibody Combined With Chemoradiotherapy for Locally Advanced Squmous Cell Carcinoma of Esophageus. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03792347	Nicht E1
156	NCT03849469	A Study of XmAb®22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469	Nicht E2
157	NCT03881111	First-line Esophageal Carcinoma Study With Chemo vs. Chemo Plus Pembrolizumab (MK-3475-590/KEYNOTE-590)-China Extension Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03881111	Nicht E7
158	NCT03918499	IRX-2, Cyclophosphamide, and Pembrolizumab in Treating Participants With Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03918499	Nicht E2
159	NCT03933449	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Investigator's Choice of Chemotherapy for Participants With Advanced Esophageal/Esophagogastric Junction Carcinoma That Progressed After First-Line Therapy (MK-3475-181/KEYNOTE-181)-China Extension Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03933449	Nicht E2
160	NCT04007744	Sonidegib and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04007744	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
161	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: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04060342	Nicht E2
162	NCT04069273	Novel SEQUEnced Immunotherapy With Anti-angiogenesis and Chemotherapy in Advanced gastroesophageaL Adenocarcinoma (SEQUEL). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04069273	Nicht E2
163	NCT04089904	Phase II Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab for Patients With Early Stage Gastroesophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04089904	Nicht E1
164	NCT04114136	Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04114136	Nicht E2
165	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187872	Nicht E2
166	NCT04210115	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Participants With Esophageal Carcinoma Who Are Receiving Chemotherapy and Radiation Therapy (MK-3475-975/KEYNOTE-975). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04210115	Nicht E2
167	NCT04244552	A Dose Escalation Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244552	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
168	NCT04260126	Study of PDS0101 and Pembrolizumab Combination I/O in Subjects With HPV16 + Recurrent and/or Metastatic HNSCC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04260126	Nicht E2
169	NCT04389177	Pembrolizumab Plus Paclitaxel, Cisplatin Followed by Surgery for Locally Advanced ESCC (KEYSTONE-001). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04389177	Nicht E2
170	NCT04435197	Pre-Operative Pembrolizumab + Chemoradiation in Patients With Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04435197	Nicht E2
171	NCT04510285	Study of Pembrolizumab Plus Trastuzumab or Trastuzumab Alone After Surgery in Patients With Esophagogastric Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04510285	Nicht E2
172	NCT04522336	Pembrolizumab and Chemoradiotherapy for the Treatment of Unresectable Gastroesophageal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04522336	Nicht E2
173	NCT04592211	Pembrolizumab, Olaparib, Recurrent/Advanced Gastric and Gastro-esophageal Junction(GEJ) Cancer With HRR Mutation and MSS. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04592211	Nicht E2
174	NCT04798781	Safety and Efficacy of Telatinib in Combination With Keytruda in Subjects With Advanced Stomach and Gastroesophageal Junction Cancers or Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04798781	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
175	NCT04807673	Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy vs. Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced ESCC (KEYSTONE-002). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04807673	Nicht E1
176	NCT04847466	Immunotherapy Combination: Irradiated PD-L1 CAR-NK Cells Plus Pembrolizumab Plus N-803 for Subjects With Recurrent/Metastatic Gastric or Head and Neck Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04847466	Nicht E6
177	NCT04859582	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-859/KEYNOTE-859)-China Extension. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04859582	Nicht E7
178	NCT04882241	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)-China Extension. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04882241	Nicht E1
179	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337	Nicht E2
180	NCT04929392	Chemoradiation and Pembrolizumab Followed by Pembrolizumab and Lenvatinib Before Surgery for the Treatment of Non-metastatic Esophageal or Esophageal/Gastroesophageal Junction Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04929392	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
181	PER-004-20	PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF PEMBROLIZUMAB IN ESOPHAGEAL CARCINOMA PARTICIPANTS RECEIVING CONCURRENT DCRT. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-004-20	Nicht E3
182	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. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-017-15	Nicht E6
183	PER-041-18	PEMBROLIZUMAB/PLACEBO PLUS CHEMOTHERAPY AS FIRST-LINE THERAPY IN PARTICIPANTS WITH HER2 NEGATIVE ADVANCED GASTRIC OR GEJ ADENOCARCINOMA. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-041-18	Nicht E7
184	PER-089-20	PEMBROLIZUMAB PLUS LENVATINIB PLUS CHEMOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF ADVANCED/METASTATIC HER2 NEGATIVE GASTRIC/GASTROESOPHAGEAL JUNCTION ADENOCARCINOMA. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-089-20	Nicht E2

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

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 4-291 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 4-291 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-291 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 590

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU als 1L-Behandlung bei Teilnehmern mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem EAC oder ESCC oder fortgeschrittenem/metastasiertem Siewert Typ 1 Adenokarzinom des GEJ.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, globale, doppelblind, kontrollierte Phase-III Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1 Arm 1: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU Arm 2: Placebo + Cisplatin + 5-FU
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab folgende Änderungen: • Basierend auf den Ergebnissen der KN181 Studie wurden 3 primäre Ziele hinzugefügt: OS in der Population der Plattenepithelkarzinome des Ösophagus (ESCC), OS in der Population der ESCC, deren Tumoren PD-L1-Biomarker-positiv sind (CPS ≥ 10) und PFS in der ESCC Population. (Amendment 08) • Die sekundären Ziele wurden in Bezug auf die Endpunkte ORR und DOR in den Populationen ESCC und ESCC - PD-L1 - CPS ≥ 10 entsprechend aktualisiert. Explorative Ziele wurden für PFS pro irRECIST in den ESCC und ESCC - PD-L1 – CPS ≥ 10 Populationen aktualisiert. (Amendment 08) • Aufgrund des kurzen Intervalls (~5 Monate) zwischen dem letzten Patienten, der in die Globale Kohorte (n = 711) und in die China Erweiterungsstudie (n = 38) aufgenommen wurde, werden diese beiden Gruppen für die primären Analysen zu einer "Globalen Studie" zusammengefasst (N = 749). (Amendment 08)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		• Bewertung von DOR, QoL (C30) und QoL (OES18) in allen vordefinierten Populationen hinzugefügt. (Amendment 08)
		• Aufgrund einer höher als erwarteten Diskordanzrate bei der Beurteilung des Fortschreitens der Erkrankung zwischen dem BICR (verblindete unabhängige zentrale Überprüfung) und dem Prüfarzt wurde nach Eingabe der US-Zulassungsbehörde zum Plan der statistischen Analysen der Prüfplan wie folgt geändert (Amendment 09):
		  o Änderung des primären Endpunkts von PFS durch BICR auf die Bewertung durch den Prüfarzt.
		  o Streichung einer der beiden geplanten Wirksamkeitsinterimsanalysen.

4	Probanden/Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u>
		• Patienten mussten bereit und in der Lage sein, eine schriftliche Einverständniserklärung für die Studie abzugeben.
		• Am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung ≥ 18 Jahre alt.
		• Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines lokal fortgeschrittenen nicht-resezierbaren oder metastasierten Adenokarzinoms oder Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus oder eines fortgeschrittenen/metastasierten Siewert Typ 1 Adenokarzinoms des GEJ.
		  o Patienten mit direkter Invasion in benachbarte Organe wie die Aorta oder Trachea (T4b-Erkrankung) sollten vor der Rekrutierung engmaschig auf das Blutungsrisiko untersucht werden, und eine Beratung durch den Sponsor war vor der Rekrutierung erforderlich.
		  o Patienten mit Siewert Typ 1 Adenokarzinom des GEJ mit bekannten humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2/neu (HER2/neu)-positiven Tumoren waren nicht teilnahmeberechtigt. Wenn der HER2/neu-Status unbekannt war, sollte der Standort den lokalen Standards für HER-2/neu-Tests folgen.
		• Eine messbare Erkrankung gemäß der Definition von RECIST 1.1, die durch die Beurteilung des Prüfarztes bestimmt wurde. Tumorläsionen, die sich in einem zuvor bestrahlten Gebiet befanden, wurden als messbar betrachtet, wenn in diesen Läsionen eine Progression nachgewiesen wurde. Dieselben Aufnahmen- und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		Verarbeitungsparameter sollten während der gesamten Studie verwendet werden.
		• Patienten mit Leistungsstatus von 0 bis 1 auf der ECOG-Leistungsskala.
		• Der Patient stellte entweder eine neu gewonnene oder eine archivierte Gewebeprobe für die PD-L1-Analyse mittels Immunhistochemie bereit. Neu gewonnenes Gewebe wurde bevorzugt. Formalin-fixierte, in Paraffin eingebettete Blockproben waren Objektträgern vorzuziehen. Wiederholungsproben waren erforderlich, wenn keine der eingereichten Proben (archivierte oder neu gewonnene) ausreichend ist. Für die Zwecke dieser Studie bezog sich neu gewonnenes Gewebe auf Gewebe, das zwischen der letzten Therapielinie und der ersten Dosis der Studienmedikation gesammelt wurde.
		  ○ Tumorproben, die die Mindestannahmekriterien erfüllten, mussten vor der Randomisierung des Patienten in die Studie an das PD-L1-Testlabor geschickt werden. Wenn mehrere Tumorproben eingereicht wurden, musste mindestens eine der Proben von einem Pathologen (entweder vor Ort oder vom Testlabor) als ausreichend bestätigt werden, bevor der Patient in die Studie aufgenommen wird.
		  ○ Bei Patienten, von denen keine neuen Proben gewonnen werden konnte (z. B. wegen Unzugänglichkeit oder Sicherheitsbedenken), kann eine Archivprobe eingereicht werden.
		  ○ Wenn neu gewonnenes Gewebe zur Verfügung gestellt wurde und eine archivierte Gewebeprobe verfügbar war, sollte diese ebenfalls zur Verfügung gestellt werden, um die Bewertung des klinischen Nutzens der PD-L1-Analyse durch Immunhistochemie in neu gewonnenen vs. archivierten Gewebeproben zu unterstützen. Ein Patient wurde jedoch nicht von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, wenn neu gewonnenes Gewebe zur Verfügung gestellt wurde und eine archivierte Gewebeprobe nicht verfügbar war oder aus anderen Gründen nicht für die Analyse ausreichte. So sind Tumorproben, die aus einer Läsion stammen, die eine Strahlentherapie erhalten hat, sind für die Biomarker-Analyse nicht akzeptabel. Wenn ein Patient zuvor eine Strahlentherapie erhalten hat, ist der Patient berechtigt, wenn entweder eine neu gewonnene Probe aus einer zuvor nicht bestrahlten Tumorläsion oder eine Archivprobe, die vor

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einer Strahlentherapie erhalten wurde, bereitgestellt werden kann, an der Studie teilzunehmen. • Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter sollten innerhalb von 72 Stunden vor der Randomisierung einen negativen Urin- oder Serumschwangerschaftstest aufweisen. Wenn der Urintest positiv war oder nicht als negativ bestätigt werden kann, ist ein Serumschwangerschaftstest erforderlich. Wenn die erste Dosis der Studienmedikation mehr als 72 Stunden nach der Randomisierung verabreicht wird, sollte der Schwangerschaftstest innerhalb von 72 Stunden nach der ersten Dosis wiederholt werden. • Patienten im gebärfähigen Alter mussten bereit sein, eine adäquate Methode der Empfängnisverhütung, für den Verlauf der Studie bis 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation und bis zu 180 Tage nach der letzten Cisplatin-Dosis anzuwenden. Dabei ist Abstinenz akzeptabel, wenn dies der übliche Lebensstil und die bevorzugte Empfängnisverhütung für die Patienten ist. • ANC ≥ 1.500/µL • Thrombozyten ≥ 100.000 / µL • Hämoglobin ≥ 9,0 g/dL oder ≥ 5,6 mmol/L ohne Transfusion oder EPO-Abhängigkeit innerhalb von 14 Tagen vor der Beurteilung • Kreatinin oder gemessene oder berechnete Kreatinin-Clearance ≤ 1,5 x ULN oder ≥ 60 mL/min bei Patienten mit Kreatininwerten > 1,5 X institutioneller ULN • Gesamtbilirubin ≤ 1,5 x ULN, oder direktes Bilirubin ≤ ULN bei Patienten mit Gesamtbilirubinwerten > 1,5 x ULN • AST und ALT ≤ 2,5 x ULN (oder ≤ 5 x ULN bei Patienten mit Lebermetastasen) • INR oder Prothrombinzeit ≤ 1,5 X ULN, es sei denn, der Patient erhält eine gerinnungshemmende Therapie, solange PT oder PTT innerhalb des therapeutischen Bereichs der beabsichtigten Verwendung von Antikoagulanzien liegt. • aPTT ≤ 1,5 X ULN, es sei denn, der Patient erhält eine gerinnungshemmende Therapie, solange PT oder PTT im therapeutischen Bereich liegen innerhalb des therapeutischen Bereichs der beabsichtigten Verwendung von Antikoagulanzien liegt. <u>Ausschlusskriterien:</u> • Patienten mit lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom, das mit Strahlentherapie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		resezierbar oder potenziell heilbar ist (wie vom lokalen Prüfarzt bestimmt).
		• Patient hatte eine vorherige Therapie für ein fortgeschrittenes/metastasiertes Adenokarzinom oder Plattenepithelkarzinom des Ösophagus oder ein fortgeschrittenes/metastasiertes Siewert Typ 1 Adenokarzinom des GEJ. Die Patienten konnten eine vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie erhalten haben, unter Berücksichtigung der folgenden Punkte:
		  ○ Die Beurteilung der Krankheitsprogression sollte durch eine CT bestätigt werden. In bestimmten Situationen konnten klinische Hinweise auf ein Fortschreiten der Erkrankung, wie z. B. ein neuer oder sich verschlimmernder maligner Erguss (dokumentiert durch Ultraschall) und die Bestätigung durch pathologische Kriterien (Histologie und/oder Zytologie) für die Beurteilung akzeptabel sein.
		  ○ Eine Behandlung mit kurativer Absicht, einschließlich neoadjuvanter/adjuvanter Behandlung, die als Chemotherapie oder Radiochemotherapie unter Verwendung von Standardmedikamenten oder definitiver Radiochemotherapie verabreicht wird, zählte als eine Therapielinie, wenn die Krankheit während der Behandlung oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der Behandlung fortschritt.
		  ○ Eine Dosisreduktion und/oder ein Wechsel eines oder mehrerer Wirkstoffe aufgrund von Toxizität/Unverträglichkeit, wie vom Prüfarzt als klinisch angemessen erachtet, stellte keine neue Therapielinie dar.
		• Patient hatte innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung einen größeren chirurgischen Eingriff, eine offene Biopsie oder eine signifikante traumatische Verletzung oder die Erwartung der Notwendigkeit eines größeren chirurgischen Eingriffs im Verlauf der Studienbehandlung.
		• Patient hatte eine bekannte zusätzliche bösartige Erkrankung, die fortschritt oder eine aktive Behandlung erforderte. Zu den Ausnahmen gehören Krebserkrankungen im Frühstadium (Carcinoma in situ oder Stadium 1), die mit kurativer Absicht behandelt wurden, Basalzellkarzinom der Haut, Plattenepithelkarzinom der Haut, In-situ-Gebärmutterhalskrebs, In-situ-Brustkrebs der einer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		potenziell kurativen Therapie unterzogen wurde und In-situ- oder intramukosaler Pharyngealkarzinom. • Bekannte aktive Metastasen des Zentralnervensystems und/oder karzinomatöse Meningitis. Patienten mit zuvor behandelten Hirnmetastasen konnten teilnehmen, sofern sie radiologisch stabil waren (d. h. ohne Anzeichen einer Progression für mindestens 4 Wochen durch wiederholte Bildgebung), klinisch stabil waren und für mindestens 14 Tage vor der ersten Dosis der Studienbehandlung keine Steroidbehandlung benötigten. • Patient hatte eine aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten 2 Jahren eine systemische Behandlung erfordert hat (d. h. mit krankheitsmodifizierenden Mitteln, Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten). Eine Ersatztherapie (z. B. Thyroxin, Insulin oder physiologische Kortikosteroid-Ersatztherapie bei Nebennieren- oder Hypophyseninsuffizienz) galt nicht als Form der systemischen Behandlung und war erlaubt. Die kurzzeitige (d. h. < 7 Tage) Anwendung von systemischen Kortikosteroiden war erlaubt, wenn die Anwendung vom Prüfarzt als Standardbehandlung angesehen wurde. • Patient hatte eine Diagnose eines Immundefektes oder erhielt eine chronische systemische Steroidtherapie (in einer Dosierung von mehr als 10 mg Prednison-äquivalent pro Tag) oder eine andere Form der immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung oder hatte eine Vorgeschichte von Organtransplantation, einschließlich allogener Stammzelltransplantation. • Patient hatte eine (nicht infektiöse) Pneumonitis in der Vorgeschichte, die Steroide erforderte, oder hat eine aktuelle Pneumonitis. • Patient hatte eine aktive Infektion, die eine systemische Therapie erforderte. • Es bestand eine Vorgeschichte oder ein aktueller Hinweis auf einen Zustand (z. B. bekannter Mangel des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase, Hörminderung usw.), eine Therapie oder eine Laboranomalie, die nach Ansicht des behandelnden Prüfarztes die Ergebnisse der Studie verfälschen oder die Teilnahme des Patienten für die gesamte Dauer der Studie beeinträchtigen konnte bzw. nicht im besten Interesse des Patienten lag (z. B. eine Kontraindikation für die Verwendung von Cisplatin oder 5-FU). Die französischen Zentren hatten eine systematische Suche nach Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel bei Patienten durchführt, die naiv gegenüber 5-FU sind.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Diese Untersuchung sollte vor jeder Verabreichung von 5-FU durchgeführt werden. • Patient hatte bekannte psychiatrische oder substanzmissbräuchliche Störungen, die die Kooperation mit den Anforderungen der Studie beeinträchtigen würden. • War schwanger oder stillte oder erwartete, innerhalb der geplanten Dauer der Studie schwanger zu werden oder Kinder zu zeugen, beginnend mit dem Screening bis 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation und bis zu 180 Tage nach der letzten Cisplatindosis. • Hatte eine vorherige Therapie mit einem Anti-PD-1, Anti-PD-L1 oder Anti-PD-L2 Wirkstoff oder mit einem Wirkstoff, der gegen einen anderen koinhibitorischen T-Zell-Rezeptor gerichtet ist (z. B. CTLA-4, OX-40, CD137) erhalten oder hat zuvor an einer klinischen Pembrolizumab (MK-3475) Studie teilgenommen. • Patient hatte eine schwere Überempfindlichkeit (≥ Grad 3) gegen eine der Studienbehandlungen (Pembrolizumab, Cisplatin oder 5-FU) und/oder einen der Hilfsstoffe. • Patient hatte eine bekannte Vorgeschichte von aktiver Tuberkulose (TB; Mycobacterium tuberculosis). • Patient hatte eine bekannte Vorgeschichte einer Infektion mit HIV. Ein HIV Test war nicht erforderlich, es sei denn, er wurde von der örtlichen Gesundheitsbehörde vorgeschrieben. • Patient hatte eine bekannte Vorgeschichte von Hepatitis B oder ist positiv für Hepatitis B (Hepatitis-B-Oberflächenantigen reaktiv) oder Hepatitis C (Hepatitis-C-Virus-RNA oder Hepatitis-C Antikörper wird nachgewiesen). Ein Hepatitis Test war nicht erforderlich, es sei denn, er wurde von der örtlichen Gesundheitsbehörde vorgeschrieben. • Patient nahm zurzeit oder innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis an einer Studie mit einem Prüfpräparat teil. Patienten, die in die Follow-up-Phase einer Untersuchungsstudie eingetreten sind, konnten teilnehmen, solange die letzte Dosis des vorherigen Prüfpräparats 4 Wochen zurücklag. • Patient hatte innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments einen Lebendimpfstoff erhalten. • Patient hatte eine Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung erhalten. Patienten, die eine Strahlentherapie > 14 Tage vor der Randomisierung erhalten haben, mussten sich vollständig von allen Strahlentherapie-bezogenen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		UEs/Toxizitäten erholt haben. Dabei waren Patienten mit einer Neuropathie ≤ Grad 2 oder einer Alopezie ≤ Grad 2 eine Ausnahme von diesem Kriterium und konnten sich für die Studie qualifizieren.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	168 Zentren in den folgenden 26 Ländern: Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, China, Costa Rica, Deutschland, Dänemark, Frankreich, Großbritannien, Guatemala, Hongkong, Japan, Kanada, Kolumbien, Malaysia, Peru, Rumänien, Russland, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Thailand, Türkei und Vereinigte Staaten von Amerika.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Arm 1: Pembrolizumab 200 mg + Cisplatin 80 mg/m^2 + 5-FU* 800 mg/m^2 einmal alle 3 Wochen Arm 2: Placebo + Cisplatin 80 mg/m^2 + 5-FU* 800 mg/m^2 einmal alle 3 Wochen *an jedem der Tage 1-5 alle 3 Wochen, jedoch insgesamt 4.000 mg/m^2 pro 3 Wochen Zyklus
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 Endpunkte: • **Gesamtüberleben**, Vergleich zwischen den Behandlungsarmen bei Teilnehmern mit ESCC, deren Tumor PD-L1 CPS ≥ 10 exprimieren, ESCC, PD-L1 CPS ≥ 10, und bei allen Patienten. • **Progressionsfreies Überleben**, Vergleich gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST 1.1), bestimmt durch die Beurteilung des Prüfarztes, zwischen den Behandlungsarmen bei Patienten mit ESCC, PD-L1 CPS ≥ 10, und bei allen Patienten. Sekundäre Endpunkte: • Bewertung der **ORR** gemäß RECIST 1.1, wie vom Prüfarzt bestimmt, zwischen den Behandlungsarmen bei allen Teilnehmern. • Bewertung der **ORR** gemäß RECIST 1.1, wie vom Prüfarzt bestimmt, zwischen den Behandlungsarmen bei Patienten mit ESCC, deren Tumoren PD-L1 Biomarker-positiv (CPS ≥ 10) sind, bei Patienten mit ESCC und bei Patienten, deren Tumoren PD-L1 Biomarker-positiv (CPS ≥ 10) sind. • Auswertung der vom Prüfarzt ermittelten **DOR** gemäß RECIST 1.1 zwischen den Behandlungsarmen bei Patienten mit ESCC, deren Tumoren PD-L1 Biomarker positiv (CPS ≥ 10) sind, bei Patienten mit ESCC und bei Patienten, deren Tumoren PD-L1 Biomarker positiv (CPS ≥ 10) sind.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zur Beurteilung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils, **UE**s. • Bewertung der Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber dem Ausgangswert unter Verwendung des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ OES18 und bei Patienten mit ESCC PD-L1 CPS ≥ 10, ESCC und PD-L1 CPS ≥ 10, die mit Pembrolizumab plus Chemotherapie im Vergleich zu Placebo plus Chemotherapie behandelt wurden
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Der PFS Endpunkt wurde von der BICR-Beurteilung auf die Beurteilung durch den Prüfarzt geändert. Es wurden 3 neuen primären Hypothesen für Patienten mit Plattenepithelkarzinom-Histologie (d. h. OS bei ESCC PD-L1 CPS ≥ 10 Patienten; OS und PFS bei ESCC Patienten) hinzugefügt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Berechnung der Stichprobengröße basierte auf den folgenden Annahmen: • das PFS folgt einer Exponentialverteilung mit einem Median von 6 Monaten im Kontrollarm, • das OS folgt einer Exponentialverteilung mit einem Median von 12 Monaten im Kontrollarm, • ein Rekrutierungszeitraum von 22 Monaten und • eine jährliche Dropout-Rate von 5 % (für PFS und OS). Für den Endpunkt PFS hat die Studie, basierend auf einer Zielzahl von 460 Ereignissen in ESCC bei IA2 (final für PFS), eine Power von ca. 82,8 %, um eine HR von 0,7 bei einem α-Niveau von 0,002 (1-seitig) nachzuweisen. Für den OS Endpunkt, basierend auf einer Zielanzahl von 233 Ereignissen und eine Zwischenanalyse bei ca. 86% der Zielanzahl von Ereignissen, hat die Studie eine Power bei FA von ca. 84,5%, um eine HR von 0,65 bei einem Gesamt-α Niveau von 0,011 (1-seitig) bei ESCC Patienten mit PD-L1 CPS ≥ 10 zu erfassen und basierend auf einer Zielanzahl von 455 Ereignissen, hat die Studie eine Power bei FA von ca. 88,3%, um eine HR von 0,72 bei einem Gesamt-α Niveau von 0,011 (1-seitig) bei ESCC-Patienten zu erfassen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für den OS Endpunkt, basierend auf einer Zielanzahl von 233 Ereignissen ist eine Zwischenanalysen **(Wirksamkeitsprüfung)** geplant. Weiter ist das DMC verantwortlich für periodische Zwischenüberprüfungen der Sicherheit.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral über ein interaktives Sprachdialogsystem/integriertes Web-Response-System (IVRS/IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach den folgenden Faktoren stratifiziert: • Geografische Region (ROW vs. Asien), • Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom), • ECOG Status (0 vs. 1).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Es wurde eine Doppelblindmethode angewendet. Pembrolizumab und Placebo wurden in verblindeter Weise von einem nicht verblindeten Apotheker oder qualifiziertem Personal des Prüfzentrums zubereitet und/oder abgegeben. Der Patient und der Prüfarzt, der an der Behandlung oder klinischen Bewertung der Patienten beteiligt ist, waren über die Gruppenzuordnung nicht informiert. Die Behandlung mit Pembrolizumab oder Placebo war für den Patienten, das Personal des Prüfzentrums und das Personal des Sponsors verblindet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Das Randomisierungsschema wurde vorher durch einen unabhängigen Statistiker festgelegt. Die Randomisierung wird mittels IVRS/IWRS durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/ Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Interventionen wurden alle in gleicher Form (IV) und gleichen Mengen verabreicht.
12	Statistische Methoden	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wirksamkeitsanalysen wurden unter Verwendung der ITT Population durchgeführt. Alle Sicherheitsanalysen wurden unter Verwendung der Daten der APaT-Population durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten. Die Hypothesen für die **primären Zielkriterien**, PFS und OS, wurden durch den Vergleich der beiden Behandlungen mit einem stratifizierten Log-Rank-Test bewertet. Das HR wurde mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells geschätzt. Die ereignisfreien Raten über die Zeit wurden innerhalb jeder Behandlungsgruppe mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Hypothese für die ORR (**sekundäre Zielkriterien)** wurde unter Verwendung einer stratifizierten Miettinen- und Nurminen-Methode mit Stichprobengrößengewichtung ausgewertet. Die DOR wurde mittels der nicht-parametrischen Kaplan-Meier-Methode deskriptiv zusammengefasst. Stratifizierungsfaktoren (geografische Region, Histologie und ECOG-PS) wurden sowohl auf den stratifizierten Log-Rank-Test als auch auf das stratifizierte Cox-Modell angewendet. Um die Behandlungseffekte auf die Lebensqualität zu beurteilen, wurde ein eingeschränktes Modell zur Längsschnittanalyse der Daten verwendet. Die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus und der drei vordefinierten krankheitsbezogenen Symptomskalen wurden mit denselben Methoden analysiert, die für den primären Endpunkt, das PFS, verwendet wurden. Die Rate der Verbesserung für diese Endpunkte wurde mit der gleichen Methode analysiert, die für die ORR verwendet wurde. Die Sicherheitsparameter wurden mittels deskriptiver Statistik analysiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalyse wurde folgenden Variablen durchgeführt: • Geografische Region (Rest der Welt vs. Asien), • Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom), • ECOG Status (0 vs. 1), • Alterskategorie (≤ 65 vs. > 65 Jahren), • Geschlecht (weiblich vs. männlich), • Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht-resektabel).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch	Siehe Flow-Chart.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	25.07.2017: 1. Patientenbesuch 02.07.2020: letzter Patientenbesuch 02.07.2020: Datenschnitt
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

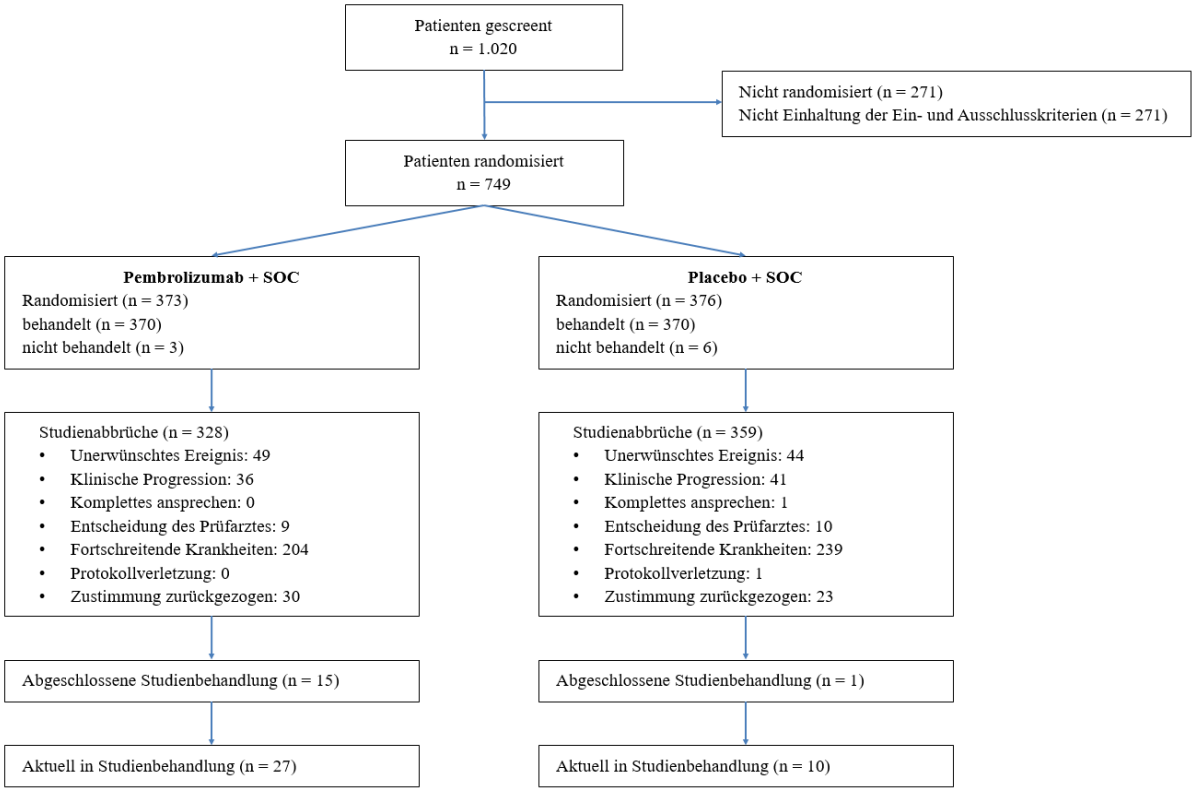


Abbildung 4-276: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 590
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials

Tabelle 4-292 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 062

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab mit oder ohne Platinbasierte Kombinationschemotherapie vs. Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, globale, teilweise verblindete, kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1 Arm 1: Pembrolizumab Arm 2: Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU Arm 3: Placebo + Cisplatin + 5-FU
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Folgende Änderungen wurden vorgenommen: • Einschlusskriterien: Klarstellen, dass Patienten mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom nur eingeschlossen werden, wenn sie nicht resektabel sind. (Amendment 3) • Einschlusskriterien: ECOG wurde innerhalb von 10 Tagen auf innerhalb von 3 Tagen nach C1D1 geändert. (Amendment 5) • Hypothese zum Vergleich der ORR zwischen Pembrolizumab + Cisplatin + FU und SOC wurde hinzugefügt. (Amendment 6) • PRO Ziel wird als sekundäres Ziel gesehen, vorher explorativ. (Amendment 6) • Die primäre PFS Hypothese, die Pembrolizumab als Monotherapie mit SOC vergleicht, wurde entfernt. Die primäre OS Hypothese zur Bewertung der Nichtunterlegenheit der Pembrolizumab Monotherapie im Vergleich zur SOC wurde hinzugefügt. (Amendment 6) • Zeitpunkt der Zwischenanalyse und der endgültigen Analyse aktualisiert: bedingt durch die Nachbeobachtungszeit und die Anzahl der Ereignisse für OS in den Kombinations- und SOC-Armen. Eine zusätzliche Zwischenanalyse wurde hinzugefügt. Strategie für die Kontrolle des Typ-1-Fehlers wurde überarbeitet. (Amendment 8)
4	Probanden Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	Einschlusskriterien: • Patient musste bereit und in der Lage sein, eine schriftliche Einverständniserklärung für die Studie abzugeben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		• Am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung ≥ 18 Jahre alt (oder akzeptables Alter gemäß den lokalen Vorschriften, je nachdem, was älter ist).
		• Patient hatte einen Leistungsstatus von 0 oder 1 auf der ECOG-Leistungsskala innerhalb von 3 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung.
		• Patient hatte eine histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines lokal fortgeschrittenen nicht-resezierbaren oder metastasierten Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ.
		• Waren HER2/neu negativ und PD-L1 positiv.
		• Eine messbare Erkrankung gemäß der Definition von RECIST 1.1, die durch die Beurteilung des Prüfarztes bestimmt wurde. Tumorläsionen, die sich in einem zuvor bestrahlten Gebiet befanden, wurden als messbar betrachtet, wenn in diesen Läsionen eine Progression nachgewiesen wurde. Die Aufnahme- und Bearbeitungsparameter sollten während der gesamten Studie verwendet werden.
		• Patient hatte eine Tumorgewebeprobe zur Verfügung gestellt, die für die PD-L1-Biomarker-Analyse als geeignet angesehen wurde.
		  ○ Die Benachrichtigung über die Teilnahmeberechtigung musste vor der Randomisierung erfolgen.
		  ○ Zusätzliche Proben konnten erforderlich sein, wenn nicht genügend Gewebe vorhanden war.
		• Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter sollten bereit sein, zwei Methoden der Geburtenkontrolle anzuwenden oder chirurgisch sterilisiert sein, oder sich während des Studienverlaufs bis 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation von heterosexuellen Aktivitäten fernzuhalten. Als Patientinnen im gebärfähigen Alter gelten diejenigen, die nicht chirurgisch sterilisiert wurden oder seit > 1 Jahr keine Menstruation mehr hatten.
		• Männliche Patienten sollten zustimmen, eine adäquate Methode der Empfängnisverhütung zu verwenden, beginnend mit der ersten Dosis der Studientherapie bis 120 Tage nach der letzten Dosis der Studientherapie.
		• Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter sollten innerhalb von 72 Stunden vor der ersten Dosis der Studienmedikation einen negativen Urin- oder Serumschwangerschaftstest aufweisen. Wenn der Urintest positiv ist oder nicht als negativ bestätigt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		werden kann, ist ein Serumschwangerschaftstest erforderlich. • ANC ≥ 1.500/µL • Thrombozyten ≥ 100.000/µL • Hämoglobin ≥ 9 g/dL oder ≥ 5,6 mmol/L ohne Transfusion oder EPO-Abhängigkeit innerhalb von 7 Tagen vor der Beurteilung • Kreatinin oder gemessene oder berechnete Kreatinin-Clearance ≤ 1,5x ULN oder ≥ 60 mL/min bei Patienten mit Kreatininwerten > 1,5 X institutioneller ULN • Gesamtbilirubin ≤ 1,5 x ULN, oder direktes Bilirubin ≤ ULN bei Patienten mit Gesamtbilirubinwerten > 1,5 x ULN • AST und ALT ≤ 2,5 x ULN (oder ≤ 5 x ULN bei Patienten mit Lebermetastasen) • Albumin ≥ 2,5 mg/dL • INR oder PT ≤ 1,5 X ULN, es sei denn, der Patient erhielt eine Therapie mit Antikoagulantien, solange PT oder PTT innerhalb des therapeutischen Bereichs der beabsichtigten Verwendung von Antikoagulantien lag. • aPTT ≤ 1,5 X ULN, es sei denn, der Patient erhielt eine Therapie mit Antikoagulantien, solange PT oder PTT innerhalb des therapeutischen Bereichs der beabsichtigten Verwendung von Antikoagulantien lag. <u>Ausschlusskriterien:</u> • Patient hatte ein Plattenepithelkarzinom oder undifferenziertes Magenkarzinom. • Patient hatte eine vorherige Therapie für lokal fortgeschrittenen, nicht-resezierbaren oder metastasierten Magen-/GEJ Krebs. Teilnehmer können eine vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie erhalten haben, solange diese mindestens 6 Monate vor der Randomisierung abgeschlossen war. • Patient hatte innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung einen größeren chirurgischen Eingriff, eine offene Biopsie oder eine signifikante traumatische Verletzung oder die Erwartung der Notwendigkeit eines größeren chirurgischen Eingriffs im Verlauf der Studienbehandlung. • Patienten hatte eine Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung erhalten. Patienten, die eine Strahlentherapie > 14 Tage vor der Randomisierung erhalten haben, müssen sich vollständig von allen mit der Strahlentherapie verbundenen UEs/Toxizitäten erholt haben. • Patienten, die eine bekannte zusätzliche bösartige Erkrankung hatten, die fortschreitet oder eine aktive Behandlung erfordert. Ausnahmen sind

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Basalzellkarzinom der Haut, Plattenepithelkarzinom der Haut, das einer potenziell kurativen Therapie unterzogen wurde, oder In-situ-Gebärmutterhalskrebs. • Patient hatte bekannte aktive Metastasen des zentralen Nervensystems und/oder karzinomatöse Meningitis. Patienten mit zuvor behandelten Hirnmetastasen konnten teilnehmen, sofern sie stabil waren (ohne Nachweis einer Progression durch Bildgebung mindestens vier Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung und neurologische Symptome auf Niveau der Baseline), keine Anzeichen für neue oder sich vergrößernde Hirnmetastasen aufwiesen und mindestens 7 Tage vor der Studienbehandlung keine Steroide einnahmen. Diese Ausnahme umfasste nicht die karzinomatöse Meningitis, die unabhängig von der klinischen Stabilität ausgeschlossen war. • Patient hatte eine aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten 2 Jahren eine systemische Behandlung erforderte (d. h. mit Verwendung von krankheitsmodifizierenden Mitteln, Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten). Eine Substitutionstherapie (z. B. Thyroxin, Insulin oder physiologische Kortikosteroid-Ersatztherapie bei Nebennieren- oder Hypophyseninsuffizienz usw.) galt nicht als Form der systemischen Behandlung. • Patient hatte eine Diagnose eines Immundefekts oder erhielt eine chronische systemische Steroidtherapie (bei einer Dosierung von mehr als 10 mg Prednisonäquivalent täglich) oder eine andere Form der Immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis des Prüfpräparats. Patient hatte eine Vorgeschichte oder Anzeichen einer interstitiellen Lungenerkrankung oder einer aktiven, nicht infektiösen Pneumonitis. • Patient hatte eine aktive Infektion, die eine systemische Therapie erforderte. • Eine Vorgeschichte oder aktuelle Anzeichen einer Erkrankung (z. B. bekannter Mangel des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase), einer Therapie oder einer Laboranomalie, die die Ergebnisse der Studie verfälschen, die Teilnahme des Patienten für die gesamte Dauer der Studie beeinträchtigen konnte oder deren Teilnahme nach Meinung des behandelnden Prüfarztes nicht im besten Interesse des Patienten war. • Bekannte psychiatrische Störungen oder Substanzmissbrauch, die die Zusammenarbeit mit den Anforderungen der Studie beeinträchtigen würden. • Patient war schwanger oder stillte oder erwartete, innerhalb der geplanten Dauer der Studie, beginnend

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mit dem Screening bis 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung, schwanger zu werden oder Kinder zu zeugen. • Patient hatte eine vorherige Therapie mit einem Anti-PD-1, Anti-PD-L1 oder Anti-PD-L2 Wirkstoff erhalten. • Patient hatte eine bekannte Anamnese des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV 1/2 Antikörper). • Patient hatte eine bekannte aktive Hepatitis B (z. B. HBsAg reaktiv) oder Hepatitis C (z. B. HCVRNA [qualitativ] nachgewiesen) Infektion. • Teilnahme an einer Studientherapie oder an einer Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung. • Patient hatte innerhalb von 30 Tagen vor dem geplanten Beginn der Studientherapie einen Lebendimpfstoff erhalten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	201 Zentren in den folgenden 29 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Deutschland, Großbritannien, Guatemala, Hongkong, Italien, Japan, Kolumbien, Lettland, Litauen, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Österreich, Polen, Puerto Rico, Russland, Schweiz, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Ungarn und Vereinigte Staaten von Amerika.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Arm 1:</u> Pembrolizumab 200 mg einmal alle 3 Wochen <u>Arm 2:</u> Pembrolizumab 200 mg + Cisplatin 80 mg/m^2 + 5-FU* 800 mg/m^2 einmal alle 3 Wochen <u>Arm 3:</u> Placebo + Cisplatin 80 mg/m^2 + 5-FU* 800 mg/m^2 einmal alle 3 Wochen * Obwohl die Verwendung einer 5-FU Infusion bevorzugt wird, kann Capecitabin 1.000 mg/m^2 einmal alle 3 Wochen entsprechend der lokalen Leitlinie erlaubt werden. Die Entscheidung des Prüfarztes über die Art des verwendeten Komparators (5-FU oder Capecitabin) sollte vor der Randomisierung in der Studie festgelegt werden. Weiter wurde 5-FU (wenn verabreicht) an jedem der Tage 1-5 alle 3 Wochen, jedoch insgesamt 4.000 mg/m^2 pro 3 Wochen Zyklus verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	<u>Primäre Endpunkte:</u> • **Progressionsfreies Überleben** ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 basierend

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	auf dem BICR oder dem Tod aus beliebiger Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. • **Gesamtüberleben** ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund einer beliebigen Ursache. Patienten ohne dokumentierten Tod zum Zeitpunkt der endgültigen Analyse werden zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung zensiert. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • **Progressionsfreies Überleben** - RECIST 1.1 nach Einschätzung des Prüfarztes. • **Progressionsfreies Überleben** - irRECIST durch verblindete zentrale Radiologenprüfung. • **Gesamtansprechrate** ist definiert als der Anteil der Teilnehmer in der Analysepopulation, die eine CR oder PR haben. • **Dauer des Ansprechens**, bei Patienten, die eine CR oder PR gezeigt haben, ist die Ansprechdauer definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten Nachweis einer CR oder PR bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder zum Tod. Die Ansprechdauer von Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht progredient oder verstorben sind, wird zum Zeitpunkt ihrer letzten Tumorbeurteilung zensiert.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine relevanten Änderungen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In der Studie werden ca. 750 Patienten in einem Verhältnis von 1:1:1 auf die drei Behandlungsarme randomisiert: Pembrolizumab als Monotherapie, Pembrolizumab in Kombination mit SOC und Placebo mit SOC. Die endgültige Analyse der Studie ist ereignisgesteuert (d. h. die Nachbeobachtungszeit kann sich ändern, die Anzahl der Ereignisse jedoch nicht) und wird abgeschlossen, nachdem mindestens 545 Todesfälle in den drei Behandlungsarmen beobachtet wurden. Es gibt ungefähr 626 PFS Ereignisse bei der endgültigen Analyse. Der primäre Endpunkt der Studie ist das PFS. Die Studie hat eine Power von ca. 98,6%, um eine Hazard Ratio von 0,65 (Pembrolizumab Monotherapie oder Pembrolizumab in Kombination mit SOC vs. SOC) bei alpha = 1,25% (einseitig) nachzuweisen. Die Berechnung der Stichprobengröße basiert auf den folgenden Annahmen: • das progressionsfreie Überleben folgt einer Exponentialverteilung mit einem Median von 6 Monaten im Kontrollarm,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• ein Rekrutierungszeitraum von 20 Monaten und mindestens 15 Monate Follow-up und • eine jährliche Dropout-Rate von 5%.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden 3 Zwischenanalysen geplant: Die 1. Zwischenanalyse (**Sicherheitsanalyse)** fand statt, nachdem 10 Patienten in jedem Behandlungsarm einen Therapiezyklus abgeschlossen haben. Die zweite Zwischenanalyse (**Wirksamkeitsprüfung**) sollte durchgeführt werden, wenn etwa 386 PFS Ereignisse beobachtet wurden. Die dritte Zwischenanalyse (**Wirksamkeitsprüfung**) sollte durchgeführt werden, wenn alle Patienten rekrutiert sind, ca. 386 PFS Ereignisse bei allen Patienten beobachtet und ca. 525 Patienten mindestens 6 Monate nachbeobachtet wurden. Bei Vorliegen von weniger als 298 OS Ereignisse, sollte die Analyse um bis zu zwei Monate oder bis Erreiche der Zielzahl der OS verschoben werden, je nachdem, was zuerst eintritt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wird zentral über ein interaktives Sprachdialogsystem/integriertes Web-Response-System (IVRS/IWRS) erfolgen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach den folgenden Faktoren stratifiziert: • Geografische Region (Europa [einschließlich Israel]/Nordamerika/Australien vs. Asien [einschließlich Ostasien, Südkorea, Hongkong, Taiwan, und Südostasien Malaysia, Thailand, Singapur, Japan] vs. Rest der Welt (einschließlich Südamerika) • Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht-resektabel) • Fluoropyrimidinbehandlung (5-FU vs. Capecitabin)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<u>Arm 1:</u> Der Patient, das Personal der Prüfstelle, der Sponsor und/oder der Beauftragte sind gegenüber diesem Behandlungsarm nicht verblindet. <u>Arm 2 & 3:</u> Die Arme sind in dieser Studie gegenüber dem Patienten, dem Standortpersonal und dem Sponsor verblindet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die	Das Randomisierungsschema wurde vorher durch einen unabhängigen Statistiker festgelegt. Die Randomisierung wurde mittels IVRS/IWRS durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
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?	Arm 1: a) Nein b) Nein c) Nein Arm 2 & 3: a) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Interventionen wurden folgenden Formen verabreicht: Infusion: • Pembrolizumab • Kochsalzlösung (Placebo) • Cisplatin • 5-FU Oral: • Capecitabin
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wirksamkeitsanalysen wurden unter Verwendung der Intent-to-Treat (ITT) Population durchgeführt. Die Sicherheitsanalysen wurden unter Verwendung der All Patients as Treated (APaT) Population durchgeführt. Die primäre Hypothese (**primären Zielkriterien**) für OS und PFS wurde mit einem stratifizierten Log-Rank-Test ausgewertet. Die Schätzung der Hazard Ratio erfolgte mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells. Die Ereignisraten im Zeitverlauf wurden innerhalb jeder Behandlungsgruppe mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Analyse der Sicherheitsergebnisse (**sekundären Zielkriterien**) folgte einem mehrstufigen Ansatz. Sicherheitsparameter oder unerwünschte Erfahrungen von besonderem Interesse, die a priori identifiziert wurden, bilden Tier 1, andere Sicherheitsparameter wurden als Tier 2 oder Tier 3 betrachtet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalyse wurde folgenden Variablen durchgeführt: • Stratifizierungsfaktoren • Geografische Region (USA/EU/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) • Krankheitsstatus (metastasierend vs. nicht-resektabel) • Chemotherapie-Backbone (5-FU vs. Capecitabine) • Alterskategorie (≤ 65 vs. > 65 Jahre)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Geschlecht (weiblich vs. männlich) • ECOG Status (0 vs. 1) • Primäre Lage (Magen vs. GEJ) • Histologischer Subtyp (Diffus vs. intestinal vs. gemischt) • Tumorlast (Oberhalb Median vs. Unterhalb Median) • Anzahl der Metastasen (≤ 2 vs. ≥ 3) • Vorangegangene Gastrektomie (ja vs. nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart.
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	Siehe Flow-Chart.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	26.10.2015: 1. Patientenbesuch 26.03.2019: letzter Patientenbesuch 26.03.2019: Datenschnitt
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

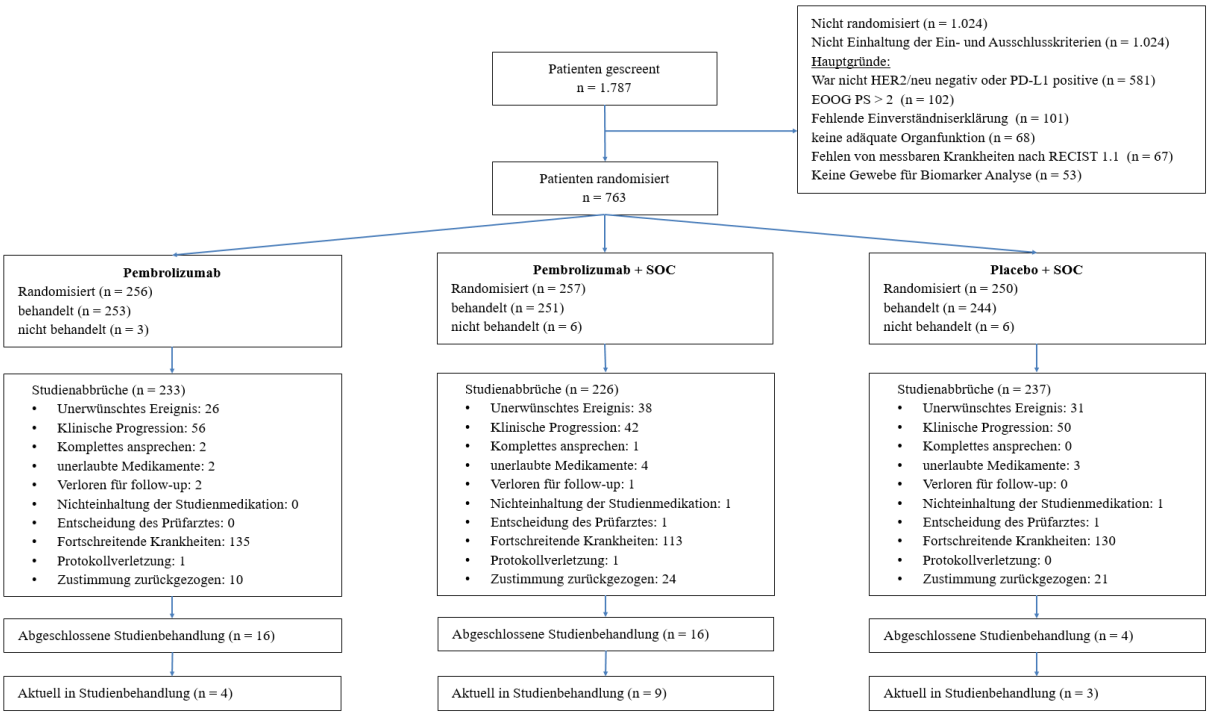


Abbildung 4-277: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 062
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials

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. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-293 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
MERCK & CO. INC., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 590 (P590V01MK3475): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma	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:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Phase III-Studie.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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 590 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In der Studie KEYNOTE 590 waren Patienten und behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.
Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 590 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 doppelblinden Studiendesigns waren die Endpunkterheber 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:

In der Studie KEYNOTE 590 waren die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. 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, liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren die Endpunkterheber 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:

Der Endpunkte Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) wurde in der Studie KEYNOTE 590 innerhalb der ITT Population ausgewertet. Diese schloss alle randomisierten Patienten ein, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Die Auswertung erfolgte verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen in keiner der beiden Studien vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in der Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes erfolgt durch den verblindeten Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes erfolgte durch den verblindeten Patienten. Die Auswertung wurde in der FAS-Population PD-L1 CPS ≥ 10 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. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Ergänzenden Morbiditätsendpunkte (Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung erfolgte entweder durch den verblindeten Prüfarzt oder durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Endpunkterheber waren somit für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens 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:

In der Studie KEYNOTE 590 waren die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Die ergänzenden Morbiditätsendpunkte wurden 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, liegen in der Studie nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Das Verzerrungspotenzial für die ergänzenden Morbiditätsendpunkte ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt durch den verblindeten Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte in der Studie KEYNOTE 590 durch verblindete 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: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren die Endpunkterheber 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:

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde in der Studie KEYNOTE 590 innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren die Endpunkterheber 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:

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wurde in der Studie KEYNOTE 590 innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren die Endpunkterheber 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:

Der Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) wurde in der Studie KEYNOTE 590 innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet 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.

Studie: KEYNOTE 062

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
MERCK & CO. INC., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 062 (P062V01MK3475): A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cisplatin+5- Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma	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:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine teilweise verblindete Studie, dabei waren die Studienarme von Interesse verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine teilweise verblindete Studie, dabei waren die Studienarme von Interesse 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 062 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. Bei den beiden Studienarmen von Interesse in der Studie KEYNOTE 062 waren Patienten und behandelnde Personen verblindet. Der weitere, dritte Studienarm mit Pembrolizumab als Monotherapie war nicht verblindet, ist aber für die vorliegende Nutzenbewertung nicht von Interesse und wird nicht näher betrachtet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.
Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 062 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:

Bei den beiden Studienarmen von Interesse in der Studie KEYNOTE 062 waren Patienten und behandelnde Personen 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:

In der Studie KEYNOTE 062 waren die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. 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, liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie KEYNOTE 062 waren die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf 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:

Der Endpunkte Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) wurde in der Studie KEYNOTE 062 innerhalb der ITT Population ausgewertet. Diese schloss alle randomisierten Patienten ein, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Die Auswertung erfolgte verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen in keiner der beiden Studien vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in der Studie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes erfolgt durch den verblindeten Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes erfolgte durch den verblindeten Patienten. Die Auswertung wurde in der FAS-Population PD-L1 CPS ≥ 10 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. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Ergänzenden Morbiditätsendpunkte (Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung erfolgte entweder durch den verblindeten Prüfarzt oder durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Endpunkterheber waren somit für die Endpunkte Progressionsfreies

Überleben, Objektive Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens 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:

In der Studie KEYNOTE 062 waren die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Die ergänzenden Morbiditätsendpunkte wurden 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, liegen in der Studie nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Das Verzerrungspotenzial für die ergänzenden Morbiditätsendpunkte ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt durch den verblindeten Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte in der Studie KEYNOTE 062 durch verblindete 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: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie KEYNOTE 062 waren die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf 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:

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde in der Studie KEYNOTE 062 innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie KEYNOTE 062 waren die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wurde in der Studie KEYNOTE 062 innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie KEYNOTE 062 waren die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf 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:

Der Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) wurde in der Studie KEYNOTE 062 innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) ist somit als niedrig anzusehen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse

Siehe separates Dokument.