Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4 B

KEYTRUDA® in Kombination mit Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) bei Erwachsenen

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 12.11.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... **1**
Tabellenverzeichnis ... **4**
Abbildungsverzeichnis ... **11**
Abkürzungsverzeichnis ... **15**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... **18**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 19
4.2 Methodik ... 29
4.2.1 Fragestellung ... 29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 31
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 34
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 36
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 40
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika ... 41
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte ... 41
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden ... 51
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 53
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 55
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 55
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 61
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 64
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 64
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 64
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 64
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 68
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 69
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 71
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 73
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 73
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 90
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 91

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 92
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT ... 95
4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – RCT ... 95
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT ... 99
4.3.1.3.1.2.1 Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) – RCT ... 99
4.3.1.3.1.2.2 Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – RCT ... 106
4.3.1.3.1.2.3 Ergänzende Morbiditätsendpunkte – RCT ... 166
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 171
4.3.1.3.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 171
4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen – RCT ... 216
4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – RCT ... 216
4.3.1.3.1.4.2 Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – RCT ... 224
4.3.1.3.1.4.3 Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – RCT 240
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 245
4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen ... 250
4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) ... 265
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT ... 281
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 282
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 282
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 282
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 282
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 283
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 283
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 286
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 286
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 286
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 286
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 286
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 287
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 288
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 289
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 289
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 289
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 289
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 290
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 290
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 290
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 291
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 291
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 292
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 292

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 293
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 297
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 298
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 298
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 298
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 298
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 298
4.6 Referenzliste ... 300
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 306
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 309
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 311
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 312
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 352
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 370
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse ... 388

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 20

Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 355 22

Tabelle 4-3 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 32

Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten 41

Tabelle 4-5: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) 53

Tabelle 4-6: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.0 58

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 (Prognostische Faktoren zu Studienbeginn) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 80

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 (Therapieabbrecher, Studienabbrechern) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81

Tabelle 4-17: Charakterisierung der nutzenbewertungsrelevanten Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81

Tabelle 4-18: Charakterisierung der nutzenbewertungsrelevanten Population (Prognostische Faktoren zu Studienbeginn) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 83

Tabelle 4-19: Charakterisierung der nutzenbewertungsrelevanten Population (Therapieabbrecher, Studienabbrechern) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84

Tabelle 4-20 Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 355 88

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben 95
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) 99
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-30: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 355 104
Tabelle 4-31: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 355 104
Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand 106
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-35: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126
Tabelle 4-36: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 129
Tabelle 4-37: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132
Tabelle 4-38: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135
Tabelle 4-39: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137
Tabelle 4-40: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141

Tabelle 4-41: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143

Tabelle 4-42: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146

Tabelle 4-43: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150

Tabelle 4-44: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 153

Tabelle 4-45: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156

Tabelle 4-46: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159

Tabelle 4-47: Auswertung über den Studienverlauf des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D mit dem zu bewertenden Arzneimittel 162

Tabelle 4-48: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte 166

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Morbiditätsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 168

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität 171

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174

Tabelle 4-55: Auswertung über den Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185

Tabelle 4-56: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 188

Tabelle 4-57: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 190

Tabelle 4-58: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 193

Tabelle 4-59: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 197

Tabelle 4-60: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 200

Tabelle 4-61: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 203

Tabelle 4-62: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 206

Tabelle 4-63: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Sexueller Genuss des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 208

Tabelle 4-64: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 212

Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten .. 216

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 218

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 219

Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)..... 224

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 225

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 226

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 234

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 236

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 238

Tabelle 4-74: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)..... 240

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 241

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 241

Tabelle 4-77: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen..... 247

Tabelle 4-78: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen..... 249

Tabelle 4-79: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 1) 252

Tabelle 4-80: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 2) 252

Tabelle 4-81: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 3) 253

Tabelle 4-82: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Teil 1) 253

Tabelle 4-83: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Teil 2) 254

Tabelle 4-84: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Teil 1)..... 255

Tabelle 4-85: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Teil 2)..... 255

Tabelle 4-86: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) (Teil 1) 257

Tabelle 4-87: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) (Teil 2) 257

Tabelle 4-88: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Teil 1) 259

Tabelle 4-89: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Teil 2) 259

Tabelle 4-90: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Teil 1) 261

Tabelle 4-91: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Teil 2) 261

Tabelle 4-92: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Teil 1) 263

Tabelle 4-93: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Teil 2) 263

Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 266

Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 267

Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 268

Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 269

Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 270

Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 271

Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 272

Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (7 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 273

Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 274

Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 275

Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 276

Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 277

Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 279

Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 280

Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 283

Tabelle 4-109: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 283

Tabelle 4-110: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 284

Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 284

Tabelle 4-112: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 285
Tabelle 4-113: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 287
Tabelle 4-114: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 287
Tabelle 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 288
Tabelle 4-116: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 288
Tabelle 4-117: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. 290
Tabelle 4-118: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 291
Tabelle 4-119: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 298
Tabelle 4-120 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 355 353
Tabelle 4-121 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 355 371

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen [Eigene Darstellung] ... 58

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 69

Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben ... 97

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ... 101

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie ... 103

Abbildung 6: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 ... 112

Abbildung 7: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 ... 113

Abbildung 8: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 ... 114

Abbildung 9: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 ... 115

Abbildung 10: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 ... 116

Abbildung 11: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 ... 117

Abbildung 12: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 ... 118

Abbildung 13: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 ... 119

Abbildung 14: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie des EORTC QLQ-BR23 ... 120

Abbildung 15: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 ... 121

Abbildung 16: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23 ... 122

Abbildung 17: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23 ... 123

Abbildung 18: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (7 Punkte) ... 124

Abbildung 19: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (10 Punkte) 125

Abbildung 20: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128

Abbildung 21: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131

Abbildung 22: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134

Abbildung 23: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137

Abbildung 24: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140

Abbildung 25: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143

Abbildung 26: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146

Abbildung 27: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149

Abbildung 28: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152

Abbildung 29: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Symptome im Brustbereich zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155

Abbildung 30: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Symptome im Armbereich zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158

Abbildung 31: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Belastung durch Haarausfall zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 161

Abbildung 32: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben 169

Abbildung 34: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 175

Abbildung 35: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 176

Abbildung 36: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 177

Abbildung 37: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30..... 178

Abbildung 38: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 179

Abbildung 39: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 180

Abbildung 40: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23 181

Abbildung 41: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-BR23..... 182

Abbildung 42: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Sexueller Genuss des EORTC QLQ-BR23..... 183

Abbildung 43: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-BR23..... 184

Abbildung 44: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 187

Abbildung 45: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 190

Abbildung 46: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 193

Abbildung 47: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 196

Abbildung 48: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 199

Abbildung 49: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 202

Abbildung 50: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperbild zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 205

Abbildung 51: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexuelle Aktivität zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 208

Abbildung 52: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexueller Genuss zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 211

Abbildung 53: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Zukunftsperspektive zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 214

Abbildung 54: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt 220

Abbildung 55: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 221

Abbildung 56: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) 222

Abbildung 57: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse 223

Abbildung 58: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) 229

Abbildung 59: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) .. 230

Abbildung 60: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Diarrhö für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) 231

Abbildung 61: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dysgeusie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) 232

Abbildung 62: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Periphere Neuropathie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) 233

Abbildung 63: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Gastrointestinale Erkrankungen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) 235

Abbildung 64: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI 243

Abbildung 65: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) 244

Abbildung 66: Flow-Chart zur Studie KEYNOTE 355 369

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse)
AESI	Definierte Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
AMIce/AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APaT	All-Participants-as-Treated
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUC	Area Under the Curve
BICR	Blinded Independent Central Review
BID	Bis In Die (zweimal täglich)
CAP	College of American Pathologists
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPS	Combined Positive Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCO	Data Cut-Off (Datenschnitt)
dFDR	Double False Discovery Rate
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
(e)EORTC QLQ-BR23	(Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23
(e)EORTC QLQ-C30	(Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer-30
EU	European Union (Europäische Union)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
eEQ-5D	Electronic EuroQoL-5 Dimensions
FAS	Full-Analysis-Set

Abkürzung	**Bedeutung**
FDR	False Discovery Rate
G-BA	Gemeinsamer Bundesauschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
i.v.	Intravenös
IVRS	Interaktives Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl der Patienten
n	Patienten mit Ereignis
n. a.	Not applicable (nicht anwendbar)
n. c.	Not calculated (nicht berechnet)
NCT	National Clinical Trial
n. d.	Subgruppenanalyse nicht durchgeführt
n. s.	nicht signifikant (Adjustierter p-Wert ≥ 0.05)
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben)

Abkürzung	**Bedeutung**
PRO	Patient-Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte)
PT	Preferred Term
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
QLQ	Quality of Life Questionnaire
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TNBC	Triple-Negative Breast Cancer (Triple-negativer Brustkrebs)
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)
ZNS	Zentralnervensystem
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 Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms (nachfolgend als TNBC bezeichnet) mit Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben (nachfolgend als Erstlinientherapie bezeichnet), im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Vergabe der zVT durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und wählt Paclitaxel in der vorliegenden Nutzenbewertung als zVT. Aufgrund der hinreichenden Vergleichbarkeit mit im entsprechenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxanen (1-4) berücksichtigt MSD für die unter Anwendungsgebiet B betrachtete Patientenpopulation zusätzlich auch nab-Paclitaxel als zVT (siehe auch Erläuterungen zur „Operationalisierung der zVT“ in Abschnitt 3.1.2 in Modul 3 B).

Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nachfolgend als Chemotherapie bezeichnet) erfolgt auf Basis einer randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

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

Obwohl das Label sowohl Patientinnen als auch Patienten einschließt, wird im Folgenden aus Gründen der Lesbarkeit ausschließlich der Begriff „Patienten“ verwendet.

Datenquellen

Neben der Suche in internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche innerhalb externer Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Suchportal durchgeführt. Des Weiteren wurden die Internetseite des G-BA, das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde (European Medical Agency, EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht. Mit der

Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Zulassungsstudie KEYNOTE 355 identifiziert werden. Diese dient als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Auswahl der relevanten Studien für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte nach den in Tabelle 4-1 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 rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 200 mg alle 21 Tage oder 400 mg alle 42 Tage als 30-minütige, intravenöse Infusion in Kombination mit Chemotherapie	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel[a]	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7[b]

a: Aufgrund der hinreichenden Vergleichbarkeit mit im entsprechenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxanen (1-4) berücksichtigt MSD für die unter Anwendungsgebiet B betrachtete Patientenpopulation zusätzlich auch nab-Paclitaxel als zVT (siehe auch Erläuterungen zur „Operationalisierung der zVT“ in Abschnitt 3.1.2 in Modul 3 B).

b: 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; mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Zur Charakterisierung der nutzenbewertungsrelevanten Population (PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung) 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, 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 präspezifizierten Subgruppen berichtet, die aus medizinischer Perspektive wichtige Indikatoren für die Erkrankung sind. Da in der Studie KEYNOTE 355 keine männlichen Patienten berücksichtigt wurden, wird auf die Auswertung der Subgruppe Geschlecht verzichtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 355 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 355 ist eine randomisierte, multizentrische, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin) gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin) bei erwachsenen Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC in der Erstlinie.

Die Studie KEYNOTE 355 umfasst alle Patienten, unabhängig der PD-L1-Expression. Gemäß Zulassung wird die Studienpopulation auf Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) eingeschränkt. Darüber hinaus werden für die folgende Nutzenbewertung nur die Patienten herangezogen, die vor Randomisierung einer Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel oder nab-Paclitaxel) zugewiesen wurden. Die genauen Erläuterungen zur „Operationalisierung der zVT“ sind in Abschnitt 3.1.2 in Modul 3 B beschrieben.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Chemotherapie (Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vs. Gemcitabin/Carboplatin), PD-L1 CPS Status (≥ 1 vs. < 1) und Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (ja vs. nein) in die zwei Studienarme.

Die Studie KEYNOTE 355 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Es liegen Ergebnisse von zwei Datenschnitten vor: Der Interimsanalyse 2 (11. Dezember 2019) und der finalen Analyse (15. Juni 2021). Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird für die vorliegende Nutzenbewertung der finale Datenschnitt zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Da die Zulassung auf Basis der Daten der Interimsanalyse 2 beantragt wurde, werden diese Ergebnisse ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

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 355

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Placebo + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + 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] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f,g]**
Mortalität								
Gesamtüberleben	96[i]	61 (63,5)	29,7 [22,8; 38,3]	47[i]	39 (83,0)	16,1 [10,5; 20,8]	0,56 [0,37; 0,84]	0,005
Morbidität								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	96[i]	71 (74,0)	12,1 [9,5; 14,3]	47[i]	43 (91,5)	6,1 [4,8; 8,0]	0,48 [0,32; 0,72]	< 0,001
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	94[j]	75 (79,8)	1,4 [1,0; 2,6]	45[j]	31 (68,9)	2,1 [1,4; 4,9]	1,14 [0,75; 1,73]	0,552
Übelkeit und Erbrechen	94[j]	56 (59,6)	3,5 [1,5; 7,6]	45[j]	22 (48,9)	5,3 [1,4; 11,8]	1,12 [0,68; 1,84]	0,658
Schmerzen	94[j]	57 (60,6)	3,9 [3,0; 7,6]	45[j]	32 (71,1)	3,5 [1,4; 3,9]	0,72 [0,46; 1,11]	0,136

Studie: KEYNOTE 355[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Placebo + Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + 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] [95 %-KI]	p-Wert[e,f,g]
Atemnot (Dyspnoe)	94[j]	44 (46,8)	7,4 [5,5; 18,7]	45[j]	12 (26,7)	17,7 [9,0; -]	1,57 [0,83; 2,98]	0,169
Schlaflosigkeit	94[j]	44 (46,8)	8,3 [3,7; 22,1]	45[j]	14 (31,1)	18,4 [5,6; -]	1,49 [0,81; 2,72]	0,199
Appetitverlust	94[j]	56 (59,6)	5,2 [3,5; 9,7]	45[j]	24 (53,3)	3,9 [3,0; 11,8]	1,02 [0,63; 1,65]	0,935
Verstopfung	94[j]	48 (51,1)	8,0 [4,9; 11,9]	45[j]	16 (35,6)	7,7 [4,9; -]	1,33 [0,75; 2,36]	0,325
Diarrhö	94[j]	55 (58,5)	4,0 [3,5; 8,3]	45[j]	14 (31,1)	18,4 [5,6; -]	1,98 [1,10; 3,58]	0,023
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen								
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	94[j]	75 (79,8)	1,4 [0,8; 1,4]	45[j]	34 (75,6)	1,4 [0,8; 2,1]	1,07 [0,71; 1,61]	0,753
Symptome im Brustbereich	94[j]	26 (27,7)	Nicht erreicht [12,6; -]	45[j]	18 (40,0)	7,7 [3,5; -]	0,49 [0,27; 0,91]	0,023
Symptome im Armbereich	94[j]	50 (53,2)	7,6 [5,5; 12,0]	45[j]	26 (57,8)	3,9 [1,5; 7,7]	0,83 [0,51; 1,33]	0,432
Belastung durch Haarausfall	94[j]	70 (74,5)	0,8 [0,8; 1,4]	45[j]	34 (75,6)	0,8 [0,7; 2,1]	1,05 [0,69; 1,58]	0,826
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 7 bzw. 10 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS (7 Punkte)	94[j]	66 (70,2)	3,0 [1,4; 3,5]	45[j]	27 (60,0)	2,1 [0,9; 5,6]	1,13 [0,71; 1,78]	0,604
EQ-5D VAS (10 Punkte)	94[j]	61 (64,9)	3,5 [1,9; 5,6]	45[j]	27 (60,0)	2,1 [1,4; 5,6]	0,99 [0,62; 1,56]	0,952
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 im Globalen Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	94[j]	55 (58,5)	5,8 [3,6; 9,9]	45[j]	22 (48,9)	5,6 [3,5; 14,5]	0,99 [0,60; 1,63]	0,969
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Körperliche Funktion	94[j]	63 (67,0)	6,4 [3,8; 7,7]	45[j]	23 (51,1)	5,6 [3,4; 14,5]	1,12 [0,69; 1,82]	0,651
Rollenfunktion	94[j]	62 (66,0)	3,4 [1,4; 5,6]	45[j]	26 (57,8)	4,9 [1,4; 9,7]	1,21 [0,76; 1,92]	0,418
Emotionale Funktion	94[j]	47 (50,0)	9,7 [5,8; 12,0]	45[j]	19 (42,2)	9,7 [4,5; -]	1,20 [0,70; 2,06]	0,505
Kognitive Funktion	94[j]	66 (70,2)	3,5 [2,6; 5,5]	45[j]	27 (60,0)	3,9 [1,4; 7,6]	1,11 [0,71; 1,74]	0,646
Soziale Funktion	94[j]	65 (69,1)	3,5 [1,6; 3,8]	45[j]	27 (60,0)	3,5 [1,4; 11,8]	1,03 [0,65; 1,61]	0,906
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen								
Körperbild	94[j]	50 (53,2)	5,6 [3,5; 8,9]	45[j]	27 (60,0)	3,5 [1,4; 5,6]	0,71 [0,44; 1,14]	0,160
Sexuelle Aktivität	94[j]	34 (36,2)	Nicht erreicht [5,6; -]	45[j]	17 (37,8)	22,7 [3,6; -]	0,80 [0,44; 1,44]	0,460
Sexueller Genuss	94[j]	12 (23,1)	6,3 [3,4; -]	45[j]	4 (17,4)	Nicht erreicht [0,7; -]	1,46 [0,46; 4,61]	0,521
Zukunftsperspektive	94[j]	38 (40,4)	11,3 [6,3; -]	45[j]	17 (37,8)	25,3 [4,9; -]	1,07 [0,60; 1,91]	0,815
Nebenwirkungen								
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	95[k]	28 (29,5)	128,0 [89,1; -]	47[k]	7 (14,9)	Nicht erreicht [84,0; -]	1,86 [0,81; 4,26]	0,144

Studie: KEYNOTE 355[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Placebo + Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + 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] [95 %-KI]	p-Wert[e,f,g]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	95[k]	61 (64,2)	25,0 [18,3; 44,7]	47[k]	23 (48,9)	28,1 [12,1; -]	1,20 [0,74; 1,94]	0,459
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	95[k]	24 (25,3)	Nicht erreicht [102,1; -]	47[k]	4 (8,5)	Nicht erreicht [86,4; -]	2,43 [0,84; 7,02]	0,101

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021

b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

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

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

e: Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (ja vs. nein)

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)

i: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat-Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung

j: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set-Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung

k: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated-Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung

CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer-30; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Patienten mit Ereignis; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; VAS: Visuelle Analogskala

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,37; 0,84]; p = 0,005) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 44,0 %. Die Überlebenszeit liegt bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, im Median bei 29,7 Monaten und bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 16,1 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 58,6 % im Interventionsarm und 27,7 % im Kontrollarm.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patienten konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie 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 Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

Morbidität

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,32; 0,72]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod liegt bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, bei 12,1 Monaten und bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 6,1 Monaten. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie wird ergänzend dargestellt.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 (EORTC QLQ-C30) in der Symptomskala Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,98 [1,10; 3,58]; p = 0,023) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinischen relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life

Questionnaire-Breast 23 (EORTC QLQ-BR23) zeigt sich in der Symptomskale Symptome im Brustbereich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,27; 0,91]; p = 0,023) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie als **nicht belegt** anzusehen. Die Tatsache, dass im palliativen Setting während der Erstlinienbehandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) die Krankheitssymptomatik bzw. der Gesundheitszustand im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Chemotherapie nicht schlechter ist, ist für die Patienten als positiv anzusehen.

Ergänzende Morbiditätsendpunkte

Die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen werden als ergänzende Morbiditätsendpunkte dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in keiner der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie und Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23) ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie als **nicht belegt** anzusehen. Die Tatsache, dass im palliativen Setting während der Erstlinienbehandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) die Lebensqualität im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Chemotherapie nicht schlechter ist, ist für die Patienten als positiv anzusehen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die Endpunkte Schwerwiegende unerwünschten Ereignisse, Schwere unerwünschten Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events, (CTCAE)-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt.

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

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ergibt sich somit **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Die Endpunkte 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 ergänzend dargestellt.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

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

Gesamtfazit

Die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben.

Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard reduziert eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie das Sterberisiko erheblich; bei bekanntem Nebenwirkungsprofil, das gut zu handhaben ist. Generell stellen bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten der Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar. Auch das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie spielt hierbei eine wichtige Rolle, da hierdurch ebenfalls eine Verschlechterung der Symptome weiter verzögert wird.

Es ist von einem **erheblichen Zusatznutzen** auszugehen, da eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT vorliegt.

Im klinischen Alltag existiert bislang noch kein einheitlicher Standard zur Erstlinienbehandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden TNBC. Die Versorgungsrealität in Deutschland zeigt, dass einige Arzneimittel Off-Label angewandt werden, so wie z. B. das Taxan nab-Paclitaxel (siehe auch Ausführungen in Modul 3 B, Abschnitt 3.1.2). Es besteht somit ein großer medizinischer Bedarf an neuen wirksamen und verbesserten Therapieoptionen für diese Patientengruppe. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse belegen, dass Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zu den bisherigen, in den Leitlinien empfohlenen und in der klinischen Praxis in Deutschland verwendeten Therapieoptionen eine wirksamere und im Allgemeinen verträgliche Therapieoption darstellt.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

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 Chemotherapie bei Erwachsenen mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom (nachfolgend als TNBC bezeichnet) mit Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben (nachfolgend als Erstlinientherapie bezeichnet), im Vergleich zur zVT.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet B handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation) (5). Es wird davon ausgegangen, dass für diese Patienten eine Intervention mit kurativer Zielsetzung einen

Ausnahmefall darstellt und nicht angezeigt ist; die Patienten befinden sich im palliativen Setting.

Intervention

Im vorliegenden Anwendungsgebiet beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab 200 mg alle 21 Tage oder 400 mg alle 42 Tage, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht wird.

Die Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) sollte gemäß Fachinformation bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität erfolgen (5).

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

Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2019-B-247 die zVT zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC wie folgt fest: „Eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel“ (6).

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 folgt der Vergabe der zVT durch den G-BA und wählt Paclitaxel in der vorliegenden Nutzenbewertung als zVT. Aufgrund der hinreichenden Vergleichbarkeit mit im entsprechenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxanen (1-4) berücksichtigt MSD für die unter Anwendungsgebiet B betrachtete Patientenpopulation zusätzlich auch nab-Paclitaxel als zVT (siehe auch Erläuterungen zur „Operationalisierung der zVT“ in Abschnitt 3.1.2 in Modul 3 B).

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“ (7). 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“ (8).

Studientypen

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Begründung der Wahl der Selektionskriterien

Das untersuchte Anwendungsgebiet B umfasst die bewertungsrelevante *Patientenpopulation* der erwachsenen Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie.

Die *Prüfintervention* ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®), die gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle 21 Tage oder 400 mg alle 42 Tage als 30-minütige intravenöse Infusion angewendet werden muss, in Kombination mit Chemotherapie (5).

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2019-B-247 die *Vergleichsintervention* zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC wie folgt fest: „Eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel“ (6). 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 folgt der Vergabe der zVT durch den G-BA und wählt Paclitaxel in der vorliegenden Nutzenbewertung als zVT. Aufgrund der hinreichenden Vergleichbarkeit mit im entsprechenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxanen (1-4) berücksichtigt MSD für die unter Anwendungsgebiet B betrachtete Patientenpopulation zusätzlich auch nab-Paclitaxel als zVT (siehe auch Erläuterungen zur „Operationalisierung der zVT“ in Abschnitt 3.1.2 in Modul 3 B).

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 werden nicht eingeschränkt, da eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Chemotherapie bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt werden sollte (5).

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 rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 200 mg alle 21 Tage oder 400 mg alle 42 Tage als 30-minütige intravenöse Infusion in Kombination mit Chemotherapie (5)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel[a]	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7[b]

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
a: Aufgrund der hinreichenden Vergleichbarkeit mit im entsprechenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxanen (1-4) berücksichtigt MSD für die unter Anwendungsgebiet B betrachtete Patientenpopulation zusätzlich auch nab-Paclitaxel als zVT (siehe auch Erläuterungen zur „Operationalisierung der zVT“ in Abschnitt 3.1.2 in Modul 3 B). b: 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; mg: Milligramm; PD-L1 Programmed Cell Death-Ligand 1; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie	

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 Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (9). Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

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

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

Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in 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-B zu dokumentieren.

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

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

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

- ClinicalTrials.gov
- EU-CTR
- ICTRP

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 in Anhang 4-B1 dokumentiert.

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

[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

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 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 in Anhang 4-C1 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 in Anhang 4-D1 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

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

– 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 in 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

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

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 in Anhang 4-E dargestellt. Für die Erstellung des CONSORT-Statements wird der entsprechende Studienbericht herangezogen. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die vollständigen Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studie KEYNOTE 355 werden in Tabelle 4-14 bis Tabelle 4-19 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“ (7). 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“ (8).

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

Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten

Endpunktkategorien	**Endpunkte**
Mortalität	• Gesamtüberleben
Morbidität	• Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) • Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Symptomskalen des EORTC QLQ-C30[a] – Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 – EQ-5D VAS • Ergänzende Morbiditätsendpunkte[b] – Progressionsfreies Überleben[c] – Objektive Ansprechrate – Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23
Nebenwirkungen	• Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – Unerwünschte Ereignisse gesamt[b] – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Endpunktkategorien	Endpunkte
	• Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)[b] – 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)[b] – Schwerwiegende AEOSI – Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

a: Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des jeweiligen Lebensstandards abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist (10). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.

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

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

AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; PT: Preferred Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire-Breast 23; SOC: Systemorganklasse; VAS: Visuelle Analogskala

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (11). Entsprechend wird dieser Endpunkt auch im Sozialgesetzbuch (SGB) V als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt (7, 8).

Morbidität

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Eine Folgetherapie wird nur dann eingeleitet, wenn sich der Gesundheitszustand des Patienten verschlechtert. Daher ist die Zeit bis zur ersten Folgetherapie ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit einer Therapie. 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 rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 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 (12). Bei Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC 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 (13), EORTC QLQ-BR23 (14) und die EQ-5D VAS (15).

EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 ist ein in der Onkologie sehr häufig eingesetzter Fragebogen, dessen Validität und Reliabilität für verschiedene onkologische Indikationen bestätigt wurde (13, 16-18). 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, Atemnot, 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 (19).

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

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

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung (Fatigue)

Die Erschöpfung ist ein überwältigendes, anhaltendes Gefühl der Ermüdung, welches zu einer verminderten Fähigkeit führt, körperliche und geistige Arbeit auf dem gewohnten Niveau zu leisten (20). Die Erschöpfung ist durch verminderte Körperkraft oder Belastbarkeit sowie vom Gefühl der Zermürbtheit, gesteigerter Irritation oder totalem Kräfteverschleiß gekennzeichnet (20). Bei Tumorpatienten kann es zu einer besonders ausgeprägten Form der Erschöpfung kommen, die sich auch durch ausreichend Schlaf oder Schonung nicht bessert (21). 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 (21). Die Erschöpfung ist damit ein sehr belastendes Symptom bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen, das die Lebensqualität und auch die Therapieadhärenz schwer beeinträchtigen kann (22-25).

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 (26). Auch die Krebserkrankung selbst kann zu Unwohlsein führen (27). Bei der Übelkeit handelt es sich im Gegensatz zum Erbrechen eher um ein subjektives Gefühl. Es wird durch eine unangenehme und in Wellen auftretende Empfindung im Rachen, der Magengegend oder im Abdomen beschrieben, welches zu Brechreiz oder Erbrechen führen kann (28). Während die Kontrolle der Übelkeit eine große Herausforderung darstellt, sind sogenannte Antiemetika auch im Rahmen einer Prophylaxe gegen Erbrechen mittlerweile fester Bestandteil einer Krebstherapie (27, 29).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Schmerz wird als Ansteigen der sensorischen Empfindung von Teilen des Körpers beschrieben, die mit der subjektiven Erfahrung von Wahrnehmung eines Reizes bis hin zu schwerem Leiden verbunden wird (30). 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 (30). 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 (31, 32).

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 (33). Die Atemnot gehört zu den Symptomen, die von Krebspatienten als schlimm wahrgenommen werden und zu einer starken Beeinträchtigung des Alltags und der Lebensqualität führen (34).

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 (35). Das Wachsein und die Schlaflosigkeit sind häufig mit

psychologischen und physischen Faktoren wie emotionalem Stress, Schmerzen, Unwohlsein und Spannungen verbunden (36). 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 (35, 37).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö

Viele Krebspatienten leiden während einer Therapie unter gastrointestinalen Komplikationen wie z. B. Diarrhö (38). Obwohl die Beschwerden auch von selbst abklingen können, können sie mitunter über einen längeren Zeitraum existieren. Begleitsymptome gastrointestinaler Beschwerden sind unter anderem Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Bauchschmerzen, Blähungen und allgemeine Unruhe (34, 39). 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 (34).

EORTC QLQ-BR23

Der EORTC QLQ-BR23 ist ein brustkrebsspezifischer Ergänzungsbogen des EORTC QLQ-C30 und ist auf die Belange und Bedürfnisse von Brustkrebspatienten abgestimmt. Er wurde gemäß den Richtlinien entwickelt und in zahlreichen Studien in den Niederlanden, Spanien und den Vereinigten Staaten validiert. Der EORTC QLQ-BR23 mit seinen 23 Fragen umfasst fünf Skalen, die sich auf Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Arm, das Körperbild sowie die sexuelle Aktivität beziehen und sich aus mehreren Fragen zusammensetzen. Zusätzlich sind drei weitere Einzelfragen zu Belastungen durch Haarausfall, zum Sexuellen Genuss und zur Zukunftsperspektive in den Fragebogen aufgenommen (14, 40).

Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (19).

Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23

Im Folgenden werden die einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 und deren Patientenrelevanz näher erläutert.

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie

Der Geschmack gehört zu den menschlichen fünf Sinnen und zum alltäglichen Leben. Geschmacksveränderungen können bei onkologischen Patienten zu negativen Auswirkungen auf Lebensqualität, Morbidität und Mortalität führen. Dies ist unter anderem zurückzuführen auf unzureichende Energie- und Nährstoffzufuhr, Gewichtsabnahme, Unterernährung, veränderte Ernährungsbeziehungen, veränderte Ernährungsrituale, emotionalen Stress und Interferenzen mit dem täglichen Leben. Bei Brustkrebspatienten werden solche

beeinträchtigten Geschmacksfunktionen durch eine Chemotherapie, besonders zu Beginn des Zyklus, hervorgerufen (41).

Die Prävalenz von Hitzewallungen liegt bei Frauen in Behandlung gegen Brustkrebs höher und die Symptomatik tritt häufiger und in jüngeren Jahren auf als bei gesunden Frauen in der Post- und Perimenopause. Durch die Anwendung von Chemotherapien in der Brustkrebsbehandlung kann es aufgrund der zelltoxischen Substanzen zu einer Schädigung der Eierstöcke mit Zerstörung der Follikel kommen. Dies kann eine plötzliche Menopause mit ausgeprägten Symptomen induzieren. Obwohl bisher nur einige Studien zu diesem Thema erschienen sind, scheint es einen negativen Einfluss von Hitzewallungen auf die Lebensqualität von Brustkrebspatienten zu geben. Aufgrund der Bedenken hinsichtlich des Einflusses von Hormonen auf Brustkrebs gelten Östrogene und Östrogen-Gestagen-Kombinationen bei Brustkrebspatienten als kontraindiziert. Zur adäquaten Behandlung von Hitzewallungen bei diesen Frauen sind sichere Alternativen erforderlich. In den letzten Jahrzehnten sind neue Arzneimittel zur Linderung vasomotorischer Symptome mit deutlichen Unterschieden in Wirksamkeit und Nebenwirkungen erschienen (42).

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Symptome im Brustbereich

Durch den operativen Eingriff kann es zu Schmerzen an der betroffenen Brust kommen. Schmerzen nach einer Brustkrebsoperation können aus Verletzungen von Muskeln und Bändern resultieren, die normalerweise heilen und eher vorübergehend sind. Bei neuropathischen Schmerzen aufgrund einer Schädigung des Nervengewebes ist das Heilungspotenzial geringer und daher eine dauerhafte Schmerzbelastung wahrscheinlicher. Eine Schmerzsymptomatik kann auch nach axillärer Dissektion, Radiotherapie und Chemotherapie auftreten (43).

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Symptome im Armbereich

Symptome im Armbereich treten bei der Behandlung von Brustkrebspatienten häufig auf und können unterschiedliche Ursachen haben. Lymphödeme treten aufgrund einer Störung des Lymphabflusses auf, dieser entsteht durch die operative Entfernung von Lymphknoten und durch die Radiotherapie. Je nach Therapiewahl können Lymphödeme bei bis zu 15-25 % der Patienten auftreten. Dabei kann eine lebenslange Behandlung der Lymphödeme durch physikalische Therapie und Lymphdrainage notwendig sein. Neben Schmerzen und Lymphödemen können Operation und Strahlentherapie zu Einschränkungen der Arm- und Schulterbeweglichkeit beitragen (43).

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Belastung durch Haarausfall

Im Zuge einer medikamentösen Chemotherapie werden nicht nur bösartige Krebszellen zerstört, sondern auch gesunde Zellen können nachhaltig beschädigt werden. Eine Schädigung oder gar Zerstörung der Haarwurzelzellen kann bei Betroffenen zu einer teilweisen oder vollständigen Alopezie führen (44). Bei der Behandlung von Brustkrebs werden Chemotherapeutika eingesetzt, die fast immer zum totalen Verlust der Haare führen. Neben der Kopfbehaarung können später auch Augenbrauen, Wimpern sowie Achsel- und Schambehaarung vom Haarverlust betroffen sein.

Alopezie wird von Frauen wie von Männern als traumatische Situation beschrieben, da Kopfbehaarung individuelle Identität verkörpert (45, 46). Zudem wird Alopezie häufig als stigmatisierend empfunden, denn den Betroffenen sieht man die Krebserkrankung ab diesem Zeitpunkt auch äußerlich an (47).

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 (48). Die EQ-5D VAS wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren herangezogen (49) und akzeptiert (1). 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 (50). 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 (51). In der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wird die EQ-5D VAS allerdings nicht der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, sondern der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Daher werden die Ergebnisse des EQ-5D VAS im vorliegenden Dossier unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt.

Ergänzende Morbiditätsendpunkte

Das Progressionsfreie Überleben, die Objektive Ansprechrate, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen werden von der EMA neben dem Endpunkt Gesamtüberleben als wichtige Endpunkte in onkologischen Studien anerkannt. Die Progression des Tumors hat in der Regel eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Damit ermöglicht der Endpunkt Progressionsfreies Überleben über die Ermittlung einer Progression eine frühzeitige Anpassung der Therapie (11, 12, 52). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden 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 (12). Bei Patienten mit lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden Krebserkrankungen stellen

krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken können. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten der Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt über den validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 (13) und EORTC QLQ-BR23 (14).

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 (32). 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 (53).

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 (32). 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 (32, 54).

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 (32, 55). Eine allgemeine große psychische Belastung tritt bei sehr vielen Patienten auf. In einer multizentrischen Studie von Mehnert (56), die Krebspatienten in allen Stadien einschloss, betrug die 4-Wochen-Prävalenz für eine psychische Erkrankung 31,8 %. Psychische Belastungen, körperliche Funktionsstörungen und Schmerzen stehen dabei in enger Wechselwirkung. So können körperliche Funktionsstörungen oder Schmerzen die psychische Belastung erhöhen und auch psychische Belastungen können die wahrgenommenen körperlichen Einschränkungen verstärken (32).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Viele Krebspatienten oder Remissionspatienten leiden unter kognitiven Veränderungen und Beeinträchtigungen (57). Dabei sind die am häufigsten identifizierten kognitiven Bereiche die von Krebs betroffen sind, das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit (Konzentration und Erinnerung) und die exekutive Funktion (32, 58). Diese Dysfunktionen stehen im Zusammenhang mit einer verminderten Produktivität sowie eingeschränkten sozialen Aktivitäten (59). Patienten berichten außerdem von Schwierigkeiten beim Autofahren oder beim Lesen, was ihre Lebensqualität schwer beeinträchtigt (60).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Auch soziale Probleme können zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität führen. Dazu zählen Einsamkeit, soziale Isolation, Kommunikationseinschränkungen, Einschränkungen der Kontaktfähigkeit oder der Entscheidungsfähigkeit und Konflikte in sozialen Interaktionen, zum Beispiel mit der Familie oder Angehörigen (32). In der Folge wird der Patient in seinen Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld beeinträchtigt werden kann.

Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23

Im Folgenden werden die einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 und deren Patientenrelevanz näher erläutert:

EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Körperbild

Das soziale Leben der erkrankten Krebspatienten wird stark von dem körperlichen Bild beeinflusst, das Patienten von sich selbst haben. Kommt es bei der Behandlung von Brustkrebs zu einer Mastektomie, haben viele Frauen das Gefühl, einen Teil ihrer Weiblichkeit sowie ihrer Attraktivität zu verlieren. Insbesondere jüngere Frauen haben aufgrund von Scham oder körperlichem Unwohlsein nach einer solchen Behandlung Schwierigkeiten bei der Partnersuche. Die Behandlung von Brustkrebs kann zudem zu einer frühzeitigen Menopause führen – dies ist zusätzlich belastend und kann zu einer Verminderung des Weiblichkeitsgefühls führen (61).

EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Sexuelle Aktivität

Die weibliche Sexualfunktion wird von mehreren Bereichen und Faktoren wie Begehren, Erregung, Lubrikation, Orgasmus, Befriedigung, Schmerz, Körperbild, psychischer Gesundheit

und Sinnlichkeit beeinflusst (62). Während der Behandlung von Brustkrebs können Störungen der sexuellen Funktion unterschiedlicher Ursache auftreten und dauerhaft anhalten (63). So zeigte sich in einer australischen Studie, dass ein großer Anteil von Patientinnen unter 70 Jahren mit behandeltem Brustkrebs (70 %) unter sexuellen Funktionsstörungen litten (64). Besonders hervorzuheben bleibt, dass sexuelle Probleme zu erheblichem emotionalem Leid führen können, einschließlich Traurigkeit, Depression, Schwierigkeiten mit dem Körperbild, Stigmatisierung und negativen Auswirkungen auf persönliche Beziehungen (62).

EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Sexueller Genuss

Die Diagnose Brustkrebs kann zu jahrelanger Störung der Sexualität führen (65). Nach einer Mastektomie fehlt mit dem Verlust der Brust eine erogene Zone. Zudem kann die psychische Belastung dazu führen, dass Frauen weniger Lust an Sex empfinden. Müdigkeit und Schmerzen können zu weniger sexuellen Interaktionen und generell zu sexueller Unzufriedenheit führen (66).

EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Zukunftsperspektive

Oft besteht bei Frauen nach der erfolgreichen Therapie des Brustkrebses die Angst vor einem Rezidiv, Metastasen oder der Entwicklung eines neuen Brustkrebses. Auch die Arbeitssituation kann Grundlage von Ängsten in Bezug auf die Zukunft sein, dazu zählen Sorgen wie die Offenlegung der Erkrankung, der Wiedereintritt in den Beruf, Belastbarkeit, Versicherungsleistungen sowie Stigmatisierung und Diskriminierung (67). Mütter leiden besonders unter der Angst im Falle ihres Todes Kinder zu hinterlassen, die ohne ihre Mutter aufwachsen (61).

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 (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden einzelne SOC – kodiert nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.0 – betrachtet. Die Darstellung von ausgewählten SOC und PT erfolgt ergänzend nach den in Tabelle 4-5 genannten Kriterien.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Endpunkte Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (Adverse Events of Special Interest, 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-Participants-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 werden, 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-BR23, EQ-5D VAS).

Datenschnitte

Die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bildet der finale Datenschnitt (15. Juni 2021). Eine detaillierte Übersicht der geplanten bzw. durchgeführten Datenschnitte aus der Studie KEYNOTE 355 bietet Abschnitt 4.3.1.2.1 (Tabelle 4-20).

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. Zum Vergleich der Objektiven 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 anstatt des Relativen Risikos angegeben. Zusätzlich wird die adjustierte Differenz mit zugehörigem 95 %-KI gezeigt, die mithilfe der Miettinen und Nurminen Methode ausgewertet wird (68). Die Analyse wird stratifiziert nach Vortherapie mit derselben Chemotherapie-Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (ja vs. nein). Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien (Version 1.1).

Time-To-Event (TTE) Endpunkte

Alle im Dossier dargestellten Hauptanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (ausgenommen Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse [SOC und PT]) werden mithilfe von TTE-Analysen ausgewertet. Die Bestimmung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik; Score Test im Fall von 0 Ereignissen in einem der Studienarme) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, stratifiziert nach Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (ja vs. nein). Die Behandlung wird als Kovariate in das Modell mit aufgenommen. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird ein unstratifiziertes Modell 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, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT), welche die unter Tabelle 4-5 genannten Inzidenzkriterien erfüllen, und Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) 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 (69) bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR)-Methodik (70) 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 Ergebnis-interpretation 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-BR23 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[5] 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[6] werden.

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

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

---

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Für den primären Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 355 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 der vorliegenden Studie 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 VerfO des G-BA Subgruppen zu Alter, 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 präspezifizierten Subgruppen berichtet, die aus medizinischer Perspektive wichtige Indikatoren für die Erkrankung sind. Da in der Studie keine männlichen Patienten berücksichtigt wurden, wird auf die Auswertung der Subgruppe Geschlecht verzichtet.

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

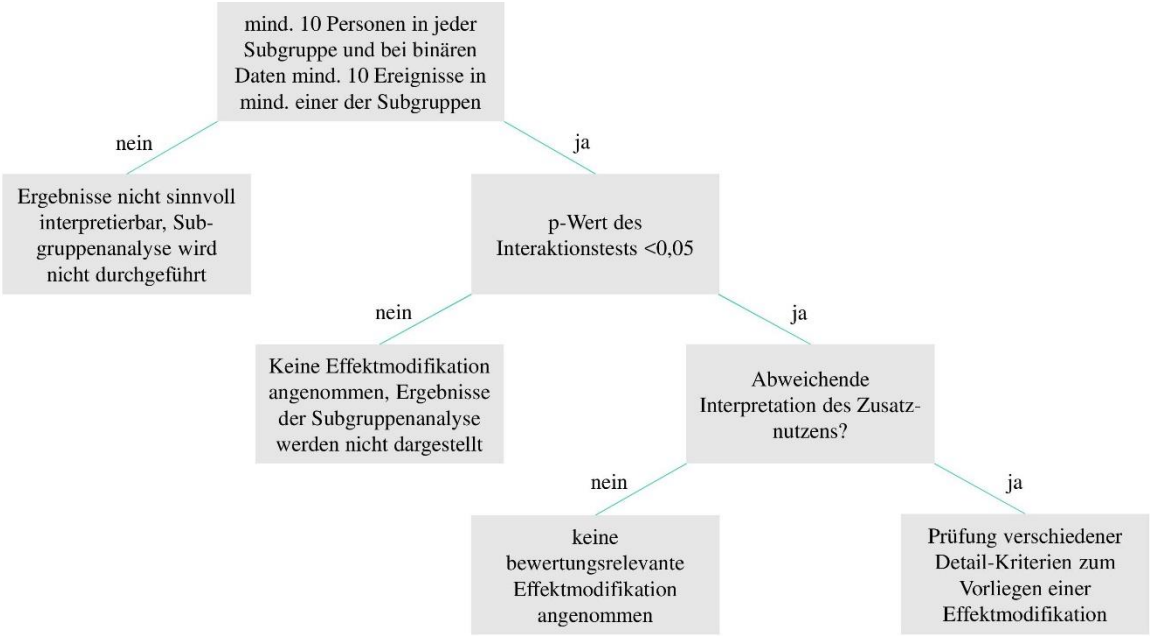

Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen [Eigene Darstellung]

Vor Durchführung des Interaktionstests wird geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patienten in den Subgruppen eingeschlossen war und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten waren, um das Ergebnis der Subgruppenanalysen sinnvoll interpretieren zu können. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.0 wird ein Interaktionstest folglich nur dann durchgeführt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind (8) – 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

	Pembrolizumab + Chemotherapie[a]		**Placebo + Chemotherapie[a]**	
	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis[b]	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis[b]
Kategorie 1	N_1	n_1	N_2	n_2
Kategorie 2	N_3	n_3	N_4	n_4

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

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

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

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für alle relevanten Endpunkte tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Für Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0{,}05$) wird davon ausgegangen, dass kein unterschiedlicher Effekt in den Subgruppen vorliegt. Aus diesem Grund ist ausschließlich das Ergebnis der nutzenbewertungsrelevanten Population (PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung) 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 nutzenbewertungsrelevanten Population 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 die 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 (71, 72):

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?

- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?
- Liegen zur möglichen Effektmodifikation bereits ähnliche Ergebnisse aus anderen Studien vor?

Analysierte Subgruppen

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

- Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)
- Krankheitsschwere (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-Leistungsstatus 0 vs. 1)
- Region (Europa/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)

dargestellt, welche für die Studie KEYNOTE 355 gemäß Protokoll präspezifiziert sind. Da in der Studie KEYNOTE 355 keine männlichen Patienten berücksichtigt wurden, wird auf die Auswertung der Subgruppe Geschlecht verzichtet.

Für alle patientenrelevanten Endpunkte und alle relevanten SOC/PT werden zusätzlich folgende Subgruppen von besonderem Interesse dargestellt, die für die Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben präspezifiziert waren:

- Chemotherapie (Interaktives Voice Response System, IVRS) (nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel)
- Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (IVRS) (ja vs. nein)
- Krankheitsfreies Intervall (metastasiert, de novo vs. < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate)
- Anzahl der Metastasen (< 3 vs. ≥ 3)

Für den primären Endpunkt Gesamtüberleben werden zudem folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Ethnie (Hispanisch oder Latino vs. Nicht Hispanisch oder Latino)
- Vorherige (neo)adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein)
- Vorherige (neo)adjuvante Taxan-Behandlung (ja vs. nein)
- Vorherige (neo)adjuvante Platin-Behandlung (ja vs. nein)
- Menopausalstatus (Prämenopause vs. Postmenopause)

- Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Status (Immunhistochemie (IHC): 0-1+ vs. IHC: 2+)
- Viszerale Erkrankung (ja vs. nein)
- Laktatdehydrogenase (LDH) zu Studienbeginn (< 2,0 x Upper Limit of Normal [ULN] vs. ≥ 2,0 x ULN)

Weitere präspezifizierte Subgruppenanalysen nach PD-L1 Status (verschiedene Schwellenwerte) beziehen sich auf die in die Studie KEYNOTE 355 eingeschlossene gesamte Studienpopulation und sind bei der alleinigen Betrachtung der nutzenbewertungsrelevanten Subpopulation nicht sinnvoll, weswegen hierauf verzichtet wird.

Für die in Anhang 4-G ergänzend dargestellte Studienpopulation mit CPS ≥ 10 werden anstelle der Subgruppe Chemotherapie (IVRS) (nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel) folgende beiden Subgruppen dargestellt:

- Chemotherapie (IVRS) (nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel vs. Gemcitabin/Carboplatin)
- Chemotherapie (IVRS) (Taxane vs. Gemcitabin/Carboplatin)

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[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

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

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

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

[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da eine geeignete Studie für einen direkten Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der 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 355 (NCT02819518)	ja	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: 5 Jahre, 6 Monate <u>Datenschnitte:</u> 1. Datenschnitt: 18. Oktober 2018 (Interims-analyse 1) 2. Datenschnitt: 11. Dezember 2019 (Interims-analyse 2) 3. Datenschnitt: 15. Juni 2020 (Interims-analyse 3) 4. Datenschnitt: 15. Juni 2021 (Finaler Datenschnitt)	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i.v. an Tag 1 alle 21 Tage + Chemotherapie (Paclitaxel 90 mg/m^2 i.v. an Tag 1, 8 und 15 alle 28 Tage, nab-Paclitaxel 100 mg/m^2 i.v. an Tag 1, 8, und 15 alle 28 Tage oder Gemcitabin/Carboplatin 1.000 mg/m^2 i.v. bzw. AUC 2 an Tag 1 und 8 alle 21 Tage) <u>Kontrollarm:</u> Placebo i.v. an Tag 1 alle 21 Tage + Chemotherapie (Paclitaxel 90 mg/m^2 i.v. an Tag 1, 8 und 15 alle 28 Tage, nab-Paclitaxel 100 mg/m^2 i.v. an Tag 1, 8, und 15 alle 28 Tage oder Gemcitabin/Carboplatin 1.000 mg/m^2 i.v. bzw. AUC 2 an Tag 1 und 8 alle 21 Tage)

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer[a] ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
KEYLYNK 009 (NCT04191135)	nein	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: 6 Jahre, 1 Monat	Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i.v. an Tag 1 alle 21 Tage + Olaparib 300 mg BID oral Kontrollarm: Pembrolizumab 200 mg i.v. an Tag 1 alle 21 Tage + Carboplatin AUC 2 i.v. an Tag 1 und 8 alle 21 Tage + Gemcitabin 1.000 mg/m^2 i.v. an Tag 1 und 8 alle 21 Tage
3475-321 (NCT02755272)	nein	ja[b]	laufend	Geschätzte Studiendauer: 5 Jahre, 5 Monate	Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i.v. an Tag 1 alle 21 Tage + Carboplatin AUC 2 i.v. an Tag 1 und 8 alle 21 Tage + Gemcitabin 800 mg/m^2 i.v. an Tag 1 und 8 alle 21 Tage Kontrollarm: Carboplatin AUC 2 i.v. an Tag 1 und 8 alle 21 Tage + Gemcitabin 800 mg/m^2 i.v. an Tag 1 und 8 alle 21 Tage
3475-A89 (NCT04468061)	nein	ja[b]	laufend	Geschätzte Studiendauer: 3 Jahre	Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i.v. an Tag 1 alle 21 Tage + Sacituzumab Govitecan 10 mg/kg

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer[a] ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
					i.v. an Tag 1 und 8 alle 21 Tage <u>Kontrollarm:</u> Sacituzumab Govitecan 10 mg/kg i.v. an Tag 1 und 8 alle 21 Tage
NCT03095352	nein	ja[b]	laufend	Geschätzte Studiendauer: 5 Jahre, 1 Monat	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i.v. an Tag 1 alle 21 Tage + Carboplatin AUC 5 i.v. an Tag 1 alle 21 Tage Nach mind. 6 Zyklen Fortsetzung mit Pembrolizumab 200 mg i.v. an Tag 1 alle 21 Tage als Monotherapie <u>Kontrollarm:</u> Carboplatin AUC 5 i.v. an Tag 1 alle 21 Tage Bei Krankheits-progression: Pembrolizumab 200 mg i.v. an Tag 1 alle 21 Tage

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

b: finanzieller Sponsor oder anderweitige Kollaboration

AUC: Area Under the Curve; BID: zweimal täglich; i.v.: intravenös; m^2: Quadratmeter; 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 23.09.2021.

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**
KEYLYNK 009	Falsche Prüfintervention (Nicht E2)
3475-321	Falsche Vergleichsintervention (Nicht E3)
3475-A89	Falsche Patientenpopulation (Nicht E1)
NCT03095352	Falsche Vergleichsintervention (Nicht E3)
E1: Patientenpopulation; E2: Prüfintervention; E3: Vergleichsintervention	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 21. September 2021 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ergab insgesamt 586 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 102) wurden die verbleibenden 484 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnit 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 483 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbliebene Publikation erfüllte die Einschlusskriterien (Tabelle 4-3) und wurde im Volltext gesichtet. Die bibliografische Literaturrecherche ergab für das zu bewertende Arzneimittel somit einen relevanten Treffer

(siehe Abbildung 2). Dabei handelt es sich um eine Publikation zur Studie KEYNOTE 355 (73).

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

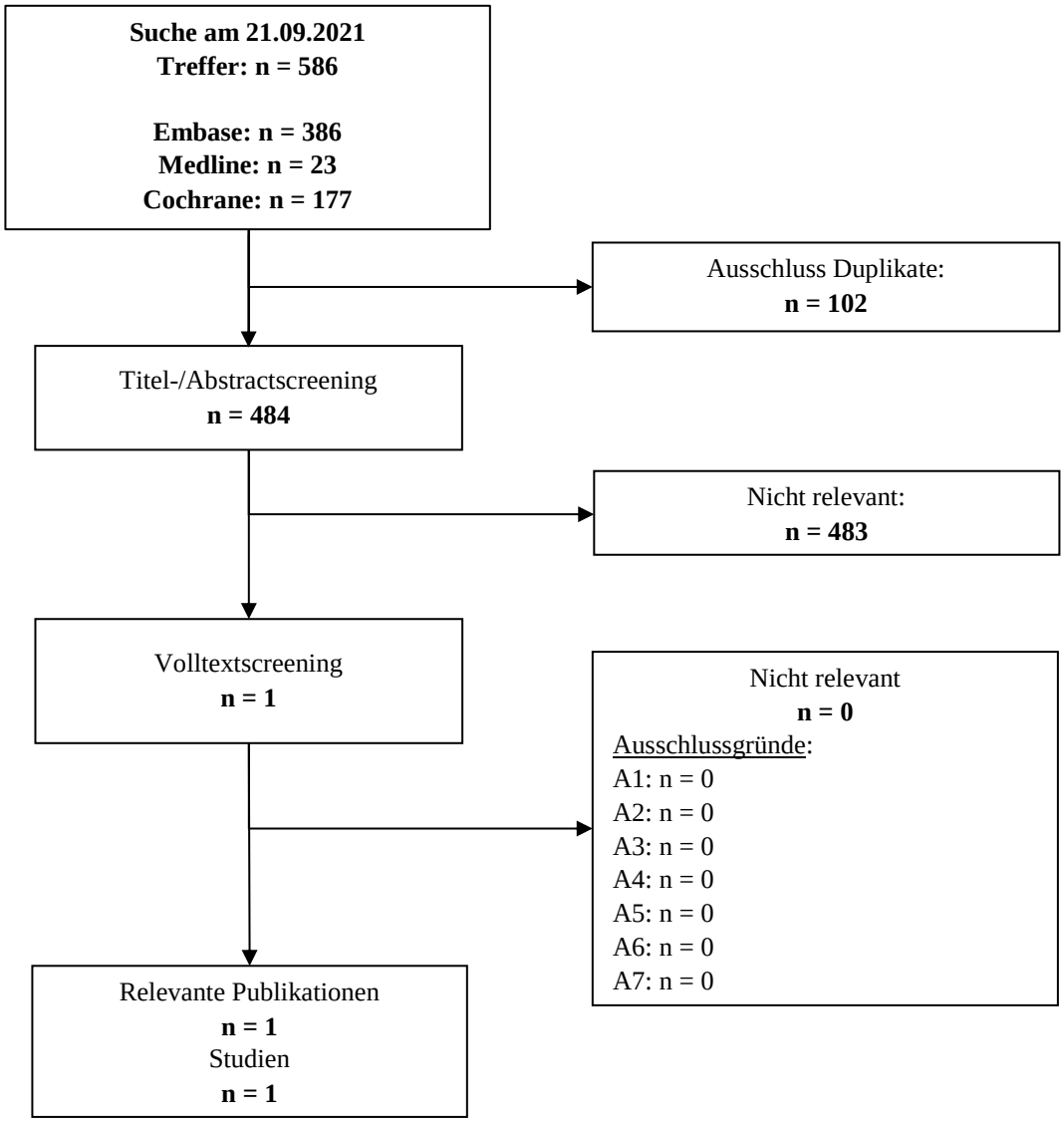

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in

welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) 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-D.

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

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

Die Suche erfolgte am 21. 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) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde eine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-9). Über das Suchportal der EMA oder der AMIce-Datenbank konnten bei der Suche am 23. September 2021 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation, oder den Studienbericht identifiziert werden.

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind in Anhang 4-B1 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind in 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 355	ClinicalTrials.gov: NCT02819518 (74) EU-CTR: EudraCT 2016-001432-35 (75) ICTRP: NCT02819518 (76) 2016-001432-35-DE (77)	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. EU-CTR: EU Clinical Trials Register; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; NCT: National Clinical Trial				

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 21. 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 355 erfolgte am 21. September 2021 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- KEYNOTE 355
- 3475-355
- MK-3475-355
- NCT02819518 (NCT-Nummer)
- 2016-001432-35 (EudraCT-Nummer)

Die identifizierten Bewertungsverfahren mit den Verfahrensnummern

- 2017-09-15-D-311
- 2018-10-15-D-396
- 2019-01-01-D-424
- 2019-04-01-D-446
- 2019-10-01-D-470
- 2019-12-01-D-501
- 2019-12-01-D-502

- 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 bewertungsrelevante Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie KEYNOTE 355 (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 / Studienergebnis datenbanken 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 21. September 2021.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-11: 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)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
KEYNOTE 355	ja	ja	nein	ja (78, 79)	ja (74-77)	ja (73)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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 355	Randomisiert, placebo-kontrolliert, Phase III, doppelblind, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC, die keine vorherige Chemotherapie erhalten haben[a]	Studienpopulation: Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c] = 566) Placebo + Chemotherapie[b] (N[c] = 281) Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10: Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[d] = 220) Placebo + Chemotherapie[b] (N[d] = 103) Nutzenbewertungs-relevante Population[e]: Pembrolizumab + Chemotherapie[f] (N[g] = 96) Placebo + Chemotherapie[f] (N[g] = 47)	Studiendauer: Screening: Bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung: Bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität[h]. Nachbeobachtung[i] 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen Datenschnitte[j]: Interimsanalyse 1: 15. Oktober 2018 Interimsanalyse 2: 11. Dezember 2019	251 Studienzentren in 29 Ländern: Argentinien (7) Australien (5) Belgien (4) Brasilien (10) Chile (6) Dänemark (6) Deutschland (13) Frankreich (7) Großbritannien (10) Hong Kong (3) Irland (3) Italien (6) Japan (26) Kanada (5) Kolumbien (5) Malaysia (2) Mexiko (5) Neuseeland (1) Niederlanden (3) Polen (9) Russland (7)	Primäre Endpunkte: Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben Sekundäre Endpunkte: Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens, Nebenwirkungen, Krankheits-symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23) und Gesundheits-bezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23) Explorative Endpunkte: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Interimsanalyse 3: 15. Juni 2020 Finaler Datenschnitt: 15. Juni 2021	Spanien (6) Südkorea (5) Taiwan (6) Tschechien (6) Türkei (10) Ukraine (17) Ungarn (9) USA (49) <u>Studienperiode:</u> 01. August 2016 – noch laufend	

a: Die Studie KEYNOTE 355 umfasste alle Patienten, unabhängig der PD-L1-Expression.

b: Chemotherapie: Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin

c: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat, Studienpopulation

d: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat, Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

e: Die nutzenbewertungsrelevante Population umfasst Patienten mit folgenden Kriterien: PD-L1-exprimierender Tumor (CPS ≥ 10) UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung.

f: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

g: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat, Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung

h: Weitere Gründe für das Ende einer Behandlung: Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten, Noncompliance der Studienteilnehmer, Schwangerschaft, Administrative Gründe oder Abschluss einer 24-monatigen Therapie mit Pembrolizumab.

i: Die Patienten, die ein komplettes Ansprechen gemäß RECIST 1.1 nach mindestens 8 Behandlungszyklen mit Pembrolizumab erreicht haben und mindestens 2 weitere Behandlungszyklen mit Pembrolizumab nach komplettem Ansprechen erhalten haben, durften die Behandlung unterbrechen. Im Falle eines späteren bestätigten Fortschreitens der Krebserkrankung konnte die Behandlung für bis zu 17 weitere Zyklen fortgesetzt werden („second course phase“). Darüber hinaus durften Patienten mit einer stabilen Erkrankung,

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
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						
j: Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird für die vorliegende Nutzenbewertung der finale Datenschnitt zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Da die Zulassung auf Basis der Daten der Interimsanalyse 2 beantragt wurde, werden diese Ergebnisse ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. Eine detaillierte Übersicht zu den Datenschnitten bietet Tabelle 4-20.						
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; N: Anzahl der Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs; USA: United States of America; VAS: Visuelle Analogskala						

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

Studie	**Pembrolizumab + Chemotherapie[a]**	**Placebo + Chemotherapie[a]**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
KEYNOTE 355	Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i.v. Infusion an Tag 1 alle 21 Tage für 24 Monate oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-12) + Paclitaxel 90 mg/m² i.v. Infusion an Tag 1, 8 und 15 alle 28 Tage *oder* nab-Paclitaxel 100 mg/m² i.v. Infusion Tag 1, 8 und 15 alle 28 Tage *oder* Gemcitabin/Carboplatin[b] 1.000 mg/m² i.v. Infusion bzw. AUC 2 an Tag 1 und Tag 8 alle 21 Tage	Placebo i.v. Infusion an Tag 1 alle 21 Tage + Paclitaxel 90 mg/m² i.v. Infusion an Tag 1, 8 und 15 alle 28 Tage *oder* nab-Paclitaxel 100 mg/m² i.v. Infusion an Tag 1, 8 und 15 alle 28 Tage *oder* Gemcitabin/Carboplatin[b] 1.000 mg/m² i.v. Infusion bzw. AUC 2 an Tag 1 und Tag 8 alle 21 Tage	<u>Erlaubte Begleittherapien:</u> Die für das Wohlergehen der Patienten notwendig sind. <u>Nicht erlaubte Begleittherapien</u> während der Screening- und Behandlungsphase sowie der Nachbehandlungsphase (="second course phase"): • Antineoplastische systemische Chemotherapien oder biologische Therapien • Chemotherapien oder Immuntherapien, die nicht im Protokoll vordefiniert wurden • Andere klinische Prüfmedikationen als Pembrolizumab • Strahlentherapie (Strahlentherapie ist in den zwei Wochen vor der Randomisierung verboten; symptomatischen Behandlung von solitären Läsionen oder am Gehirn waren nach Rücksprache mit dem Sponsor erlaubt) • Pflanzliche Ergänzungen • Lebendimpfstoffe innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation und während der Studienbehandlung • Glukokortikoide für andere Zwecke als die im Protokoll vordefinierten

Studie	**Pembrolizumab + Chemotherapie[a]**	**Placebo + Chemotherapie[a]**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
			• Jegliche Therapie, die in der Kombination mit Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Gemcitabin und Carboplatin verboten sind (entsprechend dem jeweiligen Produktlabel)
a: Chemotherapie: Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin b: In der Studie KEYNOTE 355 standen drei Chemotherapien zur Auswahl. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden jedoch nur die Patienten berücksichtigt, die vor Randomisierung einer Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel oder nab-Paclitaxel) zugeordnet wurden. Die Chemotherapie Gemcitabin/Carboplatin ist daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. AUC: Area under the Curve; i.v. intravenös; m^2: Quadratmeter; mg: Milligramm			

Patientencharakteristika

Charakterisierung der Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	**Studie: KEYNOTE 355[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 220	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 103
Geschlecht, n (%)		
Männlich	0 (0,0)	0 (0,0)
Weiblich	220 (100,0)	103 (100,0)
Alter (Jahre), n(%)		
<65	178 (80,9)	79 (76,7)
≥65	42 (19,1)	24 (23,3)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	52,5 (12,5)	53,3 (13,2)
Median (Q1; Q3)	52,0 (44,0; 62,0)	55,0 (43,0; 63,0)
Min, Max	25,0; 83,0	22,0; 77,0
Abstammung, n (%)		
eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas	2 (0,9)	0 (0,0)
Asiaten	44 (20,0)	20 (19,4)
Schwarz oder Afroamerikaner	9 (4,1)	6 (5,8)
Weiß	153 (69,5)	70 (68,0)
Mehrere	6 (2,7)	3 (2,9)
Fehlend	6 (2,7)	4 (3,9)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder Latino	37 (16,8)	21 (20,4)
Nicht Hispanisch oder Latino	174 (79,1)	76 (73,8)
Nicht berichtet	6 (2,7)	4 (3,9)
Unbekannt	2 (0,9)	2 (1,9)
Fehlend	1 (0,5)	0 (0,0)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 220	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 103
Region, n(%)		
Asien	38 (17,3)	18 (17,5)
Europa	108 (49,1)	52 (50,5)
Australien	5 (2,3)	2 (1,9)
Nordamerika	33 (15,0)	12 (11,7)
Rest der Welt	36 (16,4)	19 (18,4)
Chemotherapie (IVRS), n (%)		
Nab-Paclitaxel	63 (28,6)	36 (35,0)
Paclitaxel	33 (15,0)	11 (10,7)
Gemcitabin/Carboplatin	124 (56,4)	56 (54,4)
Chemotherapie (tatsächlich erhalten), n (%)		
Nab-Paclitaxel	61 (27,7)	36 (35,0)
Paclitaxel	33 (15,0)	11 (10,7)
Gemcitabin/Carboplatin	125 (56,8)	56 (54,4)
Fehlend	1 (0,5)	0 (0,0)
Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im neoadjuvanten oder adjuvanten Setting (IVRS), n (%)		
Ja	46 (20,9)	19 (18,4)
Nein	174 (79,1)	84 (81,6)
Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im neoadjuvanten oder adjuvanten Setting (tatsächlich erhalten), n (%)		
Ja	44 (20,0)	17 (16,5)
Nein	175 (79,5)	86 (83,5)
Fehlend	1 (0,5)	0 (0,0)
Krankheitsstatus, n (%)		
metastasiert, de novo	69 (31,4)	35 (34,0)
metastasiert, Rezidiv	143 (65,0)	62 (60,2)
lokal rezidiviert, inoperabel	7 (3,2)	6 (5,8)
Fehlend	1 (0,5)	0 (0,0)
ECOG-Leistungsstatus, n(%)		
0	134 (60,9)	62 (60,2)
1	86 (39,1)	41 (39,8)
HER2 Status, n (%)		
IHC: 0-1+	153 (69,5)	80 (77,7)
IHC: 2+	67 (30,5)	23 (22,3)
Hirnmetastasen in der Vorgeschichte, n (%)		
Ja	5 (2,3)	6 (5,8)
Nein	215 (97,7)	97 (94,2)
Menopausalstatus, n (%)		
Prämenopause	74 (33,6)	34 (33,0)
Postmenopause	146 (66,4)	69 (67,0)
Krankheitsfreies Intervall, n (%)		
metastasiert, de novo	69 (31,4)	35 (34,0)
<12 Monaten	48 (21,8)	17 (16,5)
≥ 12 Monaten	102 (46,4)	51 (49,5)
Fehlend	1 (0,5)	0 (0,0)
Lactatdehydrogenase zu Studienbeginn, n (%)		
normal	115 (52,3)	51 (49,5)
> ULN und < 2,0 x ULN	75 (34,1)	35 (34,0)
≥ 2,0 x ULN	25 (11,4)	12 (11,7)
Fehlend	5 (2,3)	5 (4,9)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 220	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 103
Summe der Größe der Zielläsion zu Studienbeginn (zentrale Auswertung) (mm)		
Patienten, für die Daten vorliegen	200	99
Mittelwert (SD)	68,7 (47,5)	72,1 (51,2)
Median (Q1; Q3)	56,0 (36,0; 87,5)	59,0 (35,0; 87,0)
Min, Max	11,0; 290,0	15,0; 271,0
Summe der Größe der Zielläsion zu Studienbeginn (Auswertung durch Studienarzt) (mm)		
Patienten, für die Daten vorliegen	217	103
Mittelwert (SD)	77,3 (59,9)	78,1 (47,8)
Median (Q1; Q3)	60,0 (34,0; 106,0)	66,0 (41,0; 111,0)
Min, Max	10,0; 352,0	10,0; 237,1

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit PD-L1 CPS ≥ 10
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; IHC: Immunhistochemie; IVRS: Interactive Voice Response System; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; ULN: Upper Limit of Normal

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 (Prognostische Faktoren zu Studienbeginn) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 220	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 103
Anzahl der Metastasen, n(%)		
0	7 (3,2)	6 (5,8)
1	39 (17,7)	21 (20,4)
2	76 (34,5)	35 (34,0)
≥3	97 (44,1)	41 (39,8)
Fehlend	1 (0,5)	0(0,0)
Lokalisation der Metastasen[d], n(%)		
Patienten mit metastasierender Erkrankung	212 (96,4)	97 (94,2)
Knochen	53 (24,1)	22 (21,4)
Gehirn	5 (2,3)	6 (5,8)
Brust	17 (7,7)	7 (6,8)
Brustwand	56 (25,5)	15 (14,6)
Leber	62 (28,2)	32 (31,1)
Lunge	120 (54,5)	55 (53,4)
Lymphknoten	169 (76,8)	79 (76,7)
Andere Metastasen	46 (20,9)	17 (16,5)
Viszerale Erkrankung, n(%)		
Nur nicht-viszerale Erkrankungen	13 (5,9)	9 (8,7)
ohne Hirnmetastasen	13 (5,9)	9 (8,7)
Jede viszerale Erkrankung	206 (93,6)	94 (91,3)
mit Hirnmetastasen	5 (2,3)	6 (5,8)
ohne Hirnmetastasen	201 (91,4)	88 (85,4)
Fehlend	1 (0,5)	0(0,0)
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie, n (%)		
Ja	131 (59,5)	62 (60,2)
Taxane	107 (48,6)	50 (48,5)
Platinhaltig	13 (5,9)	6 (5,8)
Anthrazykline	115 (52,3)	50 (48,5)
Andere	118 (53,6)	55 (53,4)
Nein	89 (40,5)	41 (39,8)

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 220	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 103
b: Chemotherapie: Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 d: Brust, Brustwand und Lymphknoten umfassen auch lokal rezidivierende Läsionen CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1		

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 (Therapieabbrecher, Studienabbrechern) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]** **n (%)**	**Placebo + Chemotherapie[b]** **n (%)**
Patienten in der Population[c]	220	103
Status der Studie		
Abgebrochen	160 (72,7)	84 (81,6)
Status der Studienmedikation in der Studie		
Begonnen[d] Abgebrochen	219 189 (86,3)	103 95 (92,2)
a: Datenschnitt: 15. Juni 2021 b: Chemotherapie: Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 d: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1		

Charakterisierung der nutzenbewertungsrelevanten Population

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

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 96	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 47
Geschlecht, n (%)		
Männlich Weiblich	0 (0,0) 96 (100,0)	0 (0,0) 47 (100,0)
Alter (Jahre), n(%)		
<65 ≥65	75 (78,1) 21 (21,9)	35 (74,5) 12 (25,5)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	54,3 (12,0) 55,0 (47,0; 63,5) 25,0; 83,0	56,2 (12,0) 58,0 (45,0; 66,0) 30,0; 77,0
Abstammung, n (%)		
eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas Asiaten Schwarz oder Afroamerikaner Weiß Mehrere Fehlend	2 (2,1) 14 (14,6) 5 (5,2) 70 (72,9) 2 (2,1) 3 (3,1)	0 (0,0) 11 (23,4) 4 (8,5) 30 (63,8) 1 (2,1) 1 (2,1)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 96	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 47
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder Latino	14 (14,6)	11 (23,4)
Nicht Hispanisch oder Latino	79 (82,3)	34 (72,3)
Nicht berichtet	1 (1,0)	1 (2,1)
Unbekannt	1 (1,0)	1 (2,1)
Fehlend	1 (1,0)	0 (0,0)
Region, n(%)		
Asien	13 (13,5)	9 (19,1)
Europa	56 (58,3)	20 (42,6)
Australien	0 (0,0)	1 (2,1)
Nordamerika	13 (13,5)	6 (12,8)
Rest der Welt	14 (14,6)	11 (23,4)
Chemotherapie (IVRS), n (%)		
Nab-Paclitaxel	63 (65,6)	36 (76,6)
Paclitaxel	33 (34,4)	11 (23,4)
Gemcitabin/Carboplatin	0 (0,0)	0 (0,0)
Chemotherapie (tatsächlich erhalten), n (%)		
Nab-Paclitaxel	61 (63,5)	36 (76,6)
Paclitaxel	33 (34,4)	11 (23,4)
Gemcitabin/Carboplatin	1 (1,0)	0 (0,0)
Fehlend	1 (1,0)	0 (0,0)
Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im neoadjuvanten oder adjuvanten Setting (IVRS), n (%)		
Ja	29 (30,2)	11 (23,4)
Nein	67 (69,8)	36 (76,6)
Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im neoadjuvanten oder adjuvanten Setting (tatsächlich erhalten), n (%)		
Ja	38 (39,6)	15 (31,9)
Nein	57 (59,4)	32 (68,1)
Fehlend	1 (1,0)	0 (0,0)
Krankheitsstatus, n (%)		
metastasiert, de novo	36 (37,5)	23 (48,9)
metastasiert, Rezidiv	57 (59,4)	21 (44,7)
lokal rezidiviert, inoperabel	2 (2,1)	3 (6,4)
Fehlend	1 (1,0)	0 (0,0)
ECOG-Leistungsstatus, n(%)		
0	61 (63,5)	29 (61,7)
1	35 (36,5)	18 (38,3)
HER2 Status, n (%)		
IHC: 0-1+	65 (67,7)	36 (76,6)
IHC: 2+	31 (32,3)	11 (23,4)
Hirnmetastasen in der Vorgeschichte, n (%)		
Ja	2 (2,1)	3 (6,4)
Nein	94 (97,9)	44 (93,6)
Menopausalstatus, n (%)		
Prämenopause	26 (27,1)	13 (27,7)
Postmenopause	70 (72,9)	34 (72,3)
Krankheitsfreies Intervall, n (%)		
metastasiert, de novo	36 (37,5)	23 (48,9)
< 12 Monaten	7 (7,3)	5 (10,6)
≥ 12 Monaten	52 (54,2)	19 (40,4)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 96	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 47
Fehlend	1 (1,0)	0 (0,0)
Laktatdehydrogenase zu Studienbeginn, n (%)		
normal	48 (50,0)	20 (42,6)
> ULN und < 2,0 x ULN	37 (38,5)	18 (38,3)
≥ 2,0 x ULN	9 (9,4)	5 (10,6)
Fehlend	2 (2,1)	4 (8,5)
Summe der Größe der Zielläsion zu Studienbeginn (zentrale Auswertung) (mm)		
Patienten, für die Daten vorliegen	88	45
Mittelwert (SD)	72,8 (49,6)	76,6 (57,0)
Median (Q1; Q3)	57,5 (38,0; 89,0)	61,0 (37,0; 94,0)
Min, Max	15,0; 290,0	18,0; 271,0
Summe der Größe der Zielläsion zu Studienbeginn (Auswertung durch Studienarzt) (mm)		
Patienten, für die Daten vorliegen	94	47
Mittelwert (SD)	77,6 (60,7)	78,8 (49,2)
Median (Q1; Q3)	59,8 (36,0; 103,0)	66,0 (41,0; 111,0)
Min, Max	12,0; 317,0	10,0; 237,1

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Intention-To-Treat Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; IHC: Immunhistochemie; IVRS: Interactive Voice Response System; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; ULN: Upper Limit of Normal

Tabelle 4-18: Charakterisierung der nutzenbewertungsrelevanten Population (Prognostische Faktoren zu Studienbeginn) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 96	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 47
Anzahl der Metastasen, n (%)		
0	2 (2,1)	3 (6,4)
1	21 (21,9)	9 (19,1)
2	33 (34,4)	17 (36,2)
≥ 3	39 (40,6)	18 (38,3)
Fehlend	1 (1,0)	0(0,0)
Lokalisation der Metastasen[d], n (%)		
Patienten mit metastasierender Erkrankung	93 (96,9)	44 (93,6)
Knochen	20 (20,8)	11 (23,4)
Gehirn	2 (2,1)	3 (6,4)
Brust	6 (6,3)	3 (6,4)
Brustwand	28 (29,2)	4 (8,5)
Leber	30 (31,3)	15 (31,9)
Lunge	52 (54,2)	26 (55,3)
Lymphknoten	73 (76,0)	36 (76,6)
Andere Metastasen	18 (18,8)	6 (12,8)
Viszerale Erkrankung, n (%)		
Nur nicht-viszerale Erkrankungen	6 (6,3)	5 (10,6)
ohne Hirnmetastasen	6 (6,3)	5 (10,6)
Jede viszerale Erkrankung	89 (92,7)	42 (89,4)
mit Hirnmetastasen	2 (2,1)	3 (6,4)
ohne Hirnmetastasen	87 (90,6)	39 (83,0)
Fehlend	1 (1,0)	0(0,0)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 96	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 47
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie, n (%)		
Ja	47 (49,0)	21 (44,7)
Taxane	38 (39,6)	15 (31,9)
Platinhaltig	7 (7,3)	4 (8,5)
Anthrazykline	44 (45,8)	19 (40,4)
Andere	44 (45,8)	19 (40,4)
Nein	49 (51,0)	26 (55,3)

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Intention-To-Treat Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
d: Brust, Brustwand und Lymphknoten umfassen auch lokal rezidivierende Läsionen
CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Tabelle 4-19: Charakterisierung der nutzenbewertungsrelevanten Population (Therapieabbrecher, Studienabbrechern) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] n (%)**	**Placebo + Chemotherapie[b] n (%)**
Patienten in der Population[c]	96	47
Status der Studie		
Abgebrochen	66 (68,8)	39 (83,0)
Status der Studienmedikation in der Studie		
Begonnen[d]	95	47
Abgebrochen	83 (87,4)	43 (91,5)

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Intention-To-Treat Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
d: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated-Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
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.

Studiendesign

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Studie KEYNOTE 355 identifiziert.

Bei der Studie KEYNOTE 355 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin) gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin) bei erwachsenen Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC in der Erstlinie.

Die Patienten wurden in einem Verhältnis 2:1 in einen der zwei Studienarme randomisiert:

- Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin)
- Placebo in Kombination mi Chemotherapie (Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin)

Die Randomisierung erfolgte für die Gesamtpopulation stratifiziert nach Chemotherapie (Taxane vs. Gemcitabin/Carboplatin), PD-L1 CPS-Status (≥ 1 vs. < 1) und Vortherapie mit derselben Chemotherapie-Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (ja vs. nein) in die zwei Studienarme.

Primäre Ziele der Studie waren, im Rahmen von Untersuchungen herauszufinden, ob Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Chemotherapie zum einen das Progressionsfreie Überleben per RECIST 1.1 durch einen Blinded Independent Central Review (BICR) und zum anderen das Gesamtüberleben verlängert.

Nutzenbewertungsrelevante Population mit PD-L1 CPS ≥ 10

Die Studie KEYNOTE 355 umfasst alle Patienten, unabhängig der PD-L1-Expression. Gemäß Zulassung wird die Studienpopulation auf Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) eingeschränkt. Darüber hinaus werden für die folgende Nutzenbewertung nur die Patienten herangezogen, die vor Randomisierung einer Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel oder nab-Paclitaxel) zugewiesen wurden. Die genauen Erläuterungen zur „Operationalisierung der zVT“ sind in Abschnitt 3.1.2 in Modul 3 B beschrieben.

Die nutzenbewertungsrelevante Population, mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung, bildet für die vorliegende Nutzenbewertung die primäre Population und die Grundlage für die Ableitung des Zusatznutzens basierend auf den statistischen Analysen. Die Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 wird ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer

Die Studie umfasst eine Screeningphase (bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn) und eine Behandlungsphase von bis zu 24 Monaten (35 Zyklen).

Die mediane Behandlungsdauer betrug 9,4 Monate im Interventionsarm und 4,4 Monate im Kontrollarm. Die Nachbeobachtungszeit betrug 29,7 Monate im Interventionsarm und 16,1 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben betrug 28,4 Monate im Interventionsarm und 16,1 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität betrug 9,7 Monate im Interventionsarm und 5,9 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt betrug 10,4 Monate im Interventionsarm und 5,3 Monate im Kontrollarm. Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse betrug 12,0 Monate im Interventionsarm und 6,9 Monate im Kontrollarm.

Die Nachbeobachtung der Patienten erfolgt 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen bzw. 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Datenschnitte

Für die KEYNOTE 355 liegen zum Zeitpunkt der Einreichung vier Datenschnitte vor:

Erster Datenschnitt vom 18. Oktober 2018 (Interimsanalyse 1 – präspezifiziert)

Die erste Interimsanalyse wurde am 18. Oktober 2018 durchgeführt und ist präspezifiziert. Primäres Ziel der Interimsanalyse war die finale Auswertung des Endpunkts Objektive Ansprechrate sowie die Durchführung einer Zwischenauswertung der primären Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben. Die erste Interimsanalyse war ca. 9 Monate nach Randomisierung der ersten 640 Patienten geplant.

Für den ersten Datenschnitt wurde kein Studienbericht erstellt.

Zweiter Datenschnitt vom 11. Dezember 2019 (Interimsanalyse 2 – präspezifiziert)

Die zweite Interimsanalyse wurde am 11. Dezember 2019 durchgeführt und ist präspezifiziert. Primäres Ziel der Interimsanalyse war die finale Auswertung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben sowie die Durchführung einer Zwischenauswertung des primären Endpunkts Gesamtüberleben.

Die Interimsanalyse war geplant, nachdem ca. 185 Ereignisse im Endpunkt Gesamtüberleben bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) beobachtet werden. Es wurde erwartet, dass bis dahin ca. 523 Ereignisse im Endpunkt Gesamtüberleben bei allen Patienten und ca. 375 Ereignisse im Endpunkt Gesamtüberleben bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) beobachtet werden. Die Interimsanalyse konnte sich um bis zu vier Monate verzögern, wenn die geplante Anzahl an Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben bei allen Patienten und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) nicht erreicht werden

konnte. Unter diesen Annahmen war der zweite Datenschnitt ca. 22 Monate nach Randomisierung des letzten Patienten geplant.

Durchgeführt wurde der zweite Datenschnitt ca. 18 Monate nachdem der letzte Patient randomisiert wurde.

Dritter Datenschnitt vom 15. Juni 2020 (Interimsanalyse 3 – präspezifiziert)

Die dritte Interimsanalyse wurde am 15. Juni 2020 durchgeführt und ist präspezifiziert. Primäres Ziel der Interimsanalyse war die Zwischenauswertung des primären Endpunkts Gesamtüberleben.

Die Interimsanalyse war geplant nach ca. 210 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10). Es wird erwartet, dass bis dahin ca. 589 Ereignisse im Endpunkt Gesamtüberleben bei allen Patienten und ca. 424 Ereignisse im Endpunkt Gesamtüberleben bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) beobachtet werden. Die Interimsanalyse konnte sich um bis zu vier Monate verzögern, wenn die geplante Anzahl an Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben bei allen Patienten und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) nicht erreicht werden konnte. Unter diesen Annahmen war der dritte Datenschnitt ca. 30 Monate nach Randomisierung des letzten Patienten geplant.

Für den dritten Datenschnitt wurde kein Studienbericht erstellt.

Finaler Datenschnitt vom 15. Juli 2021 (Finale Analyse – präspezifiziert)

Die finale Analyse wurde am 15. Juli 2021 durchgeführt und ist präspezifiziert. Die Analyse ist ereignisgetrieben und war geplant nach ca. 664 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben bei allen Patienten, ca. 482 Ereignissen bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) und ca. 240 Ereignissen bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10). Unter diesen Annahmen war der finale Datenschnitt ca. 43 Monate nach Randomisierung des letzten Patienten geplant. Sollten nach 43 Monaten noch nicht die geplante Anzahl an Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben erreicht worden sein, kann die finale Analyse unabhängig zu diesem Zeitpunkt durchgeführt werden.

Durchgeführt wurde der finale Datenschnitt nach ca. 239 Ereignissen im primären Endpunkt Gesamtüberleben bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) und ca. 36 Monate nachdem der letzte Patient randomisiert wurde.

Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird für die vorliegende Nutzenbewertung der finale Datenschnitt zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Da die Zulassung auf Basis der Daten der Interimsanalyse 2 beantragt wurde, werden diese Ergebnisse ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

Eine detaillierte Übersicht zu den Datenschnitten bietet Tabelle 4-20.

Tabelle 4-20 Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 355

Datenschnitt	**Zeitpunkt des Datenschnitts**	**Endpunkte/ Endpunktkategorien**	**Relevanz für Zusatznutzenableitung**
Erster Datenschnitt: Interimsanalyse 1[a] (präspezifiziert)	18. Oktober 2018	Es liegen keine Daten vor	Es liegen keine Daten vor
Zweiter Datenschnitt: Interimsanalyse 2 (präspezifiziert)	11. Dezember 2019	Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen	Ergänzender Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung (siehe 0), da hier eine kürzere Beobachtungsdauer vorliegt.
Dritter Datenschnitt: Interimsanalyse 3[a] (präspezifiziert)	15. Juni 2020	Es liegen keine Daten vor	Es liegen keine Daten vor
Finaler Datenschnitt: Finale Analyse (präspezifiziert)	15. Juni 2021	Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen	Primärer Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung, da dieser aufgrund der längsten Beobachtungsdauer den höchsten Informationsgehalt bietet.
a: Für die Interimsanalyse 1 und 3 wurde kein Studienbericht erstellt.			

Patientencharakteristika

Charakterisierung der Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Insgesamt wurden 847 Patienten in die Studie KEYNOTE 355 eingeschlossen, wovon 323 Patienten der Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 angehören.

In den Interventionsarm wurden 220 Patienten randomisiert, wovon 219 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. 27 (12,3 %) Patienten haben die Studienmedikation abgeschlossen, 189 (86,3 %) Patienten haben die Studienmedikation abgebrochen und für 3 (1,4 %) Patienten wurde der Status nicht berichtet. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie waren Krankheitsprogression (127 Patienten, 58,0 %), Unerwünschte Ereignisse (21 Patienten, 9,6 %) oder eine klinische Progression (17 Patienten, 7,8 %).

In den Kontrollarm wurden 103 Patienten randomisiert, wovon 103 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. 5 (4,9 %) Patienten haben die Studienmedikation abgeschlossen, 95 (92,2 %) Patienten haben die Studienmedikation abgebrochen und für 3 (2,9 %) Patienten wurde der Status nicht berichtet. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie waren Krankheitsprogression (71 Patienten, 68,9 %), Klinische Progression (11 Patienten, 10,7 %) oder unerwünschte Ereignisse (5 Patienten, 4,9 %). Detaillierte Informationen zum Patientenfluss der Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 der Studie KEYNOTE 355 sind dem Anhang 4-G zu entnehmen.

Das mittlere Alter der Patienten war 52,5 Jahre im Interventionsarm und 53,30 Jahre im Kontrollarm. 100 % der Patienten waren weiblich. In Bezug auf die Region waren die Patienten

in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Nordamerika: 15,0 % im Interventionsarm und 11,7 % im Kontrollarm; Europa: 49,1 % im Interventionsarm und 50,5 % im Kontrollarm; Australien: 2,3 % im Interventionsarm und 1,9 % im Kontrollarm; Rest der Welt: 16,4 % im Interventionsarm und 18,4 % im Kontrollarm). Entsprechend war der Anteil an Patienten mit weißer Hautfarbe 69,5 % im Interventionsarm und 68,0 % im Kontrollarm. Auch beim ECOG-Leistungsstatus zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (ECOG-Leistungsstatus von 0: 60,9 % im Interventionsarm und 60,2 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 1: 39,1 % im Interventionsarm und 39,8 % im Kontrollarm).

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Patientenmerkmale (siehe Tabelle 4-14 bis Tabelle 4-16). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patienten unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher ausgeschlossen werden.

Charakterisierung der nutzenbewertungsrelevanten Population

Insgesamt wurden 847 Patienten in die Studie KEYNOTE 355 eingeschlossen, wovon 143 Patienten der nutzenbewertungsrelevanten Population (Patienten mit folgenden Kriterien: PD-L1-exprimierender Tumor (CPS ≥ 10) UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung) angehören.

In den Interventionsarm wurden 96 Patienten randomisiert, wovon 95 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. 10 (10,5 %) Patienten haben die Studienmedikation abgeschlossen, 83 (87,4 %) Patienten haben die Studienmedikation abgebrochen und für 2 (2,1 %) Patienten wurde der Status nicht berichtet. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie waren Krankheitsprogression (53 Patienten, 55,8 %), Unerwünschte Ereignisse (10 Patienten, 10,5 %) oder die Rücknahme der Einverständniserklärung (7 Patienten, 7,4 %).

In den Kontrollarm wurden 47 Patienten randomisiert, wovon 47 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. 2 (4,4 %) Patienten haben die Studienmedikation abgeschlossen, 43 (91,5 %) Patienten haben die Studienmedikation abgebrochen und für 2 (4,3 %) Patienten wurde der Status nicht berichtet. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie waren Krankheitsprogression (36 Patienten, 76,6 %), Klinische Progression (4 Patienten, 8,5 %) oder unerwünschte Ereignisse (2 Patienten, 4,3 %). Detaillierte Informationen zum Patientenfluss der nutzenbewertungsrelevanten Population der Studie KEYNOTE 355 sind dem Anhang 4-G zu entnehmen.

Das mittlere Alter der Patienten war 54,3 Jahre im Interventionsarm und 56,2 Jahre im Kontrollarm. 100 % der Patienten waren weiblich. In Bezug auf die Region waren die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Nordamerika: 13,5 % im Interventionsarm und 12,8 % im Kontrollarm; Europa: 58,3 % im Interventionsarm und 42,6 % im Kontrollarm; Australien: 0,0 % im Interventionsarm und 2,1 % im Kontrollarm; Rest der Welt: 14,6 % im Interventionsarm und 23,4 % im Kontrollarm). Entsprechend war der Anteil an Patienten mit weißer Hautfarbe 72,9 % im Interventionsarm und 63,8 % im Kontrollarm. Auch beim ECOG-Leistungsstatus zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (ECOG-

Leistungsstatus von 0: 63,5 % im Interventionsarm und 61,7 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 1: 36,5 % im Interventionsarm und 38,3 % im Kontrollarm).

Für die nutzenbewertungsrelevante Population ergibt sich ein konsistentes Bild. Es zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und auch im Vergleich zur Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 sind keine großen Abweichungen zu erkennen.

Bewertung auf Grundlage der nutzenbewertungsrelevanten Population

Im Rahmen der Zulassung kam es zu einer Einschränkung der Studienpopulation auf Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10). Die Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zulassungskonform und auch die zVT – Placebo in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel oder nab-Paclitaxel) – wird im Kontrollarm vollständig abgebildet. Die nutzenbewertungsrelevante Population kann als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 355 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit 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 4-21: 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 355	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 355 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 355 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser doppelblinden Studie waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 355 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 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität[a]**	**Morbidität[b]**	**Gesundheits-bezogene Lebensqualität[c]**	**Nebenwirkungen[d]**
KEYNOTE 355	ja	ja	ja	ja

a: Mortalität: Gesamtüberleben

b: Morbidität: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod und Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23) 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, EORTC QLQ-BR23)

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-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23; 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 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 355	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 15. Juni 2021 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 (15. Juni 2021) verwendet. Die Auswertungen der Interimsanalyse 2 (11. Dezember 2019) befinden sich ergänzend in Anhang 4-G. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung.
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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 355						
Gesamtüberleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 355 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl 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. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Placebo + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + 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 [95 %-KI][e]**	**p-Wert[e,f]**
Gesamtüberleben	96	61 (63,5)	29,7 [22,8; 38,3]	47	39 (83,0)	16,1 [10,5; 20,8]	0,56 [0,37; 0,84]	0,005

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Intention-To-Treat Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (ja vs. nein)
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 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,37; 0,84]; p = 0,005) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 44,0 %. Die Überlebenszeit liegt bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, im Median bei 29,7 Monaten und bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 16,1 Monaten (Tabelle 4-25; Abbildung 3). Die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 58,6 % im Interventionsarm und 27,7 % im Kontrollarm.

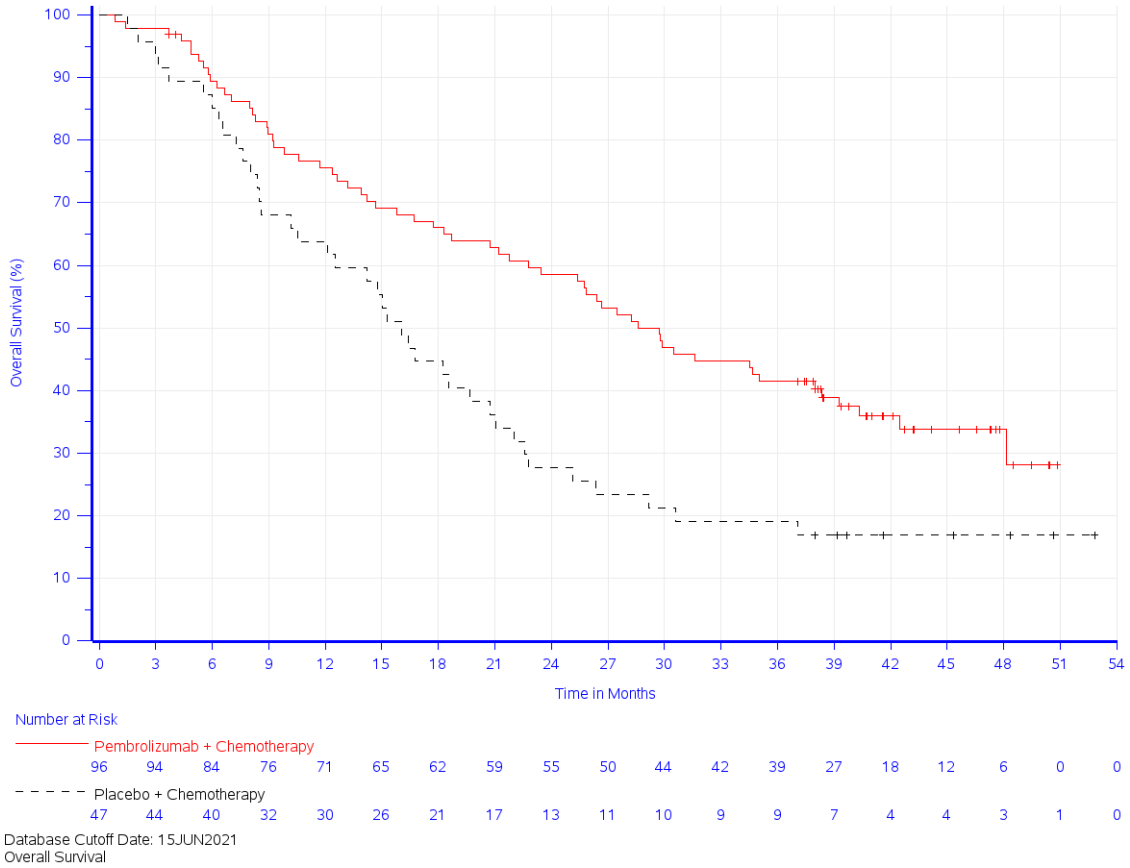

Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben

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

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 355	***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 15. Juni 2021 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Onkologische Therapien mit fehlendem Startdatum, oder für die 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 15. Juni 2021 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Onkologische Therapien mit fehlendem Startdatum oder bei denen das Startdatum vor dem Ende der letzten Studienmedikation liegen, werden nicht als Folgetherapien betrachtet. Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (15. Juni 2021) verwendet. Die Auswertungen der Interimsanalyse 2 (11. Dezember 2019) befinden sich ergänzend in Anhang 4-G. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung.
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 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 355						
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 innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 355 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Hauptanalyse

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Placebo + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + 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 [95 %-KI][e]**	**p-Wert[e,f]**
Onkologische Folgetherapie oder Tod	96	71 (74,0)	12,1 [9,5; 14,3]	47	43 (91,5)	6,1 [4,8; 8,0]	0,48 [0,32; 0,72]	< 0,001

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Intention-To-Treat Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vortherapie mit derselben Chemotherapie

Studie: KEYNOTE 355[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Placebo + Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + 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 [95 %-KI][e]	p-Wert[e,f]
Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (ja vs. nein)								
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 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,32; 0,72]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod liegt bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, bei 12,1 Monaten und bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 6,1 Monaten (Tabelle 4-28; Abbildung 4).

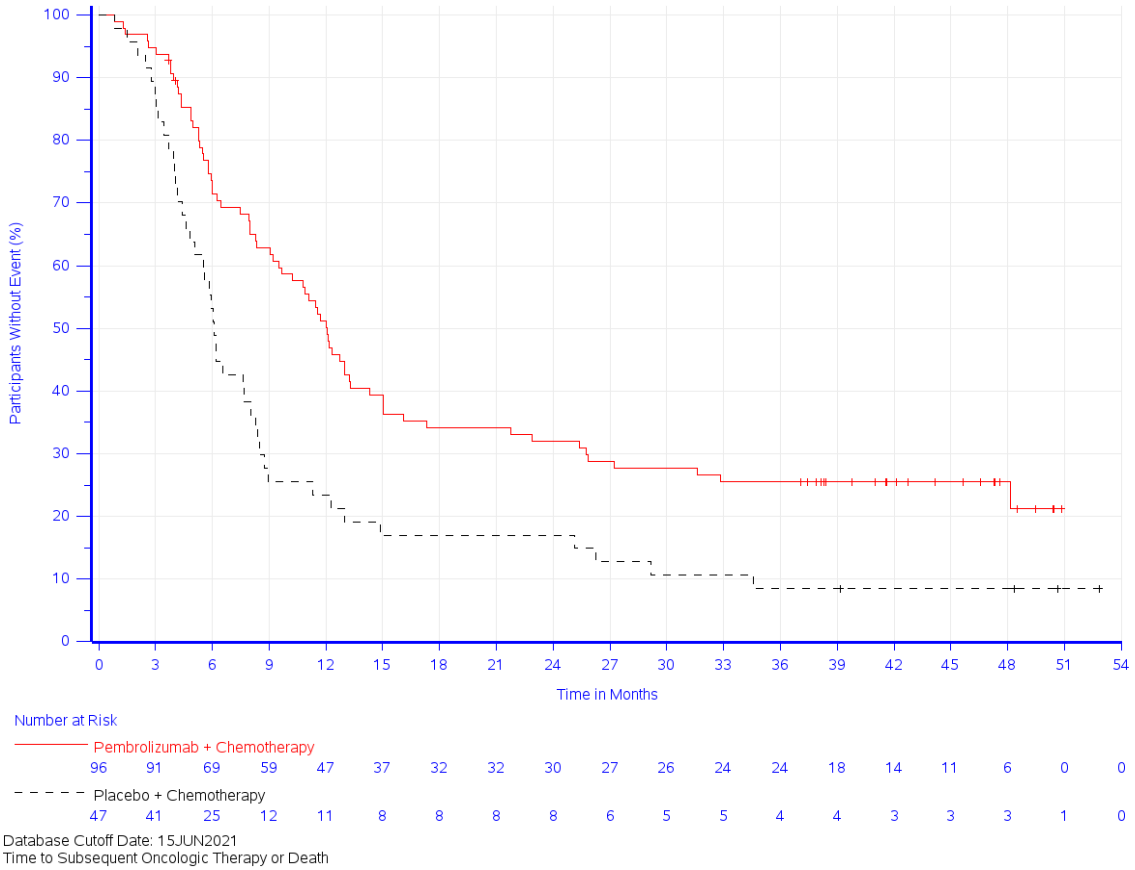

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Ergänzende Analyse

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 355[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Placebo + Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + 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 [95 %-KI][e]	p-Wert[e,f]
Onkologische Folgetherapie	96	52 (54,2)	13,2 [11,7; 22,9]	47	32 (68,1)	7,6 [5,6; 11,3]	0,44 [0,27; 0,70]	< 0,001

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Intention-To-Treat Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (ja vs. nein)
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 bestätigt dieses Ergebnis (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,27; 0,70]; p < 0,001). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie liegt bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, im Median bei 13,2 Monaten und bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 7,6 Monaten (Tabelle 4-29; Abbildung 5).

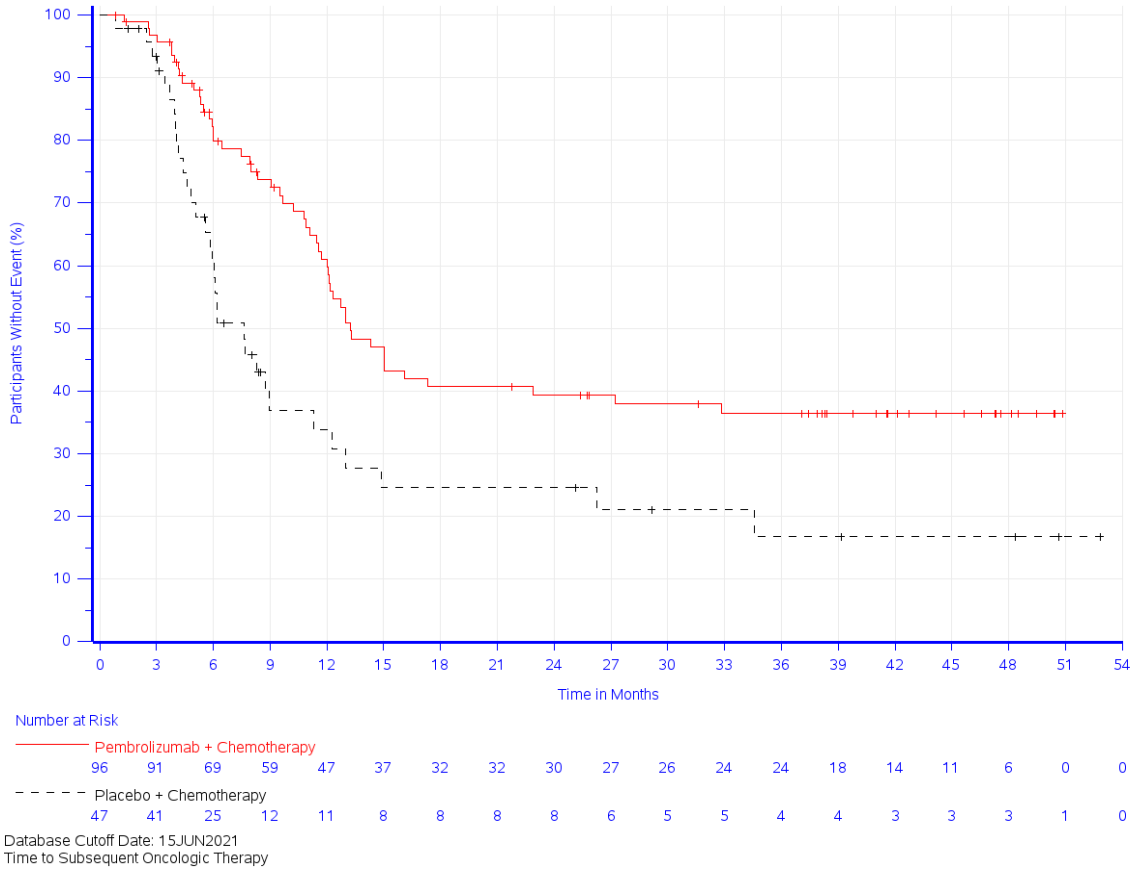

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Ergänzende Übersicht der ersten Folgetherapien

Nachfolgend sind die jeweiligen ersten onkologischen Folgetherapien (Tabelle 4-30) und die ersten onkologischen systemischen Folgetherapien (Tabelle 4-31) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie aufgeführt.

Tabelle 4-30: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 355

Erste onkologische Folgetherapie	**Studie: KEYNOTE 355[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 96	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 47
Erste onkologische Folgetherapie, n (%)		
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie[d]	45 (46,9)	27 (57,4)
Erste Folgetherapie war eine Radiotherapie	6 (6,3)	5 (10,6)
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie und Radiotherapie[e]	1 (1,0)	0 (0,0)
Verstorben ohne eine Folgetherapie erhalten zu haben	19 (19,8)	11 (23,4)
Haben keine Folgetherapie erhalten	25 (26,0)	4 (8,5)

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Intention-To-Treat Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
d: Einschließlich der Patienten, die in den Pembrolizumab-Arm randomisiert wurden und die eine Behandlung mit Pembrolizumab fortgesetzt haben (´second course phase´)
e: 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

Tabelle 4-31: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 355

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
Therapieklasse[c] **Therapiebegriff[d, e]**	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]** **(N[f]= 96)**	**Placebo + Chemotherapie[b]** **(N[f]= 47)**
Patienten, die als erstes eine systemische Folgetherapie erhalten haben	46 (47,9)	27 (57,4)
Antineoplastische Therapien	46 (47,9)	27 (57,4)
Capecitabin	17 (17,7)	8 (17,0)
Cyclophosphamid	6 (6,3)	9 (19,1)
Carboplatin	9 (9,4)	5 (10,6)
Gemcitabin	8 (8,3)	5 (10,6)
Doxorubicin	5 (5,2)	5 (10,6)
Cisplatin	4 (4,2)	3 (6,4)
Paclitaxel	3 (3,1)	3 (6,4)
Vinorelbin	3 (3,1)	3 (6,4)
Eribulinmesylat	5 (5,2)	1 (2,1)
Bevacizumab	2 (2,1)	2 (4,3)
Docetaxel	2 (2,1)	2 (4,3)
Fluorouracil	0 (0,0)	3 (6,4)
Pembrolizumab	2 (2,1)	1 (2,1)
Doxorubicin Hydrochlorid	1 (1,0)	1 (2,1)
Epirubicin Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (2,1)
Olaparib	2 (2,1)	0 (0,0)
Palbociclib	0 (0,0)	1 (2,1)
Glembatumumab	1 (1,0)	0 (0,0)
Ixabepilon	1 (1,0)	0 (0,0)
Leramilimab	1 (1,0)	0 (0,0)
Spartalizumab	1 (1,0)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
Therapieklasse[c] **Therapiebegriff[d, e]**	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]** **(N[f]= 96)**	**Placebo + Chemotherapie[b]** **(N[f]= 47)**
Endokrine Therapie	0 (0,0)	1 (2,1)
Bicalutamid	0 (0,0)	1 (2,1)

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Eine bestimmte Therapieklasse erscheint nur dann, wenn das Inzidenzkriterium > 0% (nach Rundung) in einer oder mehreren der Spalten erfüllt ist. Ein Patient mit mehreren verabreichten systemischen Therapien einer Therapieklasse wird ein einziges mal zu dieser gerechnet.
d: Jeder Patient wird nur einmal in der Kategorie der systemischen Therapien, in denen er ein Ereignis hatte, gewertet
e: Einschließlich der Patienten, die in den Pembrolizumab-Arm randomisiert wurden und die eine Behandlung mit Pembrolizumab fortgesetzt haben (´second course phase´)
f: Intention-To-Treat Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
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.

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

4.3.1.3.1.2.2 Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 355	**Krankheitssymptomatik:** Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 8[a] Symptomskalen des eEORTC QLQ-C30 Version 3.0 und die 4 Symptomskalen des eEORTC QLQ-BR23 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-BR23 ist ein validiertes Instrument (14) und umfasst 23 Fragen, von denen bis zu 7 verschiedene Fragen zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich (Multi-Items) sowie Belastung durch Haarausfall (Einzel-Item). Zur Beantwortung der 15 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-BR23 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (40) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (19). **Gesundheitszustand:** Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wird die VAS des elektronischen EQ-5D Version 1.0 herangezogen. Der EuroQoL-5D (EQ-5D) ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes (15)). 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 (80).

Studie	Operationalisierung
	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 bzw. 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (50). ***Hauptanalyse*** Es werden Ereigniszeitanalysen dargestellt. Von einer ersten klinisch relevanten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich der Patient von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-BR23 bzw. um 7 Punkte/10 Punkte bei der EQ-5D VAS verschlechtert. Das Vorgehen der Analyse Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung basiert auf der Annahme der nicht-informativen Zensierung. Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Auswertung keine Verschlechterung erfahren haben, werden zensiert. Patienten mit nur einem Wert zu Studienbeginn und keiner Bewertung während der Behandlung werden an Tag 1 zensiert. Patienten mit mindestens einer Bewertung während der Behandlung, aber ohne Wert zu Studienbeginn, werden an Tag 1 zensiert. ***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-BR23 und EQ-5D-Fragebogen wurde gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Woche 3, 6, 15, 24, 33, 42, 51, 63, 75, 87, 99, 111, 123 und 135 erhoben. Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (15. Juni 2021) verwendet. Die Auswertungen der Interimsanalyse 2 (11. Dezember 2020) befinden sich ergänzend in Anhang 4-G. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung.
a: Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des jeweiligen Lebensstandards abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist (10). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet 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-BR23: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23; EQ-5D: 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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) 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 355						
EORTC QLQ-C30[b]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EORTC QLQ-BR23[c]	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 acht Symptomskalen.

c: Dies umfasst die Darstellung der vier Symptomskalen.

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23; 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.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 355 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9-Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die Rücklaufquoten betrugen bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, EQ-5D VAS) bis Woche 15 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 24 lagen die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen erstmals unter 70 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und der EQ-5D VAS, befindet sich in Anhang 4-G.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ist somit als niedrig anzusehen.

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

Hauptanalyse

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			**Placebo + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + Chemotherapie[b]**	
Studie: KEYNOTE 355[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 [95 %-KI][f]**	**p-Wert[f,g]**
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)								
Erschöpfung	94	75 (79,8)	1,4 [1,0; 2,6]	45	31 (68,9)	2,1 [1,4; 4,9]	1,14 [0,75; 1,73]	0,552
Übelkeit und Erbrechen	94	56 (59,6)	3,5 [1,5; 7,6]	45	22 (48,9)	5,3 [1,4; 11,8]	1,12 [0,68; 1,84]	0,658
Schmerzen	94	57 (60,6)	3,9 [3,0; 7,6]	45	32 (71,1)	3,5 [1,4; 3,9]	0,72 [0,46; 1,11]	0,136
Dyspnoe	94	44 (46,8)	7,4 [5,5; 18,7]	45	12 (26,7)	17,7 [9,0; -]	1,57 [0,83; 2,98]	0,169
Schlaflosigkeit	94	44 (46,8)	8,3 [3,7; 22,1]	45	14 (31,1)	18,4 [5,6; -]	1,49 [0,81; 2,72]	0,199
Appetitverlust	94	56 (59,6)	5,2 [3,5; 9,7]	45	24 (53,3)	3,9 [3,0; 11,8]	1,02 [0,63; 1,65]	0,935
Verstopfung	94	48 (51,1)	8,0 [4,9; 11,9]	45	16 (35,6)	7,7 [4,9; -]	1,33 [0,75; 2,36]	0,325
Diarrhö	94	55 (58,5)	4,0 [3,5; 8,3]	45	14 (31,1)	18,4 [5,6; -]	1,98 [1,10; 3,58]	0,023
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen (10 Punkte)								
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	94	75 (79,8)	1,4 [0,8; 1,4]	45	34 (75,6)	1,4 [0,8; 2,1]	1,07 [0,71; 1,61]	0,753
Symptome im Brustbereich	94	26 (27,7)	Nicht erreicht [12,6; -]	45	18 (40,0)	7,7 [3,5; -]	0,49 [0,27; 0,91]	0,023
Symptome im Armbereich	94	50 (53,2)	7,6 [5,5; 12,0]	45	26 (57,8)	3,9 [1,5; 7,7]	0,83 [0,51; 1,33]	0,432
Belastung durch Haarausfall[h]	94	70 (74,5)	0,8 [0,8; 1,4]	45	34 (75,6)	0,8 [0,7; 2,1]	1,05 [0,69; 1,58]	0,826
EQ-5D (7 Punkte)								
VAS	94	66 (70,2)	3,0 [1,4; 3,5]	45	27 (60,0)	2,1 [0,9; 5,6]	1,13 [0,71; 1,78]	0,604
EQ-5D (10 Punkte)								
VAS	94	61 (64,9)	3,5 [1,9; 5,6]	45	27 (60,0)	2,1 [1,4; 5,6]	0,99 [0,62; 1,56]	0,952

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021

b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung

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 and EORTC QLQ-BR23 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 Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (ja vs. nein)

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

Studie: KEYNOTE 355[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Placebo + Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + 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 [95 %-KI][f]	p-Wert[f,g]
h: Bei Patienten ohne Haarausfall wurde die Frage "Nur bei Haarausfall ausfüllen: Hat Sie der Haarausfall belastet?" imputiert CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; VAS: Visuelle Analogskala								

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in der Symptomskala Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,98 [1,10; 3,58]; p = 0,023) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie (Tabelle 4-34, Abbildung 13). Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lässt sich in der Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,27; 0,91]; p = 0,023) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie feststellen (Tabelle 4-34, Abbildung 15). Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 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 7 Punkte als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-34).

EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

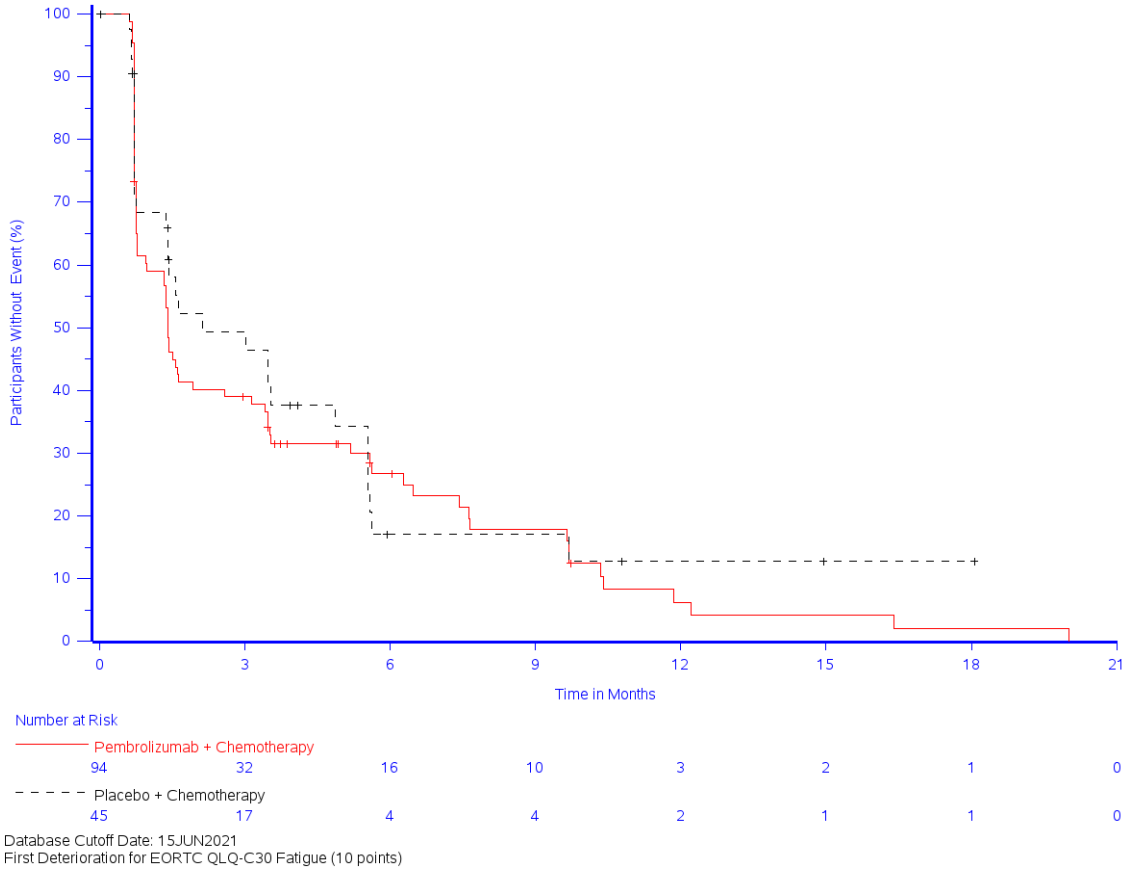

Abbildung 6: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

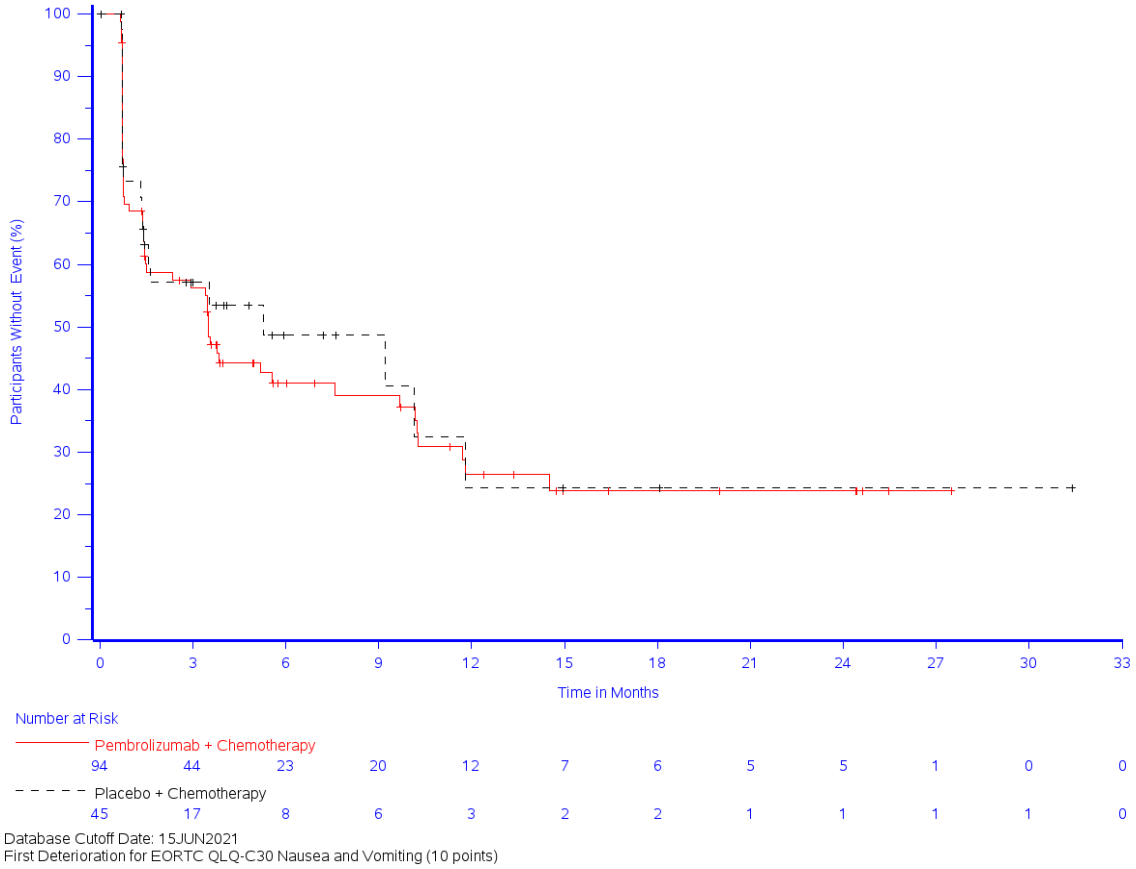

Abbildung 7: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

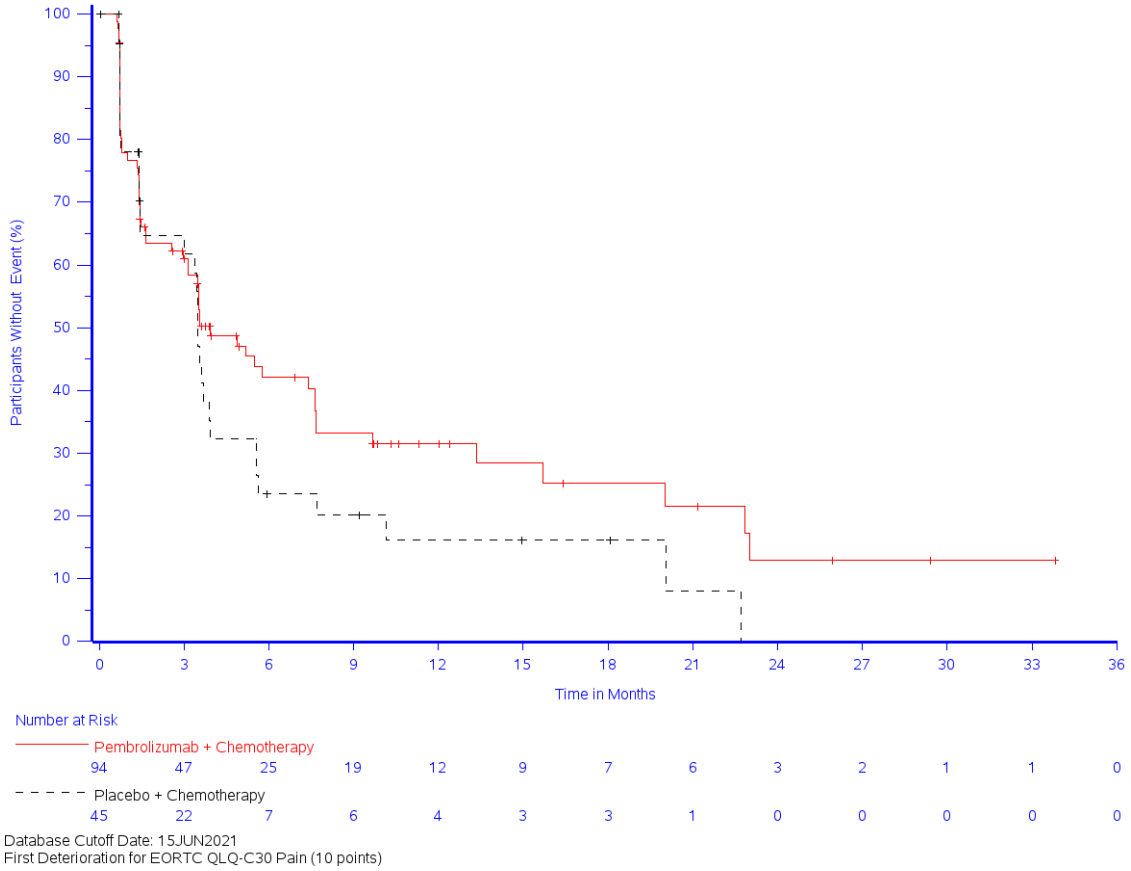

Abbildung 8: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Dyspnoe

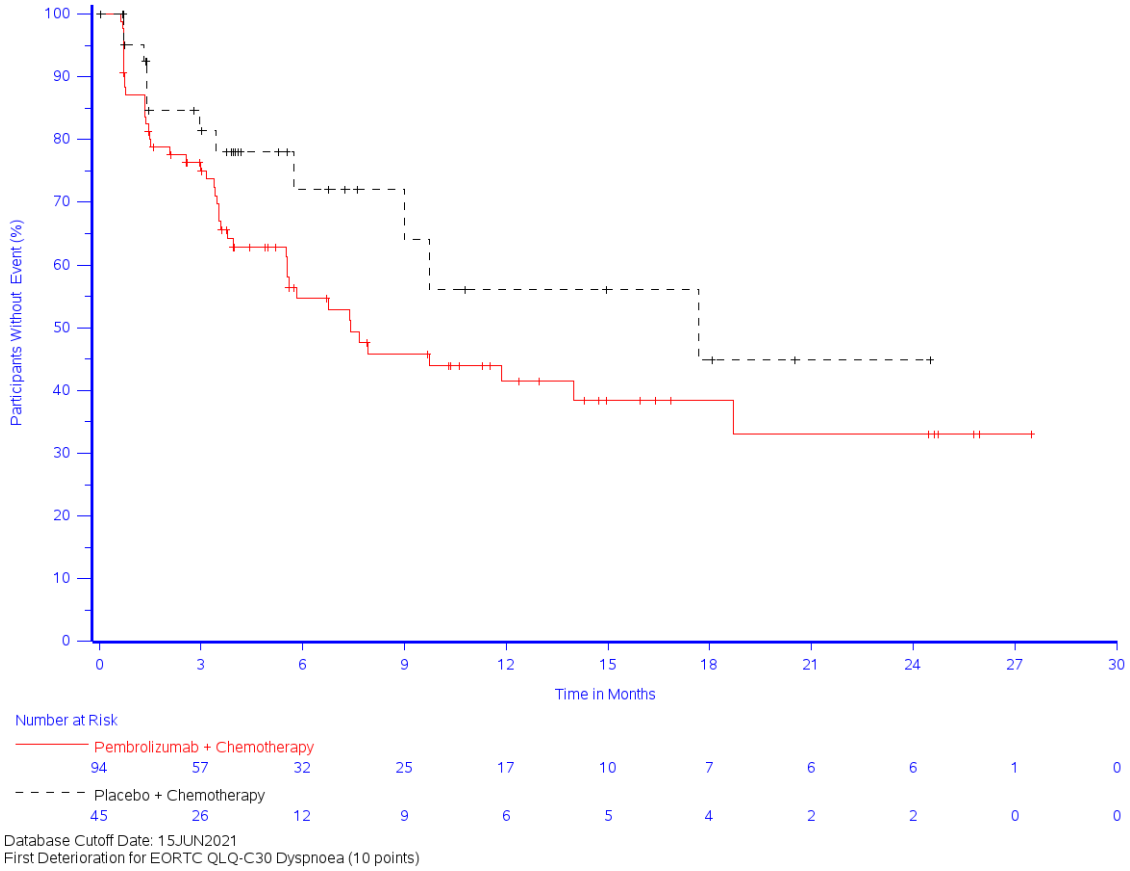

Abbildung 9: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

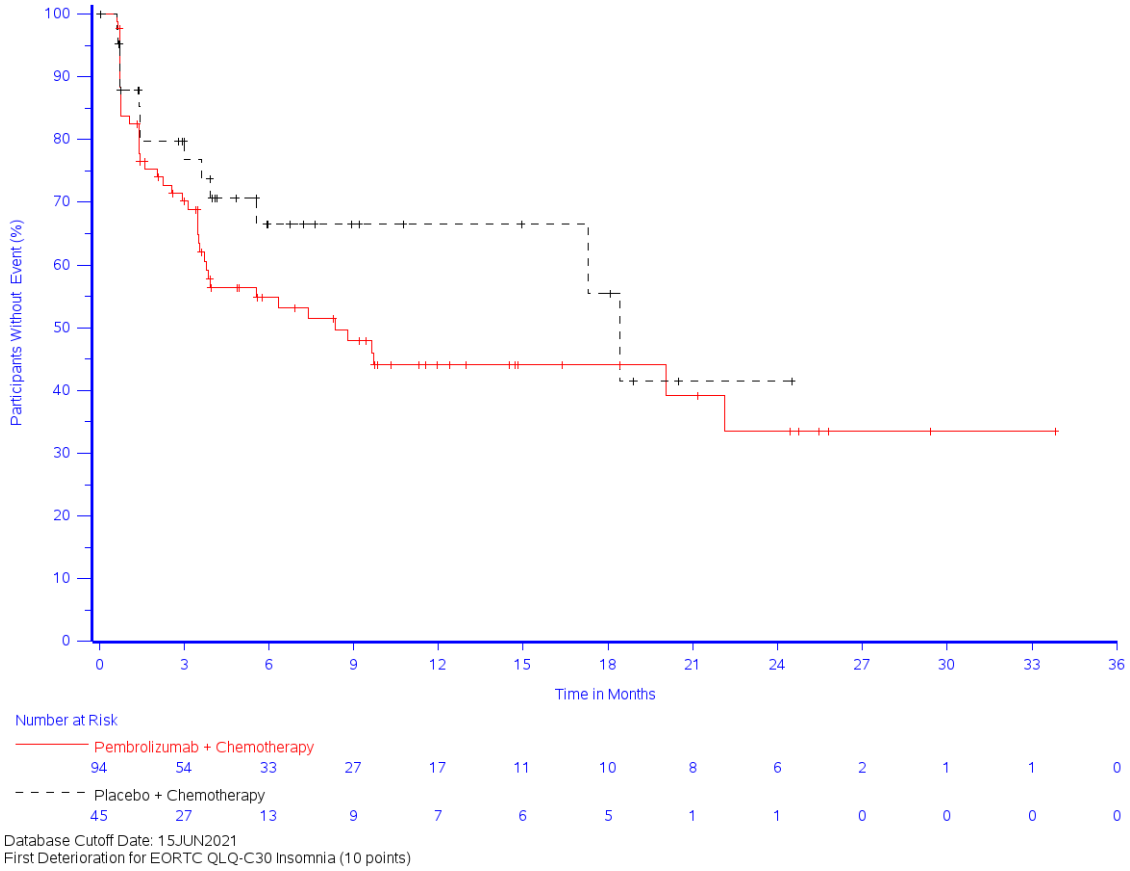

Abbildung 10: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust

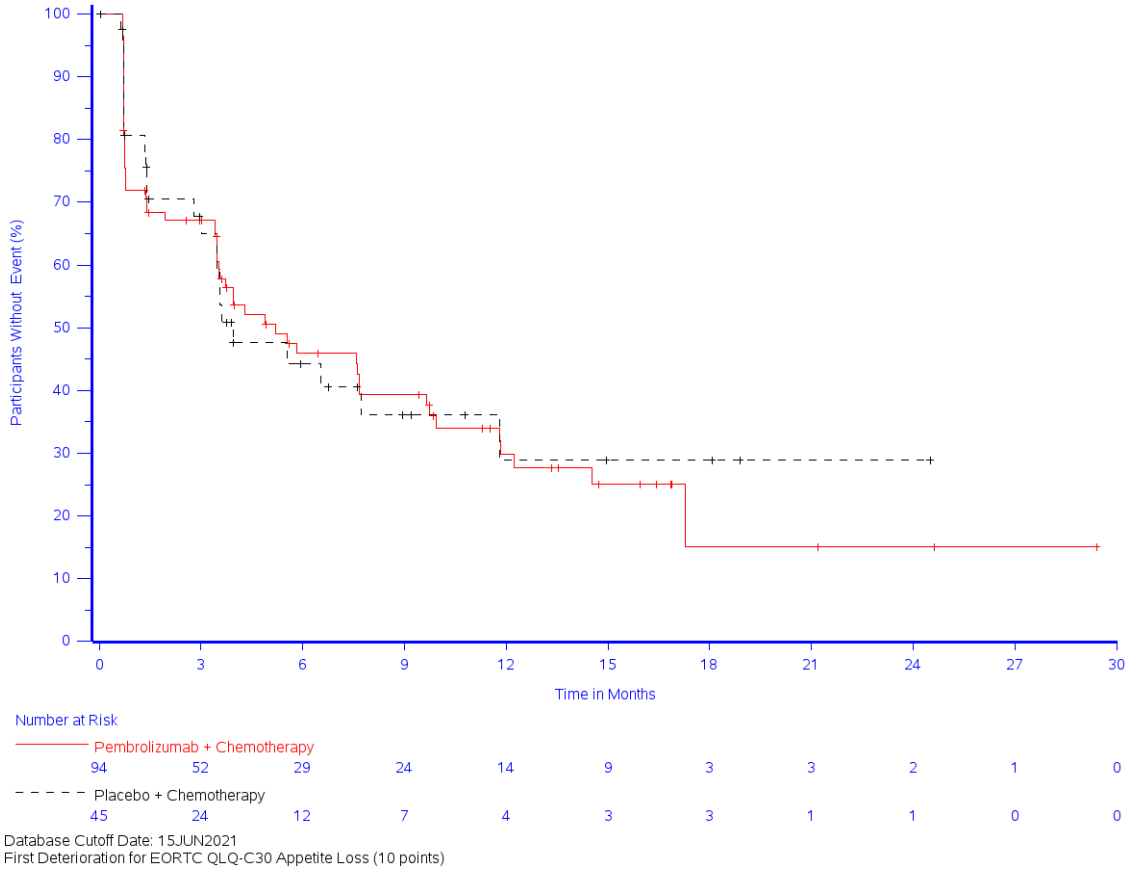

Abbildung 11: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

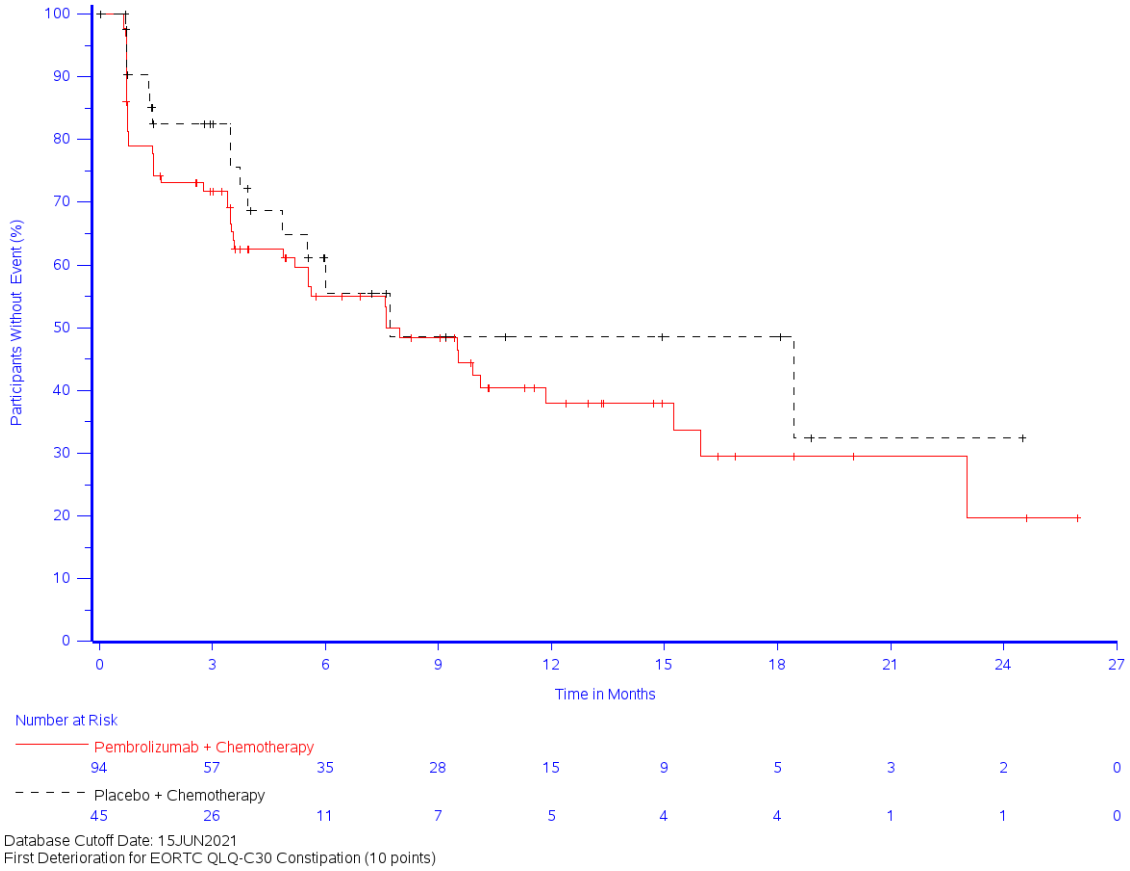

Abbildung 12: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhö

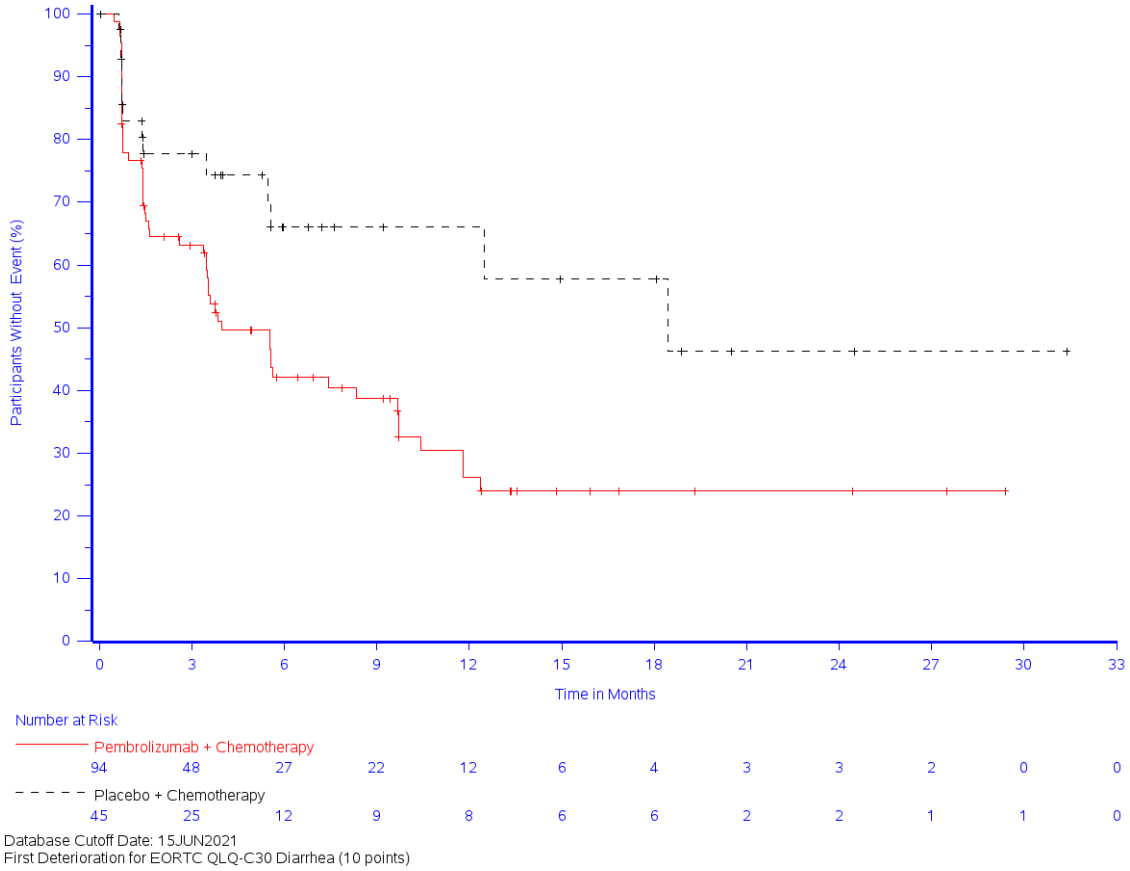

Abbildung 13: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-BR23

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie

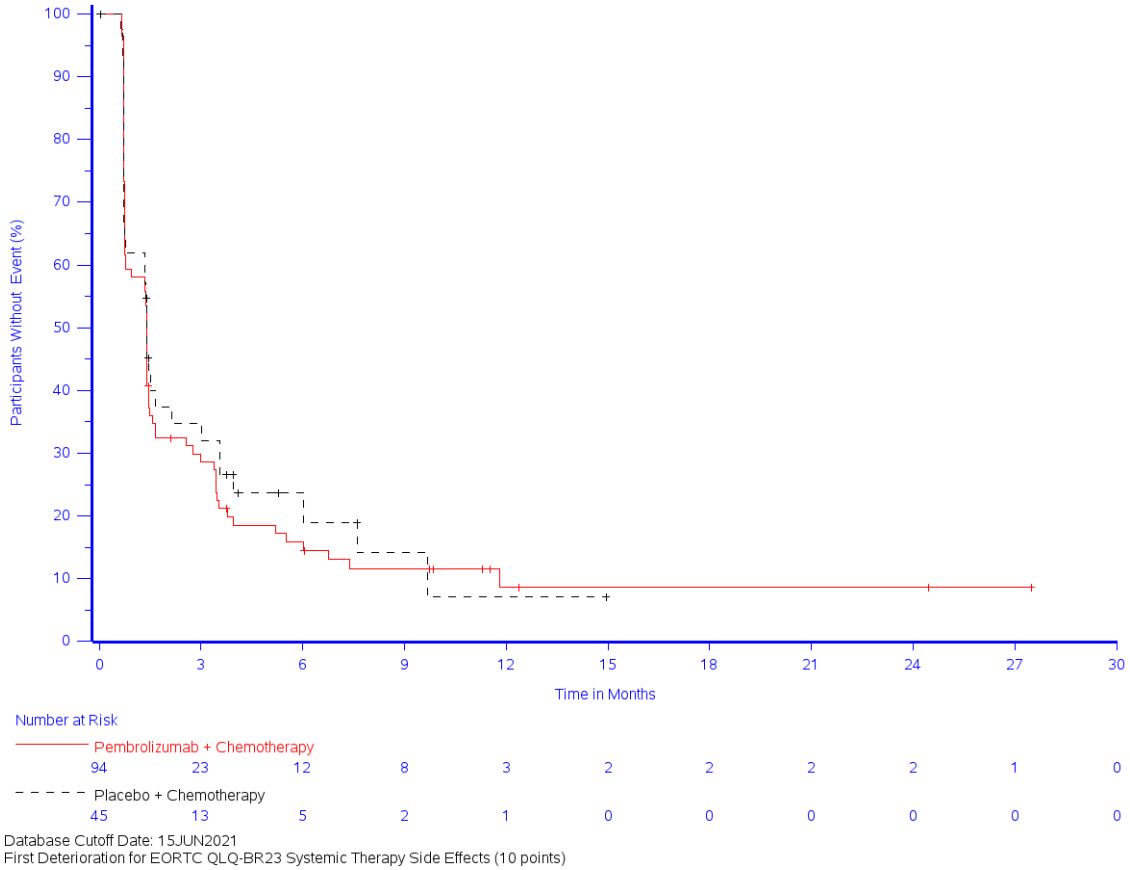

Abbildung 14: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie des EORTC QLQ-BR23

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Symptome im Brustbereich

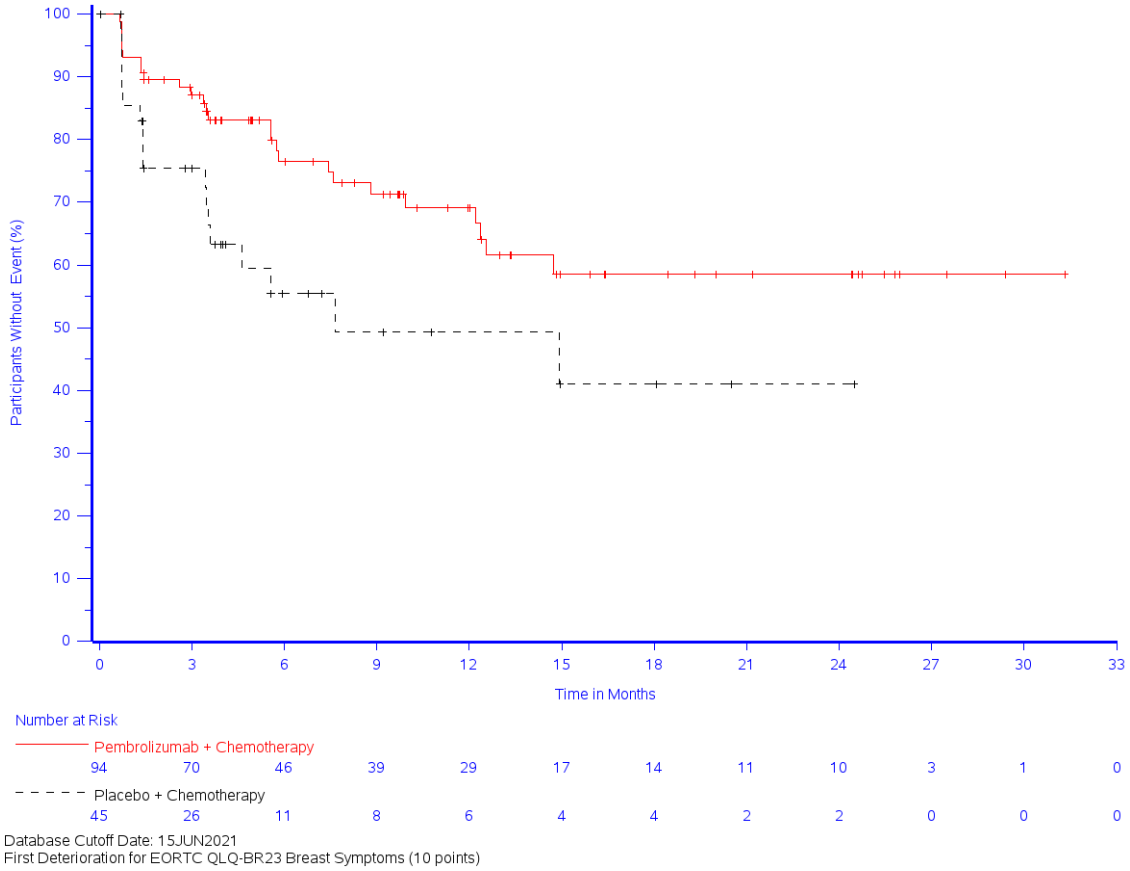

Abbildung 15: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Symptome im Armbereich

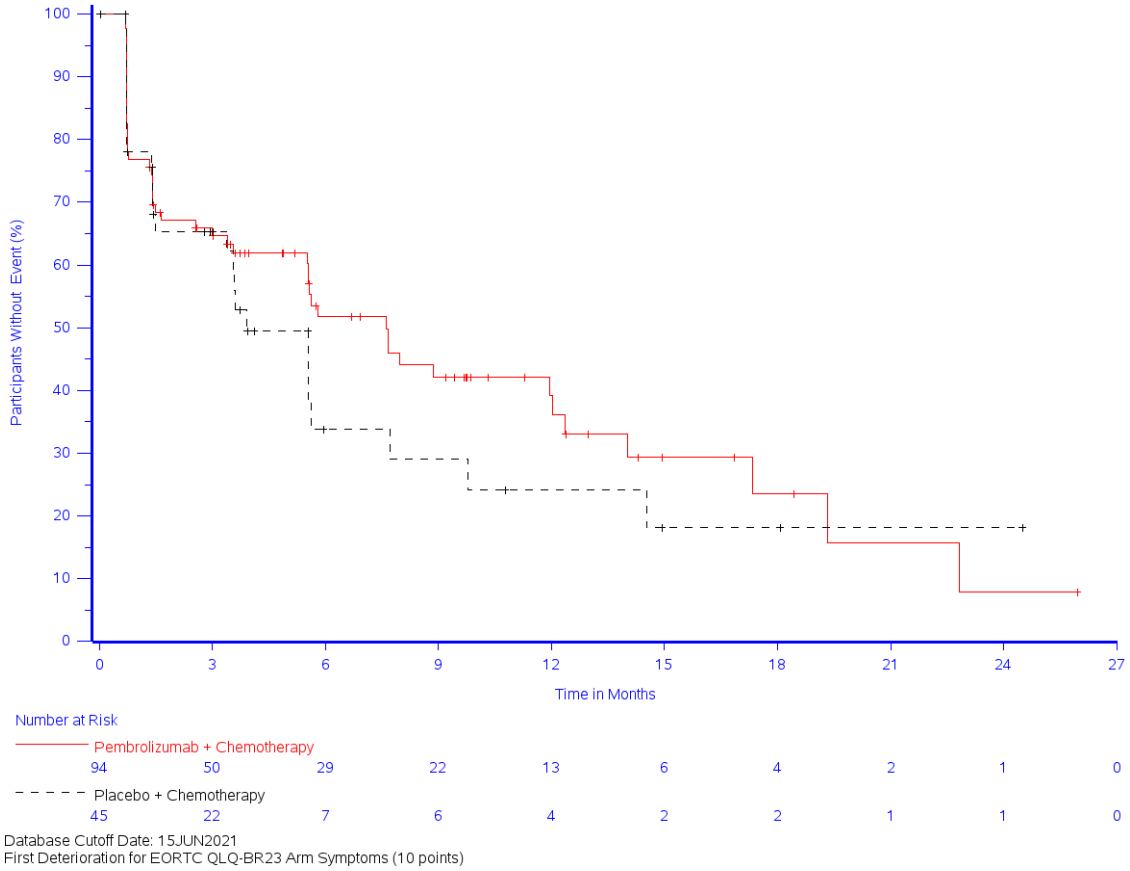

Abbildung 16: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Belastung durch Haarausfall

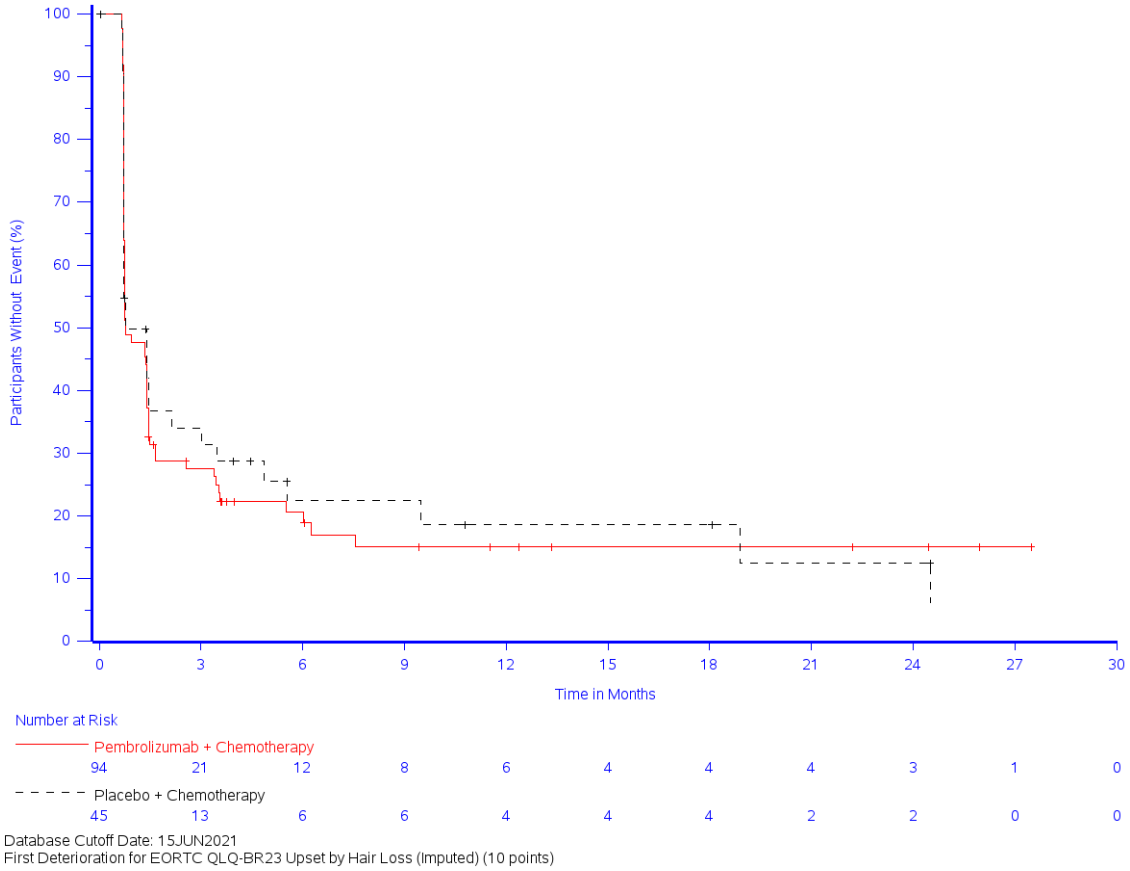

Abbildung 17: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23

EQ-5D VAS

EQ-5D VAS (7 Punkte)

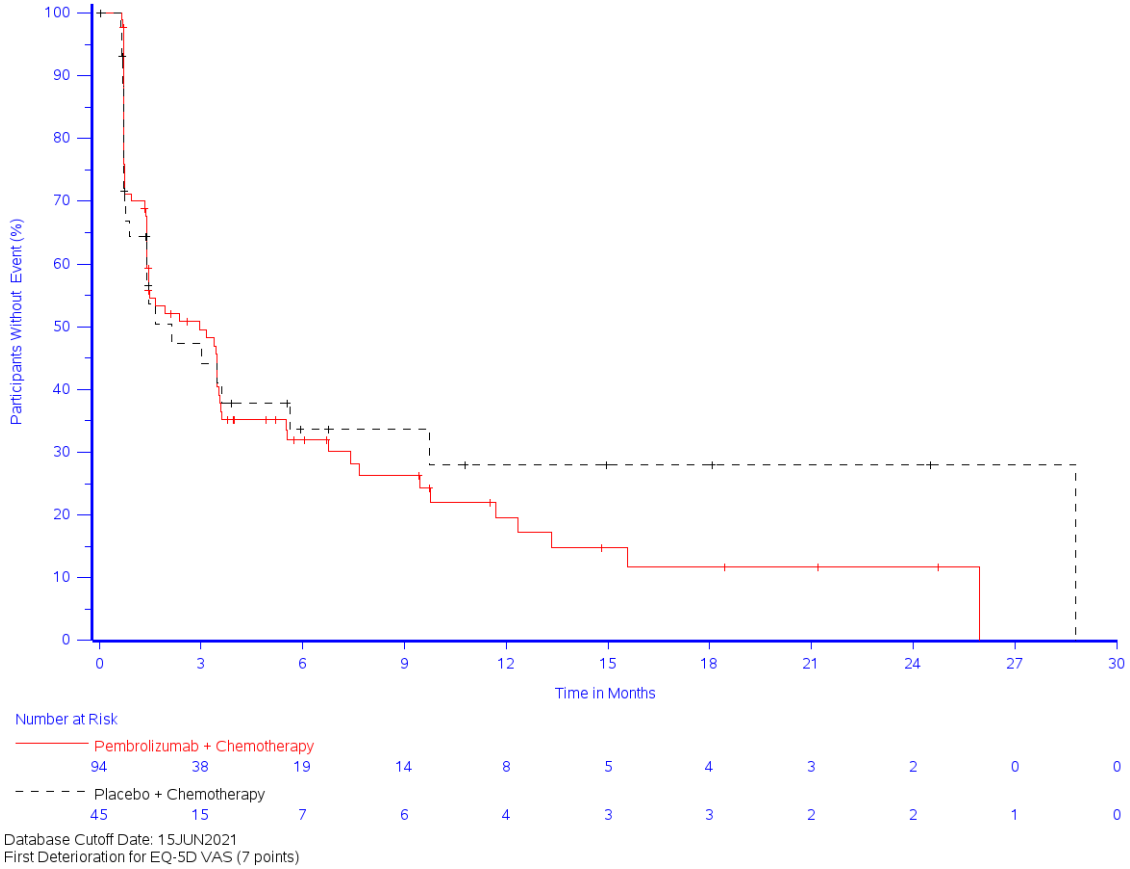

Abbildung 18: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (7 Punkte)

EQ-5D VAS (10 Punkte)

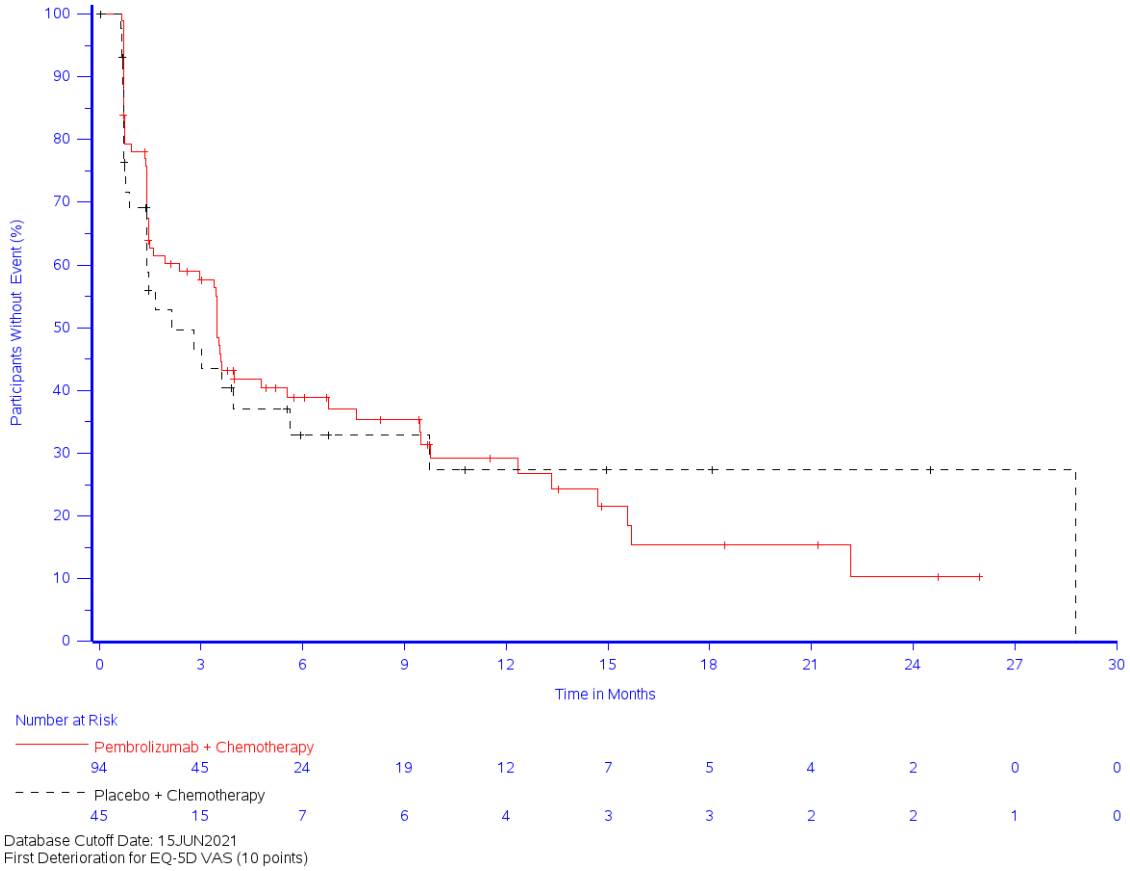

Abbildung 19: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (10 Punkte)

Auswertung über den Studienverlauf

EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Tabelle 4-35: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	**Studie: KEYNOTE 355[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	87 29 (20,1) 33,3 (11,1; 33,3) 0; 88,9	43 29,2 (26,5) 22,2 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	86 36 (19,9) 33,3 (22,2; 44,4) 0; 100	38 33 (22,9) 33,3 (11,1; 44,4) 0; 88,9
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	85 36,2 (21,8) 33,3 (22,2; 44,4) 0; 100	39 33 (24) 33,3 (22,2; 44,4) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	77 40,3 (26,5) 33,3 (22,2; 55,6) 0; 100	34 39,2 (26,4) 33,3 (22,2; 66,7) 0; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	59 31,6 (21,2) 33,3 (22,2; 33,3) 0; 100	23 35,7 (27,2) 33,3 (11,1; 66,7) 0; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	46 34,3 (21,7) 33,3 (22,2; 44,4) 0; 88,9	14 25,4 (14,7) 22,2 (11,1; 33,3) 0; 55,6
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	45 33,6 (19,3) 33,3 (22,2; 33,3) 0; 77,8	13 27,4 (18,5) 33,3 (11,1; 33,3) 0; 55,6
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3)	35 35,2 (19,5) 33,3 (22,2; 44,4)	10 32,2 (22,5) 33,3 (22,2; 55,6)

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 63		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 36,6 (24,2) 33,3 (22,2; 55,6) 0; 100	8 33,3 (33,1) 33,3 (5,6; 44,4) 0; 100
Woche 75		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	21 39,7 (22,7) 33,3 (22,2; 55,6) 0; 88,9	7 31,7 (33) 22,2 (0; 55,6) 0; 88,9
Woche 87		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 38,1 (23,4) 38,9 (22,2; 44,4) 0; 88,9	6 33,3 (28,1) 38,9 (0; 55,6) 0; 66,7
Woche 99		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	13 26,5 (14) 33,3 (22,2; 33,3) 0; 55,6	4 33,3 (9,1) 33,3 (27,8; 38,9) 22,2; 44,4
Woche 111		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	11 31,3 (15,6) 33,3 (22,2; 33,3) 11,1; 66,7	4 33,3 (24) 38,9 (16,7; 50) 0; 55,6
Woche 123		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	3 40,7 (12,8) 33,3 (33,3; 55,6) 33,3; 55,6	1 44,4 (-) 44,4 (44,4; 44,4) 44,4; 44,4
Woche 135		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	1 44,4 (-) 44,4 (44,4; 44,4) 44,4; 44,4	2 38,9 (23,6) 38,9 (22,2; 55,6) 22,2; 55,6

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021

b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung

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 - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

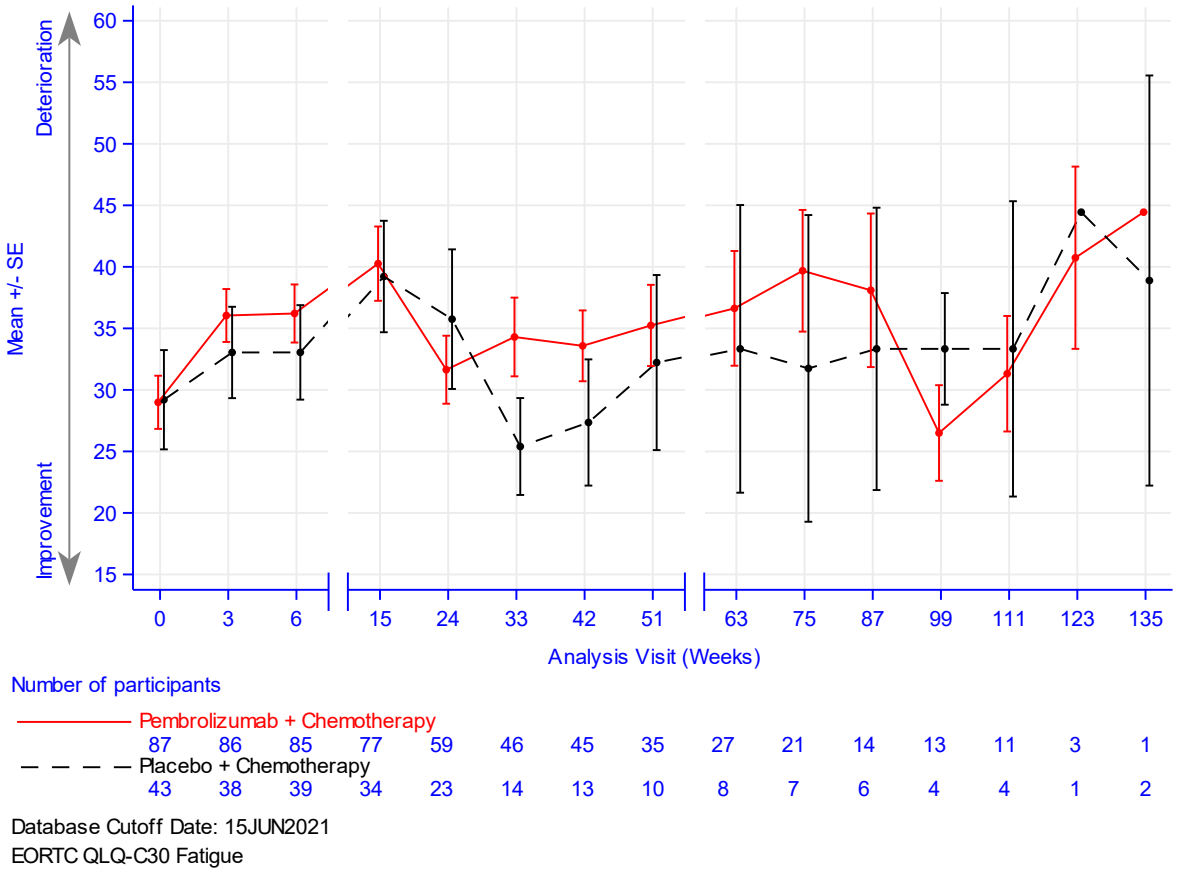

Abbildung 20: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-35 und Abbildung 20 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf bis auf Woche 33 auf einem gleichbleibenden Niveau. Eine wachsende Unsicherheit der Schätzung, gegen Ende der Beobachtungszeit, ist auf die sinkende Patientenanzahl zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 4-36: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	**Studie: KEYNOTE 355[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	87 3,8 (10,1) 0 (0; 0) 0; 50	43 4,3 (9) 0 (0; 0) 0; 33,3
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	86 9,7 (15,2) 0 (0; 16,7) 0; 66,7	38 8,8 (10,8) 0 (0; 16,7) 0; 33,3
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	85 7,3 (11,9) 0 (0; 16,7) 0; 50	39 9,4 (13,1) 0 (0; 16,7) 0; 50
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	77 8,9 (14,5) 0 (0; 16,7) 0; 66,7	34 10,3 (18,8) 0 (0; 16,7) 0; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	59 9,6 (16,7) 0 (0; 16,7) 0; 83,3	23 8,7 (21,2) 0 (0; 16,7) 0; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	46 10,5 (13,8) 0 (0; 16,7) 0; 50	14 3,6 (7,1) 0 (0; 0) 0; 16,7
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	45 9,6 (14,4) 0 (0; 16,7) 0; 66,7	13 9 (11) 0 (0; 16,7) 0; 33,3
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	35 7,1 (13,6) 0 (0; 16,7) 0; 66,7	10 10 (11,7) 8,3 (0; 16,7) 0; 33,3
Woche 63		

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 4,3 (9,9) 0 (0; 0) 0; 33,3	8 8,3 (8,9) 8,3 (0; 16,7) 0; 16,7
Woche 75		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	21 9,5 (15,4) 0 (0; 16,7) 0; 50	7 7,1 (8,9) 0 (0; 16,7) 0; 16,7
Woche 87		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 9,5 (19,3) 0 (0; 16,7) 0; 66,7	6 5,6 (8,6) 0 (0; 16,7) 0; 16,7
Woche 99		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	13 5,1 (10,5) 0 (0; 0) 0; 33,3	4 12,5 (8,3) 16,7 (8,3; 16,7) 0; 16,7
Woche 111		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	11 3 (6,7) 0 (0; 0) 0; 16,7	4 12,5 (8,3) 16,7 (8,3; 16,7) 0; 16,7
Woche 123		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	3 5,6 (9,6) 0 (0; 16,7) 0; 16,7	1 0 (-) 0 (0; 0) 0; 0
Woche 135		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	1 0 (-) 0 (0; 0) 0; 0	2 16,7 (0) 16,7 (16,7; 16,7) 16,7; 16,7

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021

b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung

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 - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

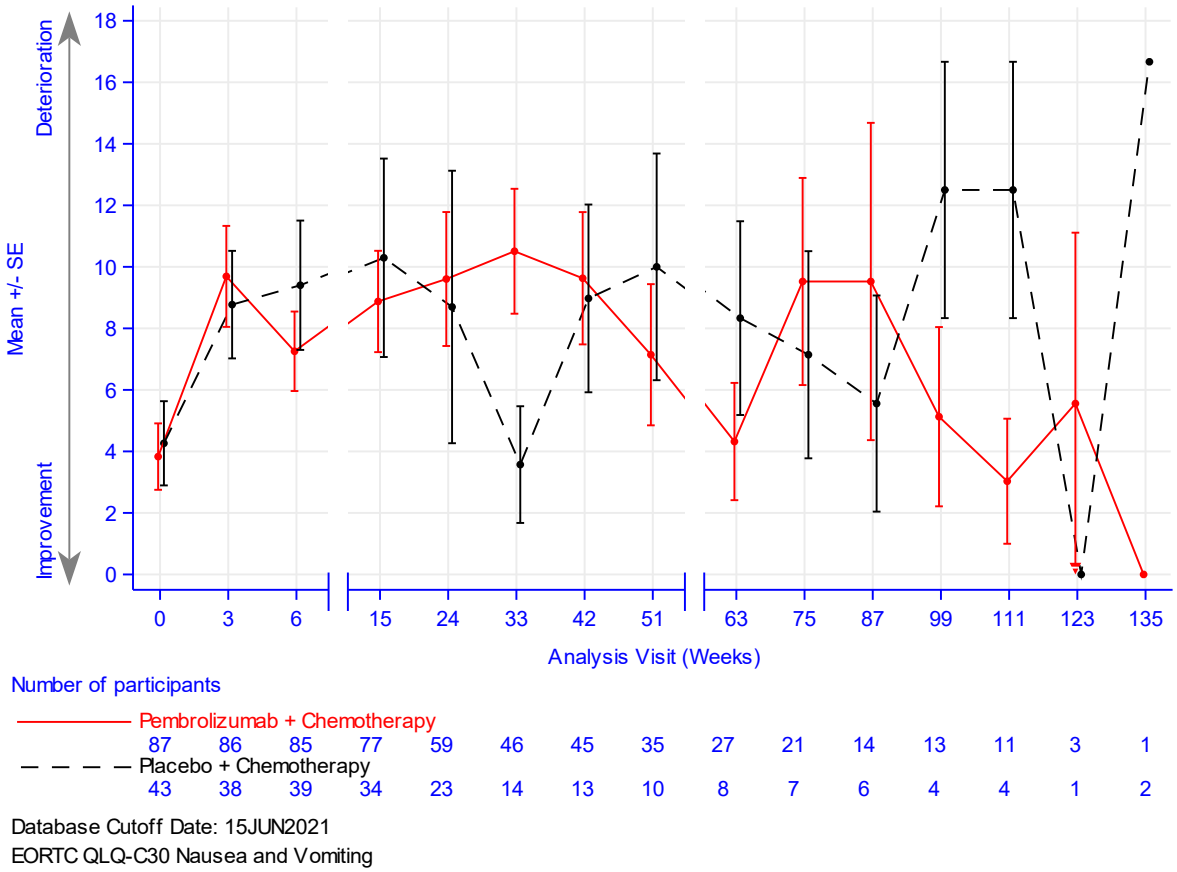

Abbildung 21: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-36 und Abbildung 21 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf bis auf Woche 33, 99, 111 und 135 auf einem gleichbleibenden Niveau. Eine wachsende Unsicherheit der Schätzung, gegen Ende der Beobachtungszeit, ist auf die sinkende Patientenanzahl zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4-37: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	**Studie: KEYNOTE 355[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	87 28 (26,1) 16,7 (0; 50) 0; 100	43 28,7 (25) 16,7 (16,7; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	86 25 (25,1) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	38 26,3 (22,8) 25 (0; 33,3) 0; 83,3
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	85 24,5 (24,3) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	39 22,2 (22,7) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	77 29,4 (29,1) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	34 36,8 (30,4) 33,3 (16,7; 50) 0; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	59 22,6 (23,5) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	23 30,4 (26,4) 16,7 (16,7; 50) 0; 83,3
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	46 25 (22,2) 16,7 (0; 33,3) 0; 83,3	14 26,2 (10,8) 33,3 (16,7; 33,3) 0; 33,3
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	45 24,1 (25,3) 16,7 (0; 33,3) 0; 83,3	13 24,4 (20) 16,7 (16,7; 33,3) 0; 66,7
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	35 27,1 (24,6) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	10 18,3 (22,8) 8,3 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 63		
N[d]	27	8

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Mittelwert (SD)	30,2 (28,1)	18,8 (18,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 50
Woche 75		
N[d]	21	7
Mittelwert (SD)	35,7 (32,6)	28,6 (28,4)
Median (Q1; Q3)	16,7 (16,7; 66,7)	16,7 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 87		
N[d]	14	6
Mittelwert (SD)	28,6 (31,6)	25 (27,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	16,7 (0; 50)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 99		
N[d]	13	4
Mittelwert (SD)	24,4 (30,1)	25 (21,5)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	25 (8,3; 41,7)
Min, Max	0; 100	0; 50
Woche 111		
N[d]	11	4
Mittelwert (SD)	21,2 (27)	20,8 (16)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	25 (8,3; 33,3)
Min, Max	0; 83,3	0; 33,3
Woche 123		
N[d]	3	1
Mittelwert (SD)	50 (44,1)	16,7 (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (16,7; 100)	16,7 (16,7; 16,7)
Min, Max	16,7; 100	16,7; 16,7
Woche 135		
N[d]	1	2
Mittelwert (SD)	0 (-)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 0	0; 33,3

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
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 - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

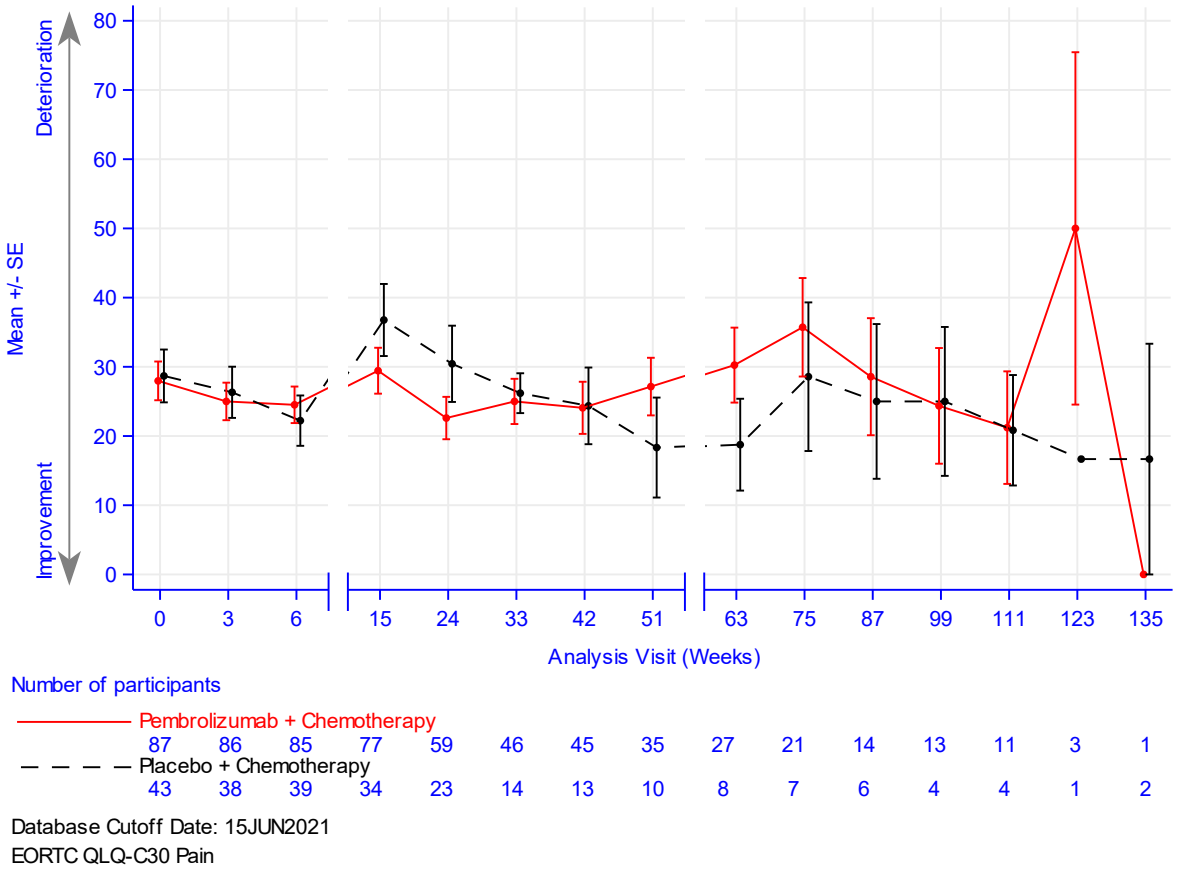

Abbildung 22: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-37 und Abbildung 22 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf bis auf Woche 123 auf einem gleichbleibenden Niveau. Eine wachsende Unsicherheit der Schätzung, gegen Ende der Beobachtungszeit, ist auf die sinkende Patientenanzahl zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Dyspnoe

Tabelle 4-38: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Atemnot	**Studie: KEYNOTE 355[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	87 16,5 (22,7) 0 (0; 33,3) 0; 100	43 20,9 (29,1) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	86 15,1 (22,1) 0 (0; 33,3) 0; 100	38 19,3 (27,5) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	85 16,5 (22,2) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	39 22,2 (27,9) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	77 22,1 (27,9) 0 (0; 33,3) 0; 100	34 22,5 (28,1) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	59 20,3 (22,3) 33,3 (0; 33,3) 0; 66,7	23 18,8 (26,3) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	46 19,6 (22,9) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	14 11,9 (21,1) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	45 17,8 (23,1) 0 (0; 33,3) 0; 100	13 15,4 (22) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	35 17,1 (21,9) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	10 13,3 (23,3) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 63		
N[d]	27	8

EORTC QLQ-C30 Atemnot	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Mittelwert (SD)	16 (23,3)	8,3 (15,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 100	0; 33,3
Woche 75		
N[d]	21	7
Mittelwert (SD)	15,9 (20,1)	9,5 (16,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
Woche 87		
N[d]	14	6
Mittelwert (SD)	19 (25,2)	16,7 (27,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 99		
N[d]	13	4
Mittelwert (SD)	10,3 (16)	8,3 (16,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
Woche 111		
N[d]	11	4
Mittelwert (SD)	6,1 (13,5)	8,3 (16,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
Woche 123		
N[d]	3	1
Mittelwert (SD)	11,1 (19,2)	0 (-)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 0
Woche 135		
N[d]	1	2
Mittelwert (SD)	0 (-)	33,3 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (33,3; 33,3)
Min, Max	0; 0	33,3; 33,3

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
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 – Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

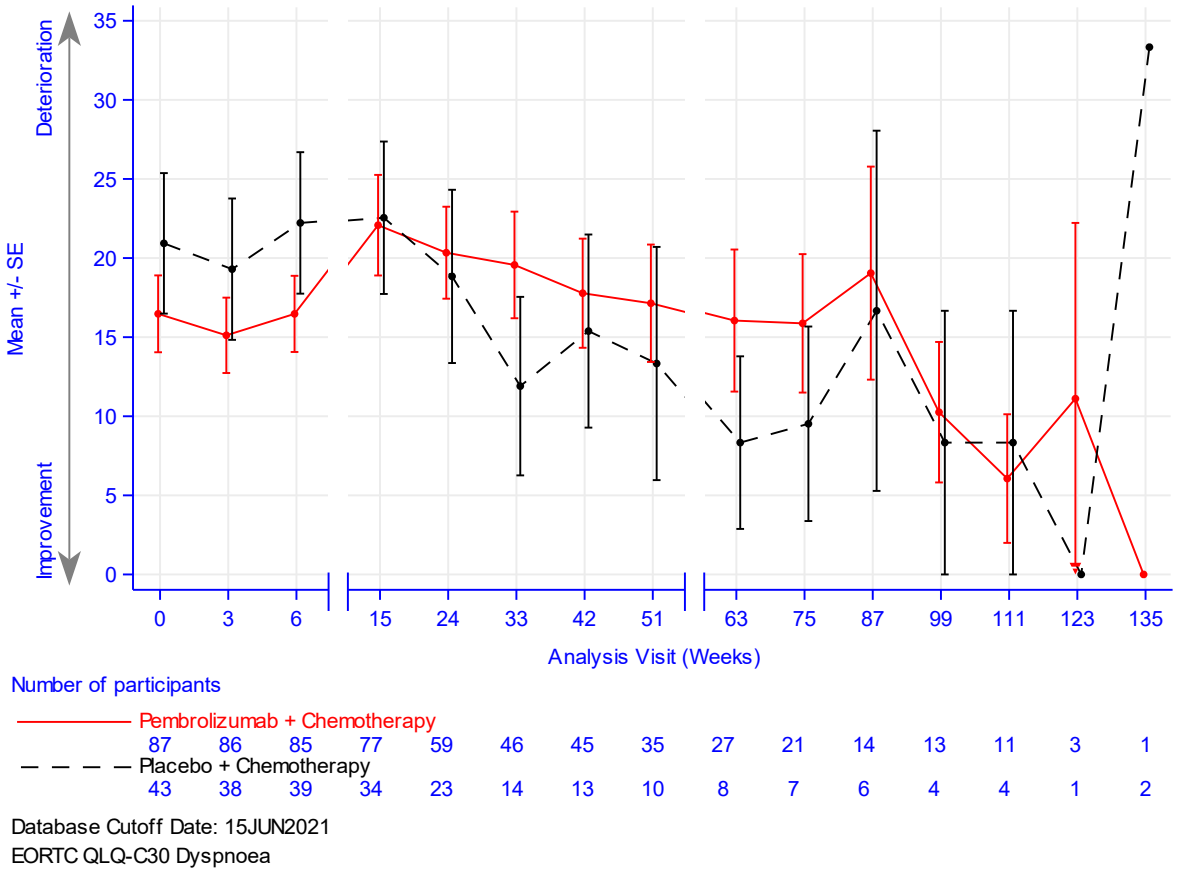

Abbildung 23: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-38 und Abbildung 23 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben im Studienverlauf bis auf Woche 135 auf einem gleichbleibenden Niveau. Eine wachsende Unsicherheit der Schätzung, gegen Ende der Beobachtungszeit, ist auf die sinkende Patientenanzahl zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Tabelle 4-39: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	**Studie: KEYNOTE 355[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Baseline		
N[d]	87	43
Mittelwert (SD)	33,7 (27,1)	35,7 (30,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	33,3 (0; 66,7)

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	86 25,2 (26,5) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	38 26,3 (28,1) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	85 25,5 (27) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	39 27,4 (25,2) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	77 33,3 (32) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	34 31,4 (31,7) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	59 25,4 (28,6) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	23 30,4 (24,4) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	46 22,5 (23,4) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	14 26,2 (14,2) 33,3 (33,3; 33,3) 0; 33,3
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	45 25,2 (24,8) 33,3 (0; 33,3) 0; 66,7	13 25,6 (20) 33,3 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	35 25,7 (24,4) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	10 33,3 (22,2) 33,3 (33,3; 33,3) 0; 66,7
Woche 63		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 25,9 (29,7) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	8 8,3 (15,4) 0 (0; 16,7) 0; 33,3
Woche 75		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	21 19 (19,9) 33,3 (0; 33,3) 0; 66,7	7 19 (32,5) 0 (0; 66,7) 0; 66,7

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Woche 87		
N[d]	14	6
Mittelwert (SD)	19 (28,4)	11,1 (17,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 33,3
Woche 99		
N[d]	13	4
Mittelwert (SD)	30,8 (31,8)	25 (31,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	16,7 (0; 50)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 111		
N[d]	11	4
Mittelwert (SD)	18,2 (17,4)	16,7 (19,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
Woche 123		
N[d]	3	1
Mittelwert (SD)	33,3 (0)	33,3 (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	33,3 (33,3; 33,3)
Min, Max	33,3; 33,3	33,3; 33,3
Woche 135		
N[d]	1	2
Mittelwert (SD)	100 (-)	33,3 (0)
Median (Q1; Q3)	100 (100; 100)	33,3 (33,3; 33,3)
Min, Max	100; 100	33,3; 33,3

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021

b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung

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 – Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

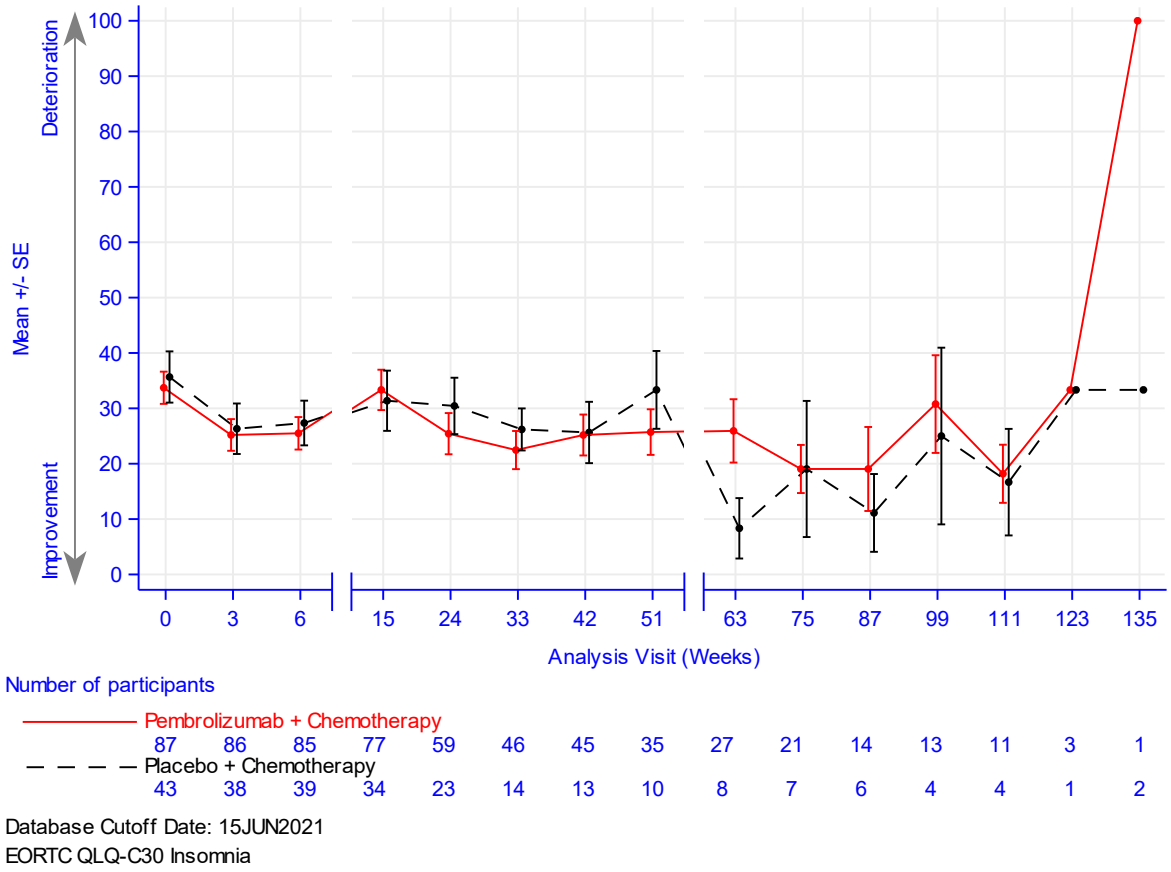

Abbildung 24: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-39 und Abbildung 24 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf bis auf Woche 63 und 135 auf einem gleichbleibenden Niveau. Eine wachsende Unsicherheit der Schätzung, gegen Ende der Beobachtungszeit, ist auf die sinkende Patientenanzahl zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust

Tabelle 4-40: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	**Studie: KEYNOTE 355[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	87 16,5 (24,8) 0 (0; 33,3) 0; 100	43 15,5 (26,6) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	86 20,5 (27,1) 0 (0; 33,3) 0; 100	38 18,4 (25,3) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	85 19,6 (26,9) 0 (0; 33,3) 0; 100	39 18,8 (27,4) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	77 26,4 (31,7) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	34 22,5 (28,1) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	59 19,8 (27,8) 0 (0; 33,3) 0; 100	23 17,4 (26,3) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	46 25,4 (30) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	14 11,9 (16,6) 0 (0; 33,3) 0; 33,3
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	45 23 (31,6) 0 (0; 33,3) 0; 100	13 7,7 (14,6) 0 (0; 0) 0; 33,3
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	35 21,9 (25,5) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	10 13,3 (17,2) 0 (0; 33,3) 0; 33,3
Woche 63		
N[d]	27	8

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Mittelwert (SD)	23,5 (27,4)	16,7 (25,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 75		
N[d]	21	7
Mittelwert (SD)	22,2 (32,2)	23,8 (31,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 87		
N[d]	14	6
Mittelwert (SD)	19 (31,3)	5,6 (13,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 33,3
Woche 99		
N[d]	13	4
Mittelwert (SD)	7,7 (14,6)	16,7 (19,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
Woche 111		
N[d]	11	4
Mittelwert (SD)	9,1 (15,6)	16,7 (19,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
Woche 123		
N[d]	3	1
Mittelwert (SD)	33,3 (33,3)	0 (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 66,7)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 0
Woche 135		
N[d]	1	2
Mittelwert (SD)	0 (-)	50 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	50 (33,3; 66,7)
Min, Max	0; 0	33,3; 66,7

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021

b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung

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 - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

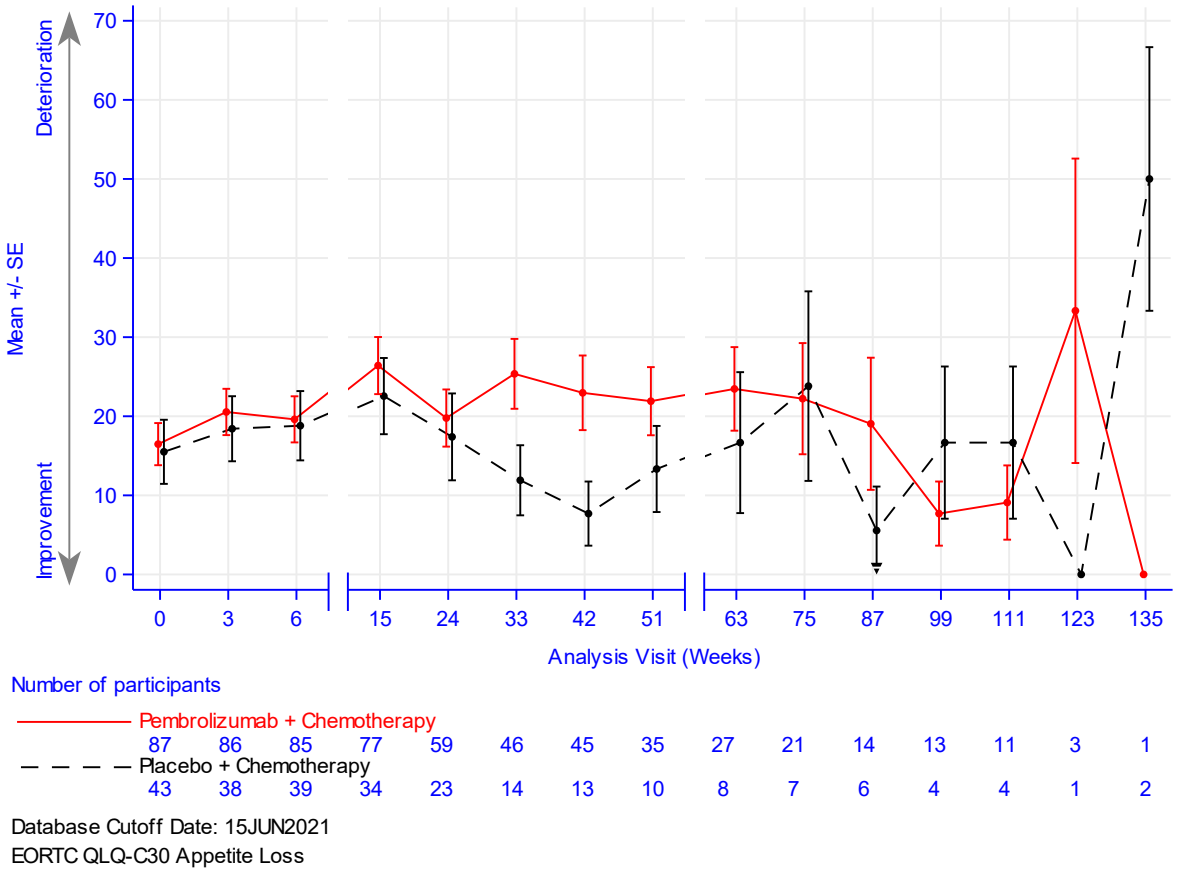

Abbildung 25: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-40 und Abbildung 25 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf bis auf Woche 33, 42, 123 und 135 auf einem gleichbleibenden Niveau. Eine wachsende Unsicherheit der Schätzung, gegen Ende der Beobachtungszeit, ist auf die sinkende Patientenanzahl zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

Tabelle 4-41: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	**Studie: KEYNOTE 355[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD)	87 10,7 (20)	43 17,1 (32)

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 3		
N[d]	86	38
Mittelwert (SD)	14 (24,2)	9,6 (21,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N[d]	85	39
Mittelwert (SD)	12,5 (22,4)	12,8 (26,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 15		
N[d]	77	34
Mittelwert (SD)	16,5 (26,8)	12,7 (26)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 24		
N[d]	59	23
Mittelwert (SD)	18,1 (30,5)	13 (19,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 33		
N[d]	46	14
Mittelwert (SD)	8 (17,5)	19 (21,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 42		
N[d]	45	13
Mittelwert (SD)	16,3 (20,9)	15,4 (22)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 51		
N[d]	35	10
Mittelwert (SD)	14,3 (23,3)	16,7 (17,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
Woche 63		
N[d]	27	8
Mittelwert (SD)	8,6 (17,5)	20,8 (24,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 75		
N[d]	21	7
Mittelwert (SD)	11,1 (16,1)	19 (26,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7
Woche 87		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 11,9 (16,6) 0 (0; 33,3) 0; 33,3	6 16,7 (18,3) 16,7 (0; 33,3) 0; 33,3
Woche 99		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	13 12,8 (21,7) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	4 41,7 (41,9) 33,3 (16,7; 66,7) 0; 100
Woche 111		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	11 12,1 (22,5) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	4 25 (31,9) 16,7 (0; 50) 0; 66,7
Woche 123		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	3 22,2 (19,2) 33,3 (0; 33,3) 0; 33,3	1 0 (-) 0 (0; 0) 0; 0
Woche 135		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	1 0 (-) 0 (0; 0) 0; 0	2 16,7 (23,6) 16,7 (0; 33,3) 0; 33,3

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021

b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung

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 - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

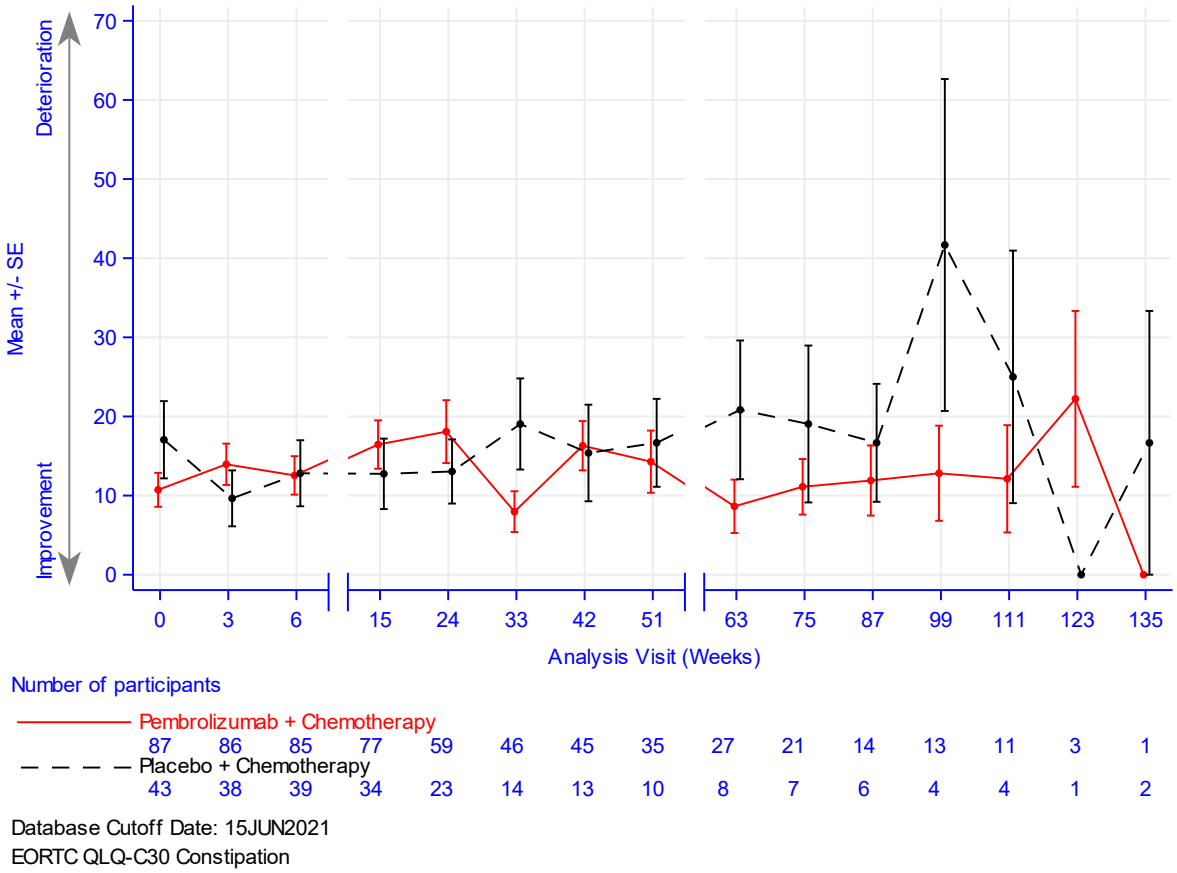

Abbildung 26: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-41 und Abbildung 26 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf bis auf Woche 33, 63, 99 und 123 auf einem gleichbleibenden Niveau. Eine wachsende Unsicherheit der Schätzung, gegen Ende der Beobachtungszeit, ist auf die sinkende Patientenanzahl zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhö

Tabelle 4-42: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	**Studie: KEYNOTE 355[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD)	87 3,1 (9,7)	43 9,3 (18,3)

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7
Woche 3		
N[d]	86	38
Mittelwert (SD)	10,5 (19,3)	13,2 (19,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 6		
N[d]	85	39
Mittelwert (SD)	9 (23,8)	8,5 (14,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 33,3
Woche 15		
N[d]	77	34
Mittelwert (SD)	11,3 (17,6)	8,8 (20,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 24		
N[d]	59	23
Mittelwert (SD)	13 (24,8)	8,7 (18)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 33		
N[d]	46	14
Mittelwert (SD)	8 (21,3)	4,8 (12,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 33,3
Woche 42		
N[d]	45	13
Mittelwert (SD)	5,9 (12,9)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 0
Woche 51		
N[d]	35	10
Mittelwert (SD)	6,7 (13,5)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 0
Woche 63		
N[d]	27	8
Mittelwert (SD)	4,9 (12,1)	4,2 (11,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
Woche 75		
N[d]	21	7
Mittelwert (SD)	11,1 (21,9)	9,5 (16,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
Woche 87		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 4,8 (12,1) 0 (0; 0) 0; 33,3	6 5,6 (13,6) 0 (0; 0) 0; 33,3
Woche 99		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	13 5,1 (12,5) 0 (0; 0) 0; 33,3	4 8,3 (16,7) 0 (0; 16,7) 0; 33,3
Woche 111		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	11 6,1 (13,5) 0 (0; 0) 0; 33,3	4 8,3 (16,7) 0 (0; 16,7) 0; 33,3
Woche 123		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	3 0 (0) 0 (0; 0) 0; 0	1 0 (-) 0 (0; 0) 0; 0
Woche 135		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	1 0 (-) 0 (0; 0) 0; 0	2 33,3 (0) 33,3 (33,3; 33,3) 33,3; 33,3

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021

b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung

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 - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

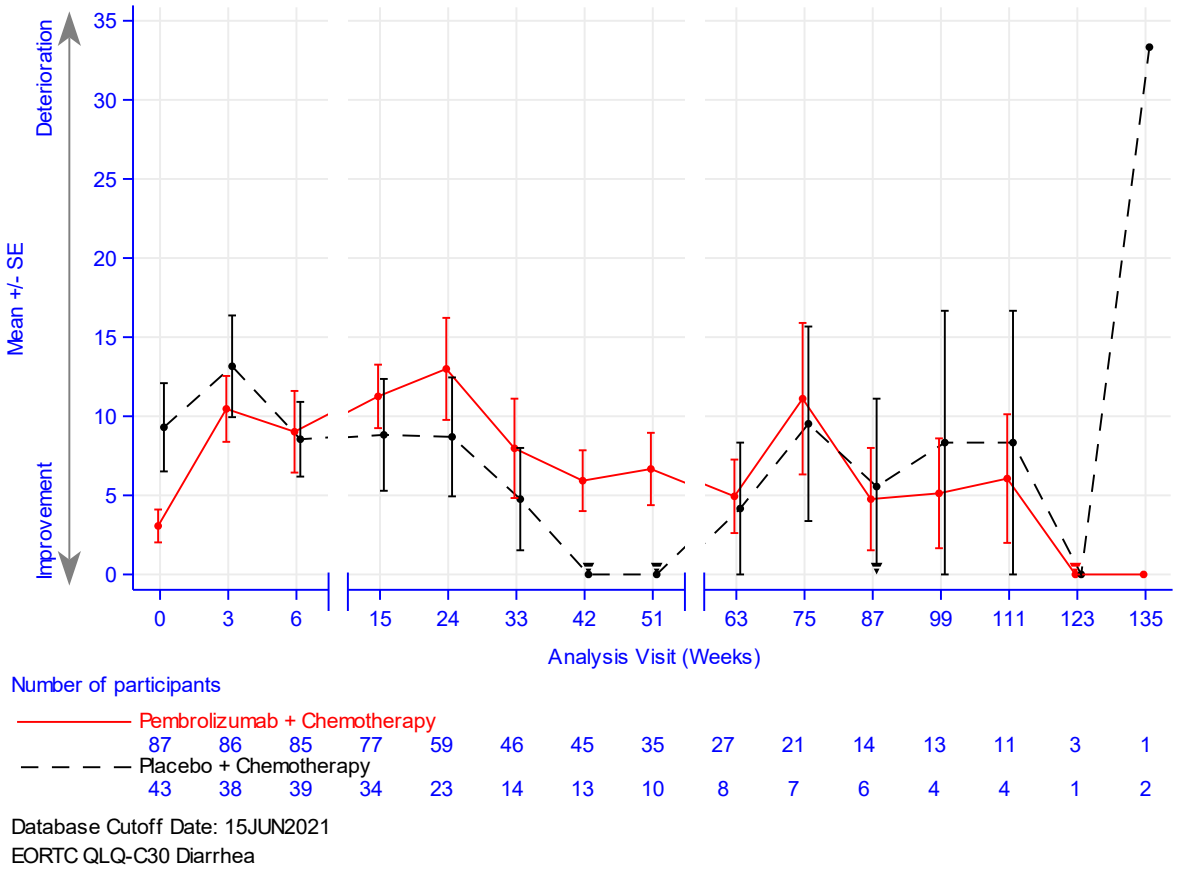

Abbildung 27: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-42 und Abbildung 27 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf bis auf Woche 0, 42, 51 und 135 auf einem gleichbleibenden Niveau Eine wachsende Unsicherheit der Schätzung, gegen Ende der Beobachtungszeit, ist auf die sinkende Patientenanzahl zurückzuführen.

EORTC QLQ-BR23

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie

Tabelle 4-43: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-BR23 Nebenwirkungen der systemischen Therapie	**Studie: KEYNOTE 355[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	87 11,9 (10,2) 9,5 (4,8; 19) 0; 47,6	43 15 (14,2) 9,5 (4,8; 23,8) 0; 57,1
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	85 25,9 (16,6) 23,8 (14,3; 33,3) 0; 81	38 25,1 (15,9) 23,8 (9,5; 33,3) 0; 71,4
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	85 26,7 (16,9) 28,6 (14,3; 38,1) 0; 76,2	39 25,2 (14,4) 23,8 (14,3; 33,3) 0; 52,4
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	77 33,1 (18,9) 33,3 (19; 42,9) 0; 90,5	34 30,7 (20,5) 28,6 (14,3; 42,9) 0; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	59 25,3 (19,2) 23,8 (9,5; 38,1) 0; 95,2	23 21,7 (22) 14,3 (4,8; 33,3) 0; 90,5
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	46 26,9 (17,1) 26,2 (9,5; 38,1) 0; 61,9	14 23,5 (12,6) 21,4 (14,3; 38,1) 0; 38,1
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	45 23,6 (18,6) 19 (9,5; 33,3) 0; 76,2	13 19,8 (8) 19 (19; 23,8) 4,8; 33,3
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	35 23,1 (18,8) 19 (4,8; 33,3) 0; 76,2	10 19 (14,4) 16,7 (9,5; 33,3) 0; 42,9

EORTC QLQ-BR23 Nebenwirkungen der systemischen Therapie	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Woche 63		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 22,2 (19,4) 19 (4,8; 38,1) 0; 66,7	8 18,5 (13,3) 19 (9,5; 23,8) 0; 42,9
Woche 75		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	21 21,1 (15,6) 19 (9,5; 33,3) 0; 42,9	7 19 (17,2) 9,5 (4,8; 38,1) 4,8; 47,6
Woche 87		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 20,7 (17,8) 14,3 (9,5; 28,6) 0; 66,7	6 15,9 (14) 9,5 (4,8; 28,6) 4,8; 38,1
Woche 99		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	13 20,1 (16) 14,3 (4,8; 38,1) 0; 42,9	4 23,8 (6,7) 26,2 (19; 28,6) 14,3; 28,6
Woche 111		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	11 16,9 (14,5) 14,3 (4,8; 28,6) 0; 47,6	4 26,2 (21,1) 28,6 (9,5; 42,9) 0; 47,6
Woche 123		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	3 17,5 (7,3) 19 (9,5; 23,8) 9,5; 23,8	1 9,5 (-) 9,5 (9,5; 9,5) 9,5; 9,5
Woche 135		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	1 4,8 (-) 4,8 (4,8; 4,8) 4,8; 4,8	2 33,3 (13,5) 33,3 (23,8; 42,9) 23,8; 42,9

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

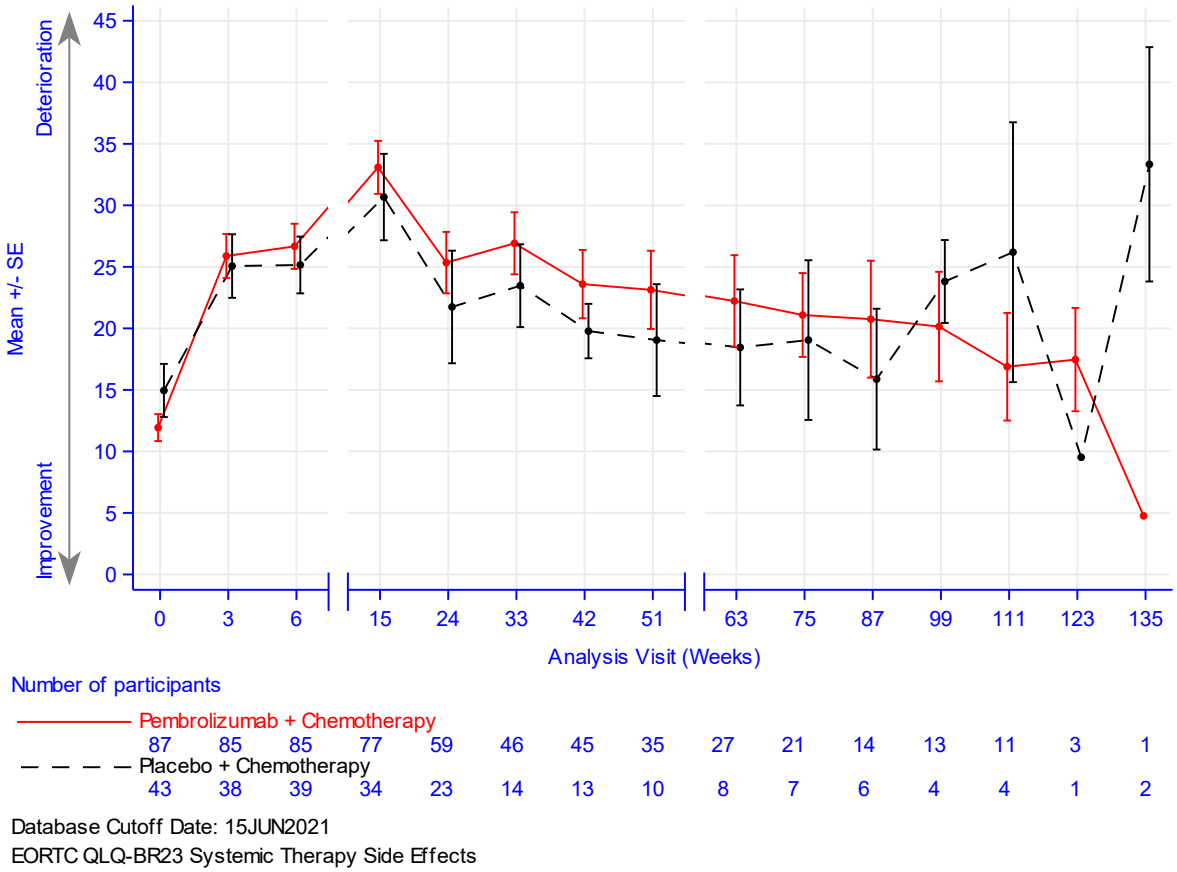

Abbildung 28: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-43 und Abbildung 28 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie des EORTC QLQ-BR23 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben im Studienverlauf bis auf Woche 123 und 135 auf einem gleichbleibenden Niveau. Eine wachsende Unsicherheit der Schätzung, gegen Ende der Beobachtungszeit, ist auf die sinkende Patientenanzahl zurückzuführen.

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Symptome im Brustbereich

Tabelle 4-44: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-BR23 Symptome im Brustbereich	**Studie: KEYNOTE 355[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	87 24,6 (23,7) 16,7 (8,3; 33,3) 0; 91,7	43 23,6 (21,7) 25 (0; 41,7) 0; 91,7
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	85 16,2 (16) 16,7 (0; 25) 0; 75	38 18,2 (18,3) 16,7 (0; 25) 0; 83,3
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	85 13,2 (14,5) 8,3 (0; 16,7) 0; 58,3	39 20,5 (20,7) 16,7 (8,3; 33,3) 0; 83,3
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	77 13,9 (17,6) 8,3 (0; 16,7) 0; 75	34 27,2 (25,6) 16,7 (8,3; 41,7) 0; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	59 15 (20,2) 8,3 (0; 25) 0; 91,7	23 23,2 (22,3) 16,7 (0; 33,3) 0; 75
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	46 11,8 (14,5) 8,3 (0; 25) 0; 66,7	14 22 (24,2) 16,7 (0; 41,7) 0; 75
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	45 12,4 (15,6) 8,3 (0; 25) 0; 50	13 17,9 (27,4) 8,3 (0; 25) 0; 100
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	35 13,1 (17,3) 8,3 (0; 25) 0; 66,7	10 16,7 (22,2) 8,3 (0; 25) 0; 66,7
Woche 63		
N[d]	27	8

EORTC QLQ-BR23 Symptome im Brustbereich	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	16,4 (23,8) 8,3 (0; 25) 0; 100	13,5 (10,9) 12,5 (4,2; 25) 0; 25
Woche 75		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	21 10,3 (13,9) 0 (0; 16,7) 0; 41,7	7 7,1 (7,5) 8,3 (0; 16,7) 0; 16,7
Woche 87		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 8,9 (16,5) 0 (0; 16,7) 0; 58,3	6 9,7 (11,1) 8,3 (0; 16,7) 0; 25
Woche 99		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	13 5,8 (7,9) 0 (0; 8,3) 0; 25	4 12,5 (10,8) 12,5 (4,2; 20,8) 0; 25
Woche 111		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	11 4,5 (7,8) 0 (0; 8,3) 0; 25	4 0 (0) 0 (0; 0) 0; 0
Woche 123		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	3 16,7 (8,3) 16,7 (8,3; 25) 8,3; 25	1 8,3 (-) 8,3 (8,3; 8,3) 8,3; 8,3
Woche 135		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	1 0 (-) 0 (0; 0) 0; 0	2 20,8 (17,7) 20,8 (8,3; 33,3) 8,3; 33,3

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

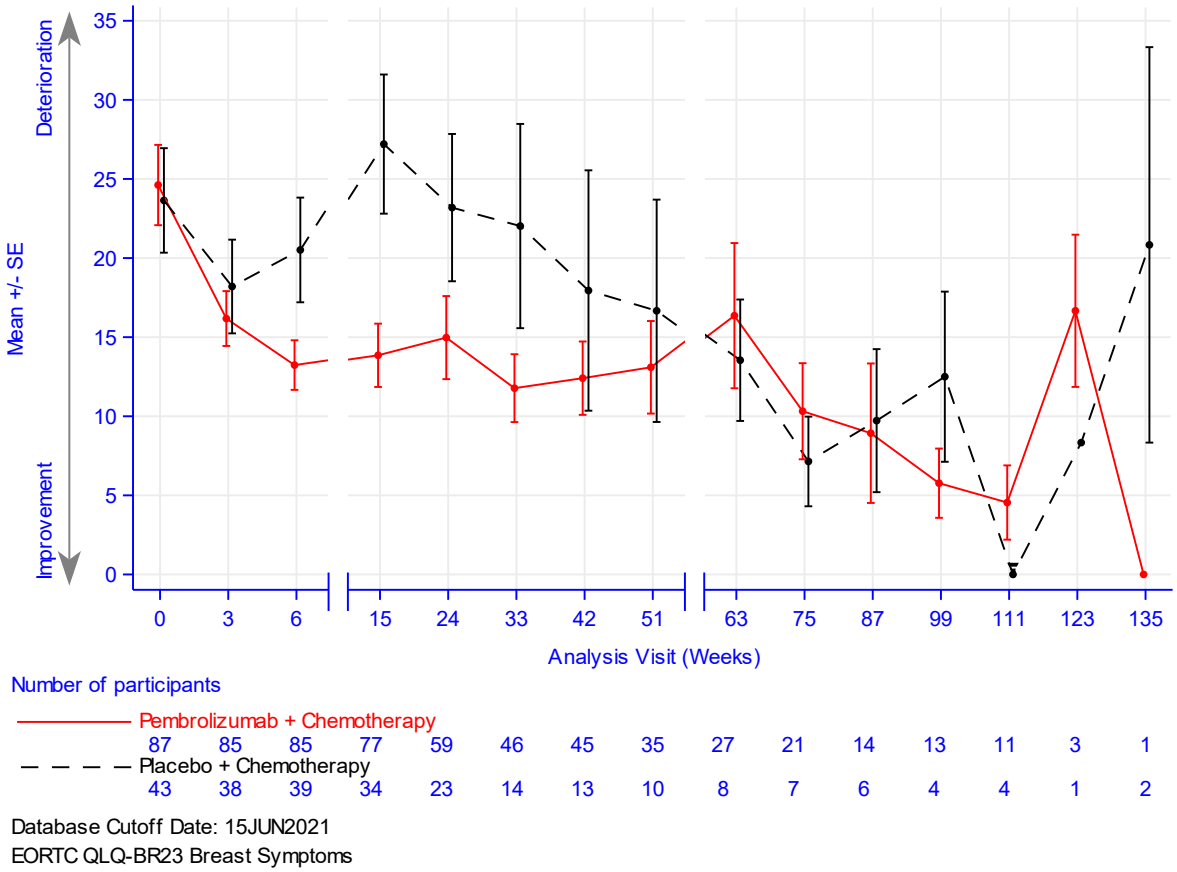

Abbildung 29: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Symptome im Brustbereich zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-44 und Abbildung 29 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf bis auf Woche 6, 15, 24, 33, 111, 123 und 135 auf einem gleichbleibenden Niveau. Eine wachsende Unsicherheit der Schätzung, gegen Ende der Beobachtungszeit, ist auf die sinkende Patientenanzahl zurückzuführen.

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Symptome im Armbereich

Tabelle 4-45: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-BR23 Symptome im Armbereich	**Studie: KEYNOTE 355[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	87 25 (25,2) 22,2 (0; 33,3) 0; 100	43 26,6 (27,2) 22,2 (0; 55,6) 0; 88,9
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	85 21,2 (21,6) 11,1 (0; 33,3) 0; 77,8	38 24,3 (26,8) 11,1 (0; 44,4) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	85 16,6 (17,6) 11,1 (0; 33,3) 0; 88,9	39 22,2 (25,4) 11,1 (0; 44,4) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	77 20,5 (21,3) 11,1 (0; 33,3) 0; 77,8	34 34 (34) 22,2 (11,1; 55,6) 0; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	59 20 (22,3) 11,1 (0; 33,3) 0; 100	23 33,3 (29,4) 33,3 (0; 44,4) 0; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	46 21 (23) 11,1 (0; 33,3) 0; 88,9	14 25,4 (20,2) 27,8 (11,1; 44,4) 0; 55,6
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	45 18,5 (24,6) 11,1 (0; 22,2) 0; 88,9	13 32,5 (29,6) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	35 26,7 (24,7) 22,2 (0; 44,4) 0; 77,8	10 34,4 (30,7) 33,3 (0; 66,7) 0; 77,8
Woche 63		
N[d]	27	8

EORTC QLQ-BR23 Symptome im Armbereich	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27,2 (34,2) 11,1 (0; 44,4) 0; 100	23,6 (26,2) 16,7 (0; 44,4) 0; 66,7
Woche 75		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	21 25,9 (28,6) 11,1 (0; 55,6) 0; 77,8	7 33,3 (43,5) 11,1 (0; 88,9) 0; 100
Woche 87		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 25,4 (27,7) 16,7 (0; 44,4) 0; 66,7	6 27,8 (31,2) 11,1 (11,1; 55,6) 0; 77,8
Woche 99		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	13 29,1 (32,9) 11,1 (0; 55,6) 0; 100	4 38,9 (26,4) 38,9 (16,7; 61,1) 11,1; 66,7
Woche 111		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	11 23,2 (24,6) 22,2 (0; 55,6) 0; 55,6	4 30,6 (41,9) 16,7 (0; 61,1) 0; 88,9
Woche 123		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	3 51,9 (23,1) 44,4 (33,3; 77,8) 33,3; 77,8	1 77,8 (-) 77,8 (77,8; 77,8) 77,8; 77,8
Woche 135		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	1 11,1 (-) 11,1 (11,1; 11,1) 11,1; 11,1	2 38,9 (39,3) 38,9 (11,1; 66,7) 11,1; 66,7

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

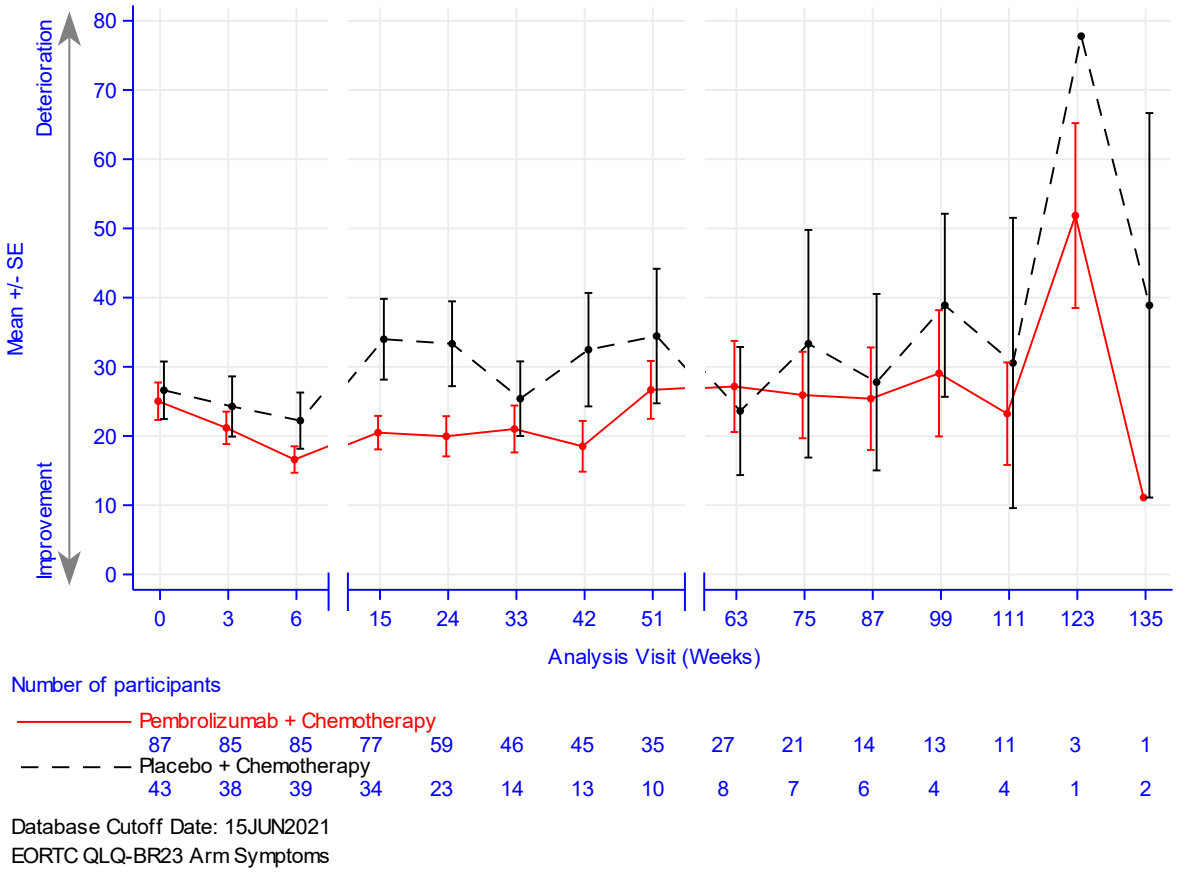

Abbildung 30: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Symptome im Armbereich zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-45 und Abbildung 30 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf bis auf Woche 15, 24, 42 und 123 auf einem gleichbleibenden Niveau. Eine wachsende Unsicherheit der Schätzung, gegen Ende der Beobachtungszeit, ist auf die sinkende Patientenanzahl zurückzuführen.

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Belastung durch Haarausfall

Tabelle 4-46: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-BR23 Belastung durch Haarausfall[e]	**Studie: KEYNOTE 355[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	87 3,8 (16,4) 0 (0; 0) 0; 100	43 5,4 (21,7) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	85 30,6 (31,8) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	38 36 (35) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	85 36,9 (37,5) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	39 29,1 (32,6) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	77 29,9 (36,9) 0 (0; 33,3) 0; 100	34 19,6 (30,8) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	59 22,6 (34,2) 0 (0; 33,3) 0; 100	23 17,4 (33,1) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	46 23,2 (31,3) 0 (0; 33,3) 0; 100	14 21,4 (36,1) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	45 17,8 (33) 0 (0; 33,3) 0; 100	13 17,9 (32,2) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	35 12,4 (25,7) 0 (0; 0) 0; 100	10 16,7 (36) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 63		
N[d]	27	8

EORTC QLQ-BR23 Belastung durch Haarausfall[e]	**Studie: KEYNOTE 355[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Mittelwert (SD)	7,4 (16,9)	25 (38,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 50)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 75		
N[d]	21	7
Mittelwert (SD)	11,1 (19,2)	28,6 (30)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 87		
N[d]	14	6
Mittelwert (SD)	4,8 (12,1)	11,1 (17,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
Woche 99		
N[d]	13	4
Mittelwert (SD)	5,1 (12,5)	8,3 (16,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
Woche 111		
N[d]	11	4
Mittelwert (SD)	6,1 (13,5)	33,3 (27,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (16,7; 50)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7
Woche 123		
N[d]	3	1
Mittelwert (SD)	11,1 (19,2)	0 (-)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 0
Woche 135		
N[d]	1	2
Mittelwert (SD)	0 (-)	33,3 (47,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 0	0; 66,7

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021

b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung

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-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

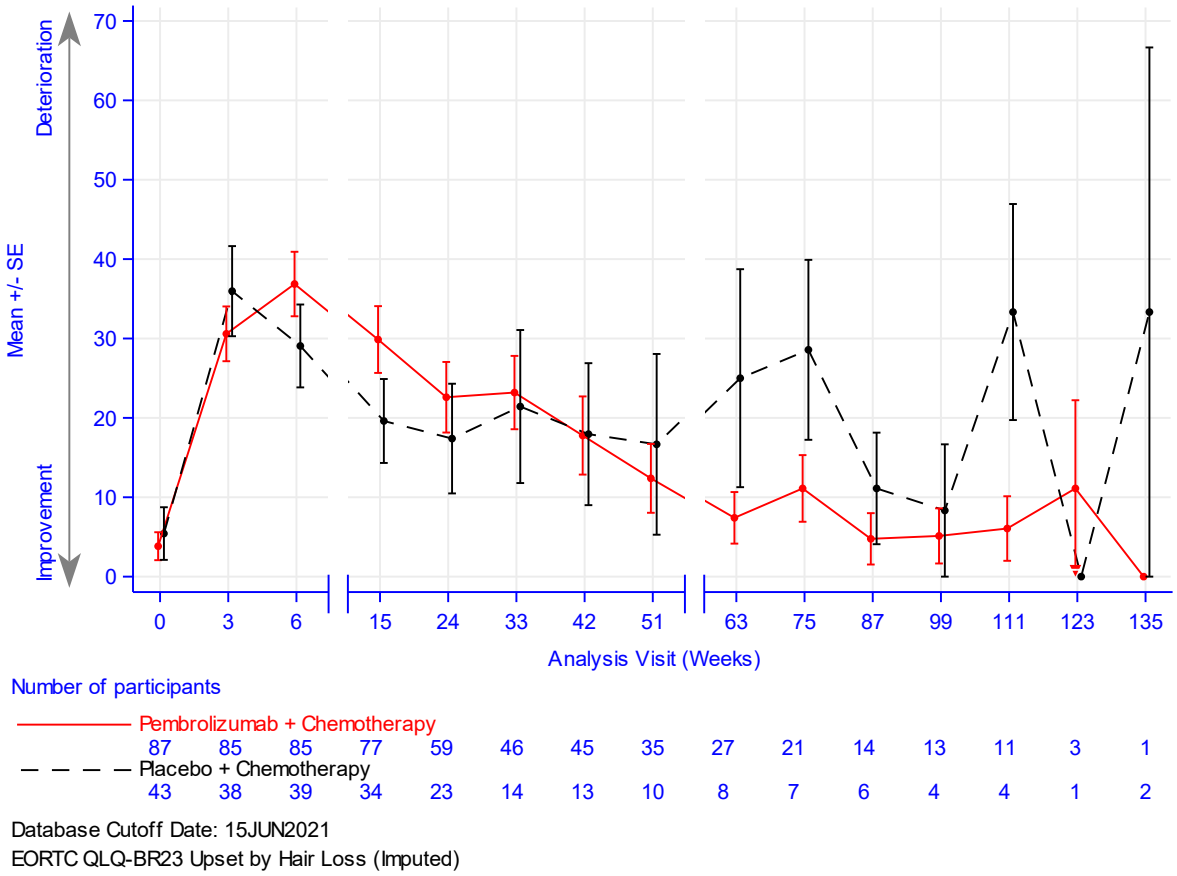

Abbildung 31: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Belastung durch Haarausfall zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-46 und Abbildung 31 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf bis auf Woche 15, 63, 75 und 111 auf einem gleichbleibenden Niveau. Eine wachsende Unsicherheit der Schätzung, gegen Ende der Beobachtungszeit, ist auf die sinkende Patientenanzahl zurückzuführen.

EQ-5D VAS

Tabelle 4-47: Auswertung über den Studienverlauf des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D VAS	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	88 73,7 (16,2) 77,5 (60; 88,5) 36; 100	44 72,7 (18,6) 76,5 (59,5; 88,5) 40; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	86 72,2 (15,2) 72,5 (60; 84) 41; 100	38 69,9 (19,4) 74,5 (59; 82) 22; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	85 70,7 (17,1) 71 (60; 82) 10; 100	39 71,4 (18,7) 77 (60; 87) 33; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	77 67,4 (17,5) 70 (52; 80) 33; 97	34 65,7 (21,7) 71 (49; 80) 0; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	59 71,2 (16,8) 70 (60; 87) 19; 95	23 68,3 (22,9) 71 (52; 88) 10; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	46 68,9 (16,1) 72 (56; 80) 13; 92	14 76,6 (13,2) 79,5 (70; 85) 50; 100
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	46 69,5 (19,9) 72 (61; 85) 4; 96	13 75,8 (14,4) 79 (71; 85) 50; 97
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	35 68,3 (17,7) 70 (55; 82) 28; 92	10 73,8 (16,3) 77 (57; 88) 47; 95
Woche 63		
N[d]	27	8

EQ-5D VAS	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	67,5 (17,5) 71 (52; 82) 29; 99	80,4 (10) 81 (73; 85,5) 66; 98
Woche 75		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	21 67,9 (24,1) 70 (60; 90) 20; 95	7 82,6 (8) 84 (79; 90) 68; 92
Woche 87		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 68,4 (19,9) 65 (51; 88) 30; 93	6 75 (12,1) 76,5 (68; 83) 56; 90
Woche 99		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	13 73,9 (14) 71 (69; 83) 49; 92	4 80 (6,5) 81,5 (75,5; 84,5) 71; 86
Woche 111		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	11 77,4 (11,1) 80 (67; 91) 62; 93	4 83,5 (11,2) 83,5 (75,5; 91,5) 70; 97
Woche 123		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	3 80,7 (10) 80 (71; 91) 71; 91	1 40 (-) 40 (40; 40) 40; 40
Woche 135		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	1 49 (-) 49 (49; 49) 49; 49	2 80,5 (7,8) 80,5 (75; 86) 75; 86

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
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

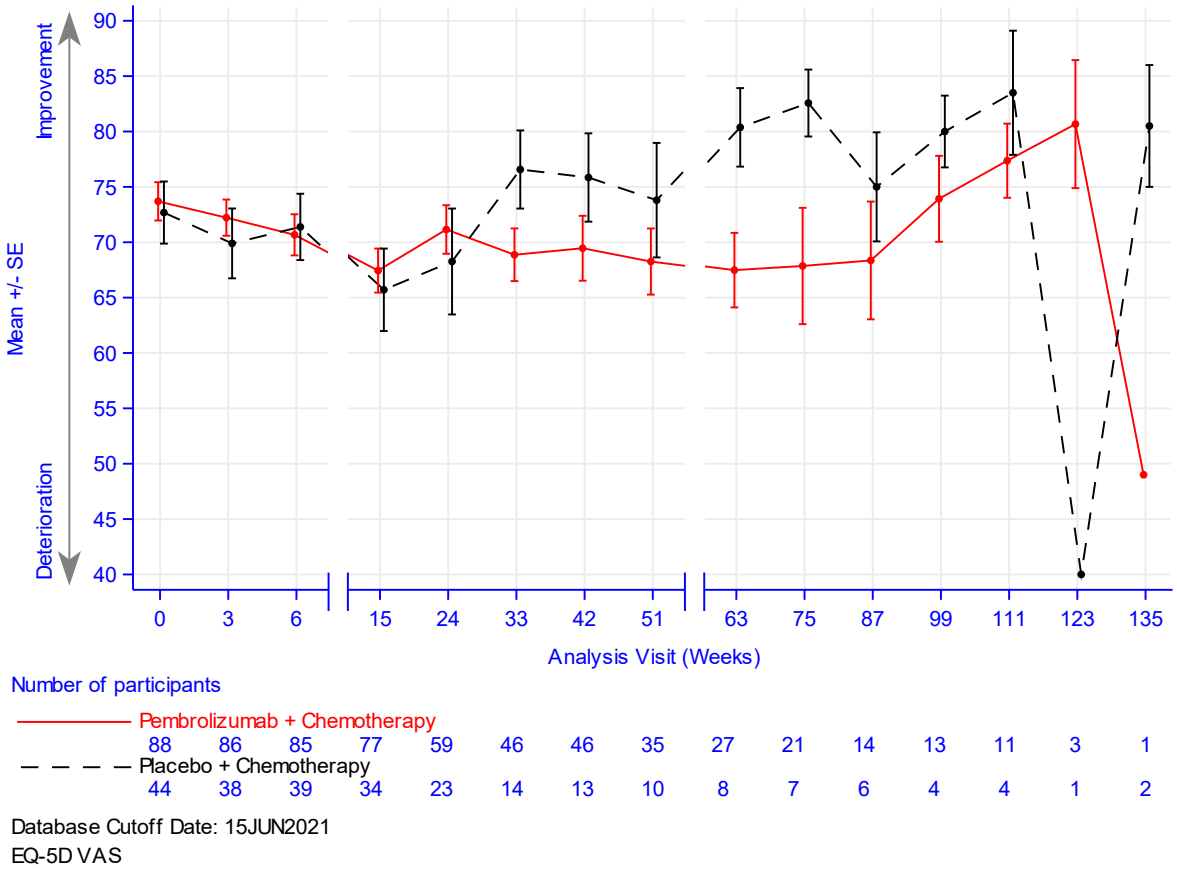

Abbildung 32: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-47 und Abbildung 32 ist ersichtlich, dass sich die Werte des Gesundheitszustands der VAS des EQ-5D zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf bis auf Woche 33, 63, 75, 123 und 135 auf einem gleichbleibenden Niveau. Eine wachsende Unsicherheit der Schätzung, gegen Ende der Beobachtungszeit, ist auf die sinkende Patientenanzahl zurückzuführen.

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

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

4.3.1.3.1.2.3 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 4-48: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 355	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. Zensierungsregeln für die Auswertung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben: • Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis (Progression oder Tod) hatten und auf keine Folgetherapie wechselten, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. • 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. • Patienten, die ein Ereignis (Progression oder Tod) hatten, nachdem maximal eine Krankheitsbewertung fehlte und vor Wechsel auf eine Folgetherapie (falls erfolgt), werden zum Zeitpunkt dieses Ereignisses (Progression oder Tod) gewertet. • Patienten, die ein Ereignis (Progression oder Tod) hatten, nachdem zwei oder mehr aufeinander folgende Krankheitsbewertungen fehlten oder der Patient auf eine Folgetherapie wechselte (falls erfolgt), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den fehlenden Krankheitsbewertungen und vor Wechsel auf eine Folgetherapie zensiert. Falls die Krankheitsprogression zwischen zwei Beobachtungszeitpunkten auftritt, wird der „wahre“ Zeitpunkt näherungsweise durch den Zeitpunkt der ersten Untersuchung bestimmt, in der ein Progress dokumentiert wird. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). 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. Zensierungsregeln für die Auswertung des Endpunkts Dauer des Ansprechens: • Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis (Progression oder Tod) hatten und auf keine Folgetherapie wechselten, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert • 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. • Patienten, die ein Ereignis (Progression oder Tod) hatten, nachdem maximal eine Krankheitsbewertung fehlte und vor Wechsel auf eine Folgetherapie (falls erfolgt), werden zum Zeitpunkt dieses Ereignisses (Progression oder Tod) gewertet.

Studie	Operationalisierung
	• Patienten, die ein Ereignis (Progression oder Tod) hatten, nachdem zwei oder mehr aufeinander folgende Krankheitsbewertungen fehlten oder der Patient auf eine Folgetherapie wechselte (falls erfolgt), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den fehlenden Krankheitsbewertungen und vor Wechsel auf eine Folgetherapie zensiert. 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 (15. Juni 2021) verwendet. Die Auswertungen der Interimsanalyse 2 (11. Dezember 2019) befinden sich ergänzend in Anhang 4-G. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung.
CPS: Combined Positive Score; ITT: Intention-To-Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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

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

Tabelle 4-49: 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 355						
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.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 355 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Die Bewertung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). 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 nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für die ergänzenden Morbiditätsendpunkte ist somit 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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Placebo + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + 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 [95 %-KI][e]**	**p-Wert[e,f]**
Progressionsfreies Überleben (BICR Primäranalyse)	96	54 (56,3)	9,9 [7,6; 19,7]	47	37 (78,7)	5,4 [3,5; 7,4]	0,48 [0,31; 0,75]	0,001

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Intention-To-Treat Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (ja vs. nein)
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

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist neben dem Gesamtüberleben primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 355. Die Erhebung erfolgt anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee. Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied HR [95 %-KI]: 0,48 [0,31; 0,75]; p = 0,001) von Pembrolizumab in Kombination mit

Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie. Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt 9,9 Monate im Interventionsarm und 5,4 Monate im Kontrollarm (Tabelle 4-50, Abbildung 33).

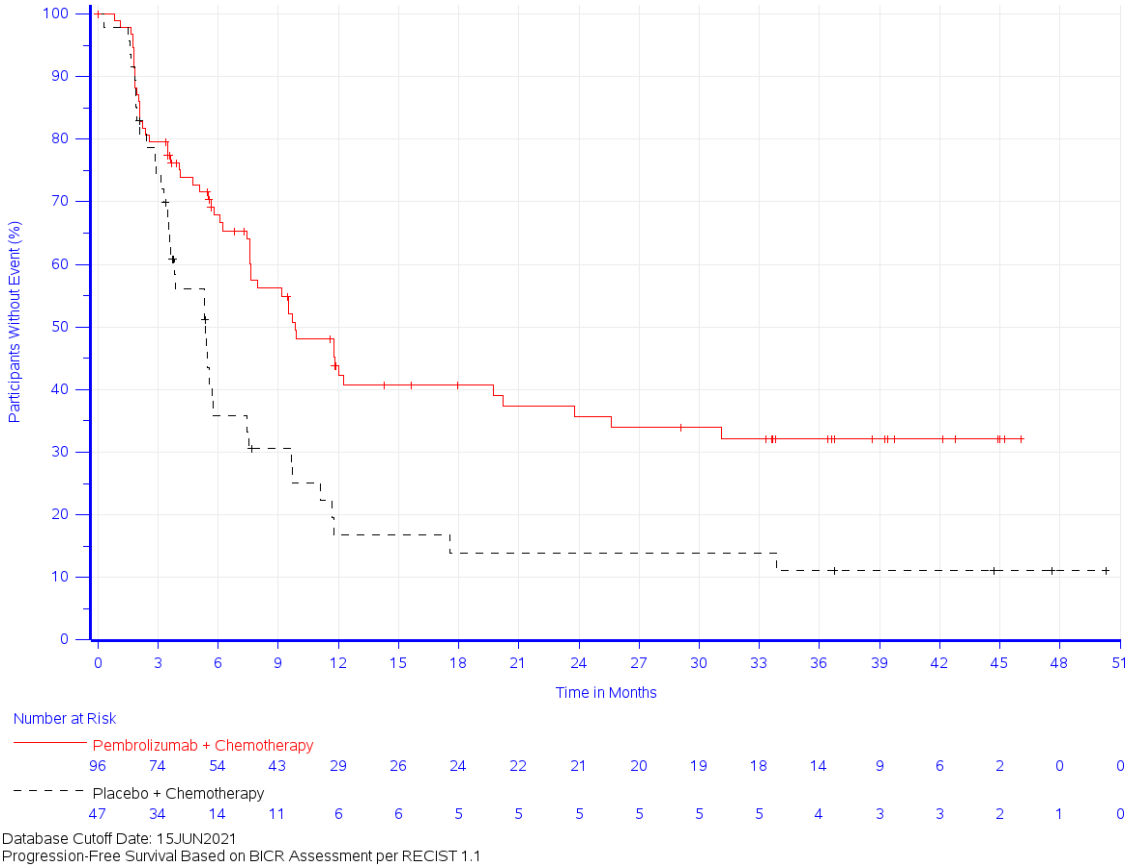

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben

Objektive Ansprechrate

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 355[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]		Placebo + Chemotherapie[b]		Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + Chemotherapie[b]		
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[e]	Adjustierte Risikodifferenz[f] [95 %-KI]
Objektive Ansprechrate[g]	96	54 (56,3)	47	16 (34,0)	1,67 [1,07; 2,60]	0,024	23,08 [5,49; 38,71]

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Intention-To-Treat Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
d: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (ja vs. nein)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
f: Miettinen und Nurminen Methode, stratifiziert nach Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (ja vs. nein)
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; RR: Relatives Risiko

Die Objektive Ansprechrate ist mit 56,3 % im Interventionsarm gegenüber 34,0 % im Kontrollarm signifikant. Die adjustierte Risikodifferenz zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 23,08 (adjustierte Differenz: [95 %-KI]: 23,08 [5,49; 38,71], das Relative Risiko 1,67 (RR [95 %-KI]: 1,67 [1,07; 2,60]; p = 0,024) (Tabelle 4-51).

Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (15. Juni 2021) beträgt die mediane Dauer des Ansprechens 29,27 Monate im Interventionsarm und 5,26 Monate im Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt 1,87 Monate im Interventionsarm und 1,91 Monate im Kontrollarm. Während im Interventionsarm 20 Patienten (20,83 %) ein komplettes und 34 Patienten (35,42 %) ein partielles Ansprechen erreichten, waren es im Kontrollarm 5 Patienten (10,64 %) mit komplettem und 11 Patienten (23,40 %) mit partiellem Ansprechen. Die Anzahl an Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 12 Monate ist mit 21 Patienten (58,4 %) im Interventionsarm höher als mit 6 Patienten (37,5 %) im Kontrollarm.

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 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 355	Zur Einschätzung der Lebensqualität werden der globale Gesundheitsstatus und die 5 Funktionsskalen des eEORTC QLQ-C30 Fragenbogens Version 3.0 und die 4 Funktionsskalen des eEORTC QLQ-BR23 Fragebogens Version 1.0 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. Der krankheitsspezifische EORTC QLQ-BR23 ist ein validiertes Instrument (14) und umfasst 23 Fragen, von denen bis zu 7 verschiedene Fragen zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Funktionsskalen gehören: Körperbild, Sexuelle Aktivität (Multi-Items), Sexueller Genuss, sowie Zukunftsperspektive (Einzel-Items). Zur Beantwortung der 8 einzelnen Fragen, die in die Funktionsskalen 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-BR23 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (40) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (19). ***Hauptanalyse*** Es werden Ereigniszeitanalysen dargestellt. Von einer ersten klinisch relevanten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich der Patient von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 bzw. EORTC QLQ-BR23 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 mit nur einem Wert zu Studienbeginn und keiner Bewertung während der Behandlung werden an Tag 1 zensiert. Patienten mit mindestens einer Bewertung während der Behandlung, aber ohne Wert zu Studienbeginn, werden an Tag 1 zensiert.

Studie	Operationalisierung
	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 und EORTC QLQ-BR23 Fragebogen wurden gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Woche 3, 6, 15, 24, 33, 42, 51, 63, 75, 87, 99, 111, 123 und 135 erhoben. Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (15. Juni 2021) verwendet. Die Auswertungen der Interimsanalyse 2 (11. Dezember 2020) befinden sich ergänzend in Anhang 4-G. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung.
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-BR23: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23; FAS: Full-Analysis-Set; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil	

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) 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 355						
EORTC QLQ-C30[b]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EORTC QLQ-BR23[c]	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

c: Dies umfasst die Darstellung der vier Funktionsskalen

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23; 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.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 355 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die Rücklaufquoten betrugen bei beiden Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23) bis Woche 15 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 24 lagen die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen erstmals unter 70 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 befindet sich in Anhang 4-G.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23) ist somit als niedrig anzusehen.

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

Hauptanalyse

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Placebo + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + 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 [95 %-KI][f]**	**p-Wert[f,g]**
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)								
Globaler Gesundheitsstatus	94	55 (58,5)	5,8 [3,6; 9,9]	45	22 (48,9)	5,6 [3,5; 14,5]	0,99 [0,60; 1,63]	0,969
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)								
Körperliche Funktion	94	63 (67,0)	6,4 [3,8; 7,7]	45	23 (51,1)	5,6 [3,4; 14,5]	1,12 [0,69; 1,82]	0,651
Rollenfunktion	94	62 (66,0)	3,4 [1,4; 5,6]	45	26 (57,8)	4,9 [1,4; 9,7]	1,21 [0,76; 1,92]	0,418
Emotionale Funktion	94	47 (50,0)	9,7 [5,8; 12,0]	45	19 (42,2)	9,7 [4,5; -]	1,20 [0,70; 2,06]	0,505
Kognitive Funktion	94	66 (70,2)	3,5 [2,6; 5,5]	45	27 (60,0)	3,9 [1,4; 7,6]	1,11 [0,71; 1,74]	0,646
Soziale Funktion	94	65 (69,1)	3,5 [1,6; 3,8]	45	27 (60,0)	3,5 [1,4; 11,8]	1,03 [0,65; 1,61]	0,906
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen (10 Punkte)								
Körperbild	94	50 (53,2)	5,6 [3,5; 8,9]	45	27 (60,0)	3,5 [1,4; 5,6]	0,71 [0,44; 1,14]	0,160
Sexuelle Aktivität	94	34 (36,2)	Nicht erreicht [5,6; -]	45	17 (37,8)	22,7 [3,6; -]	0,80 [0,44; 1,44]	0,460
Sexueller Genuss[h]	52	12 (23,1)	6,3 [3,4; -]	23	4 (17,4)	Nicht erreicht [0,7; -]	1,46 [0,46; 4,61]	0,521
Zukunftsperspektive	94	38 (40,4)	11,3 [6,3; -]	45	17 (37,8)	25,3 [4,9; -]	1,07 [0,60; 1,91]	0,815

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021

b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung

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 Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (ja vs. nein)

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

h: Bei Patienten, die nicht sexuell aktiv waren, wurde auf das Item "Sexueller Genuss" keine Antwort gegeben.

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte weder im globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie und Placebo in Kombination mit Chemotherapie (Tabelle 4-54).

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in keiner der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie und Placebo in Kombination mit Chemotherapie (Tabelle 4-54).

EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus

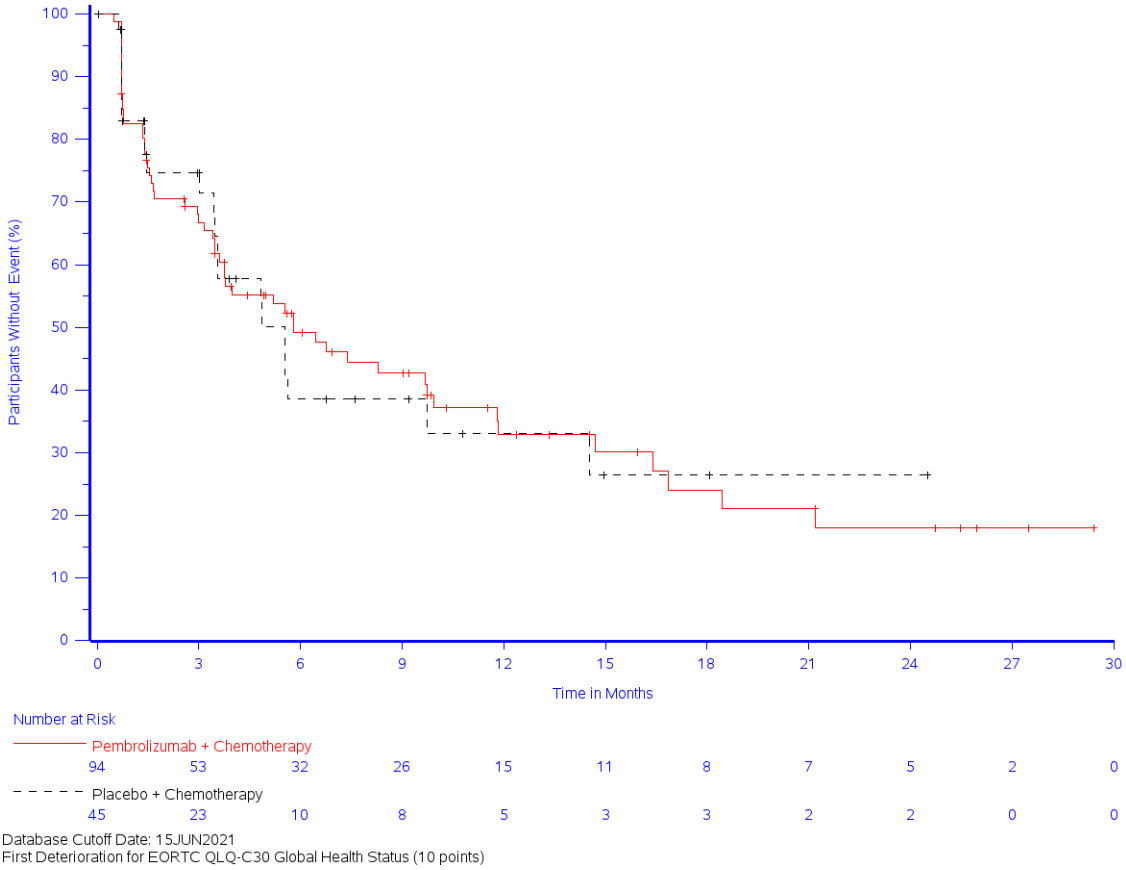

Abbildung 34: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

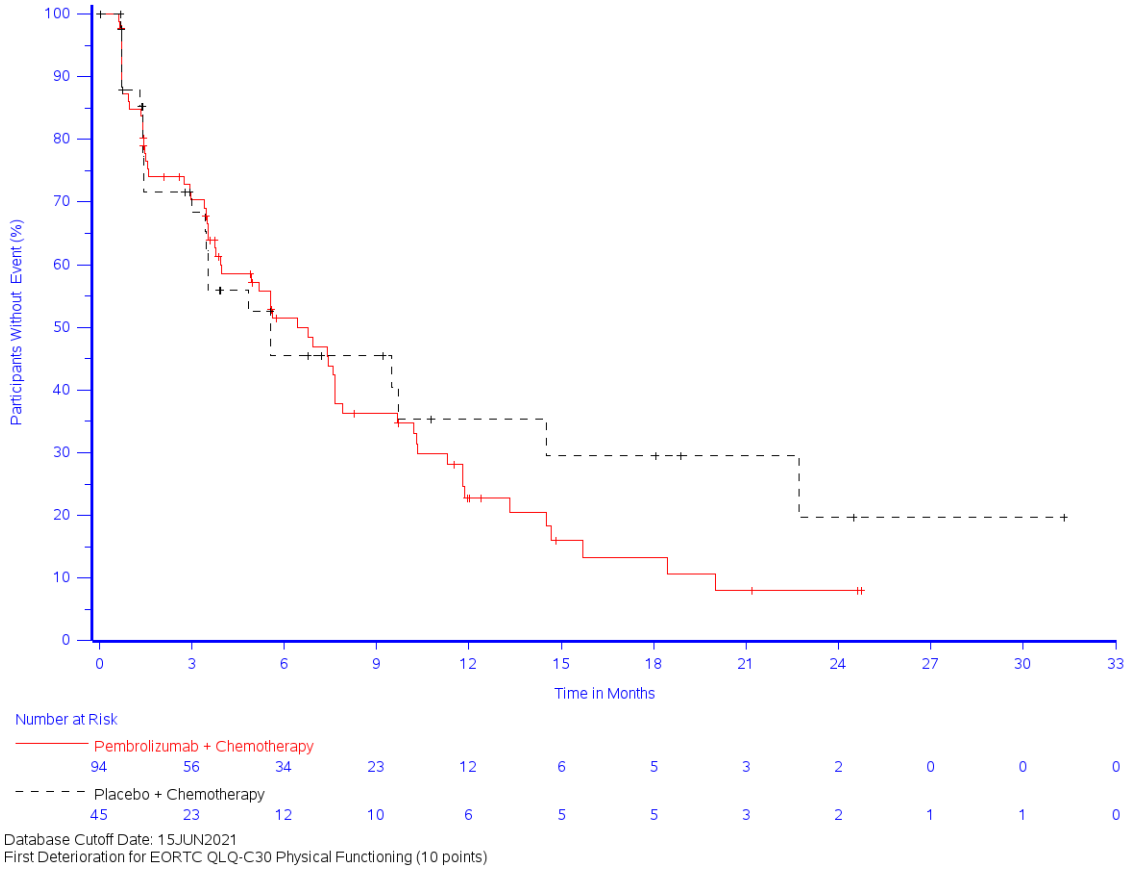

Abbildung 35: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

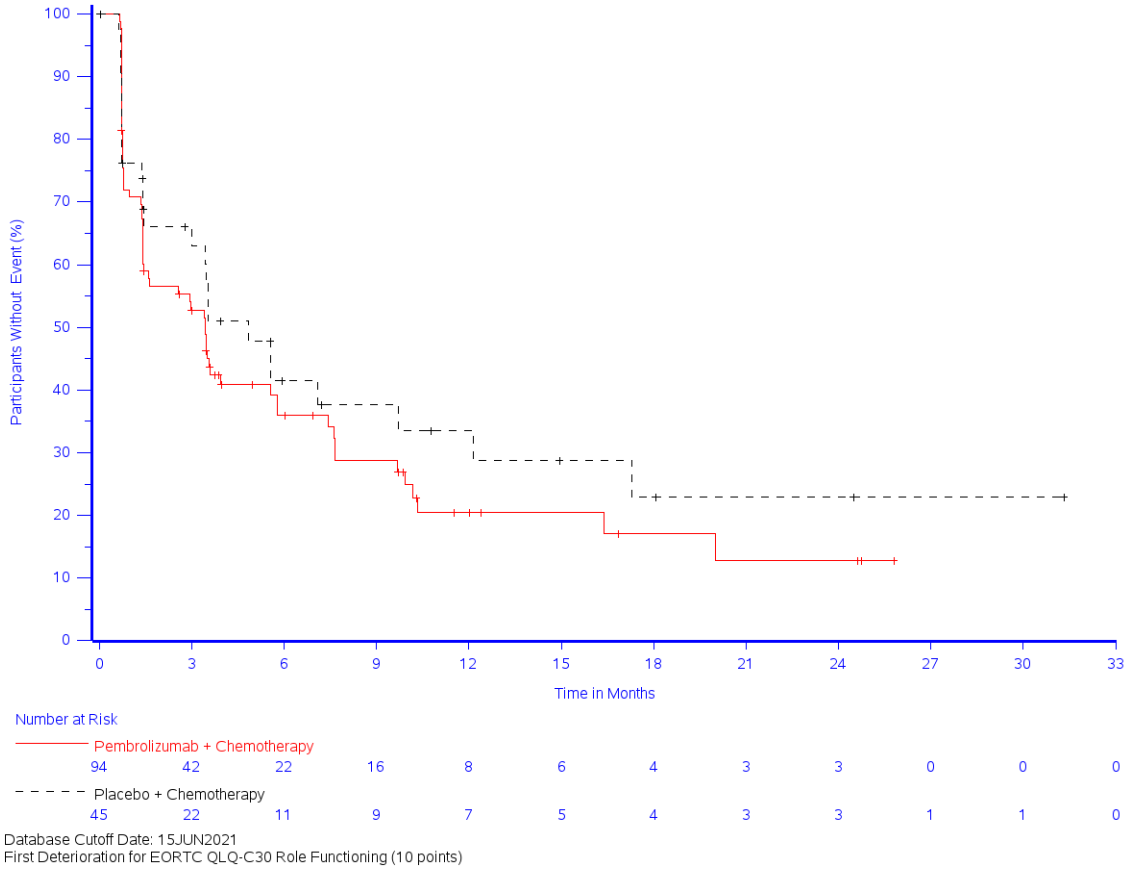

Abbildung 36: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

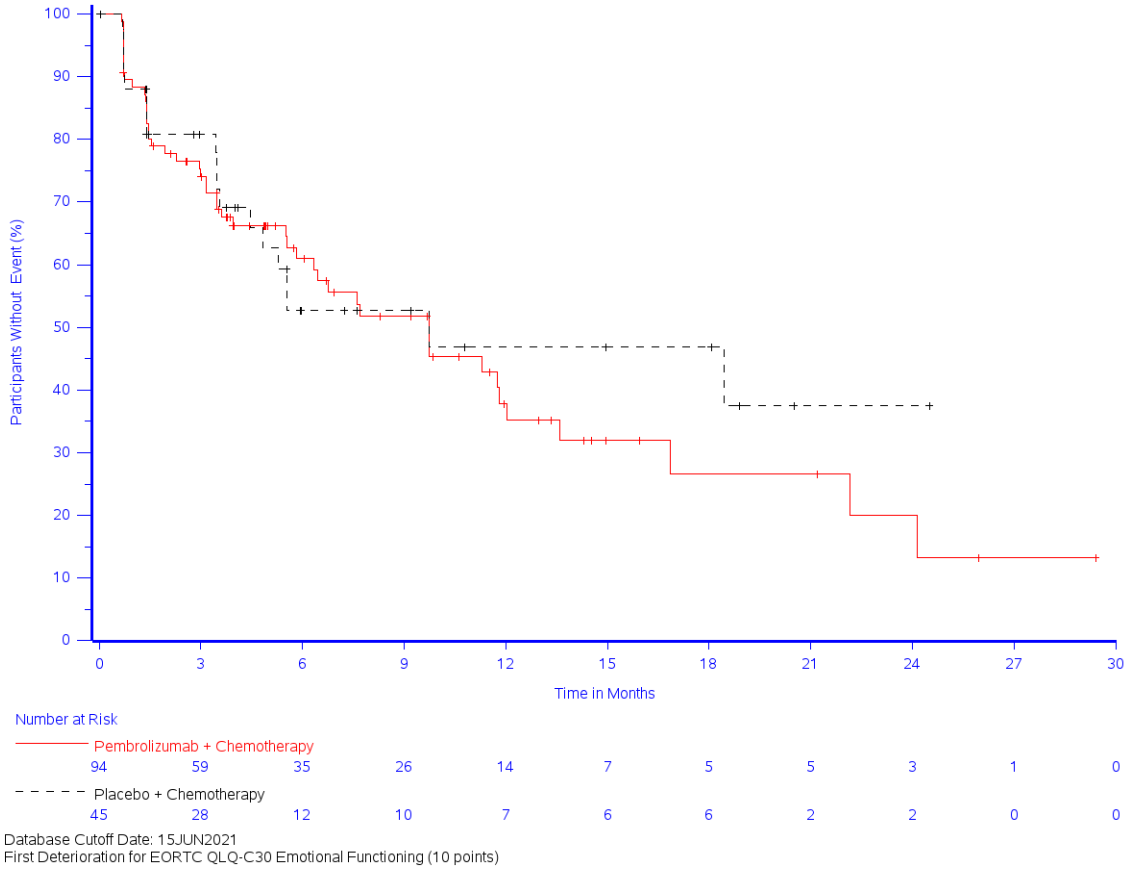

Abbildung 37: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

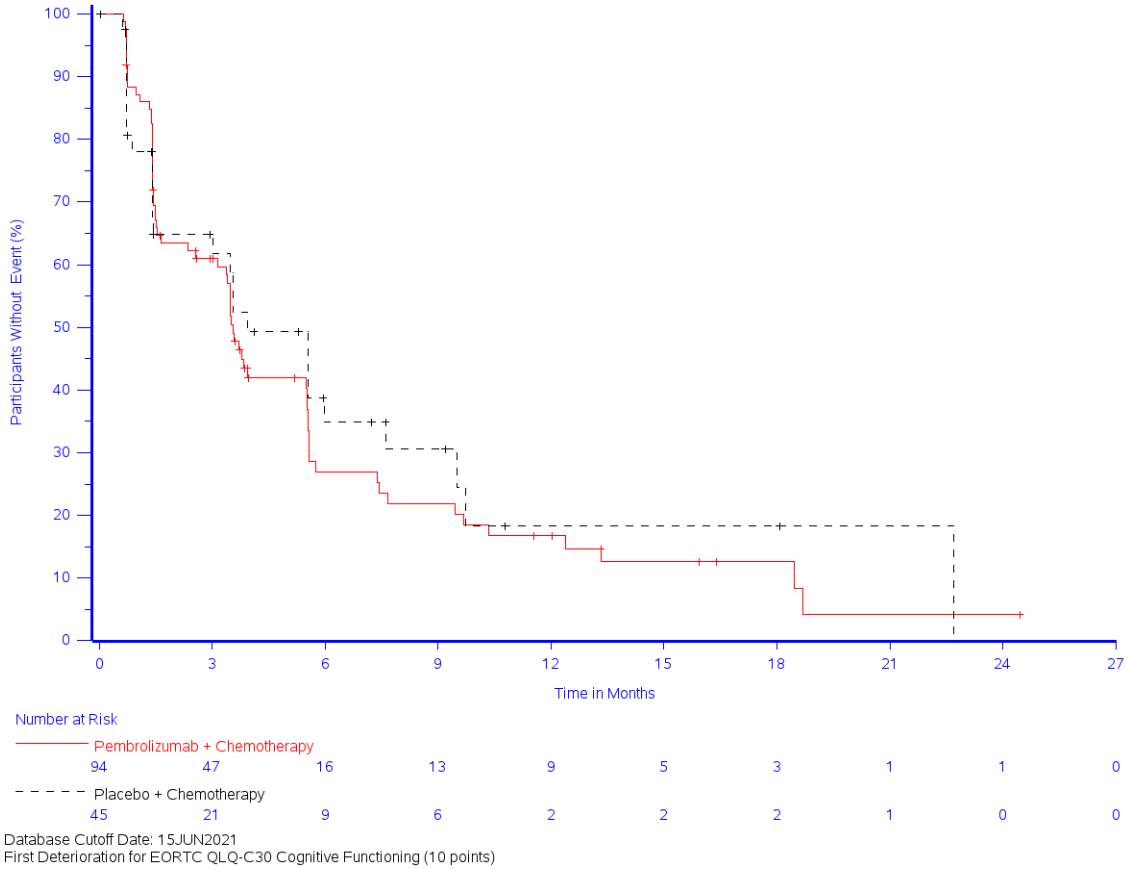

Abbildung 38: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

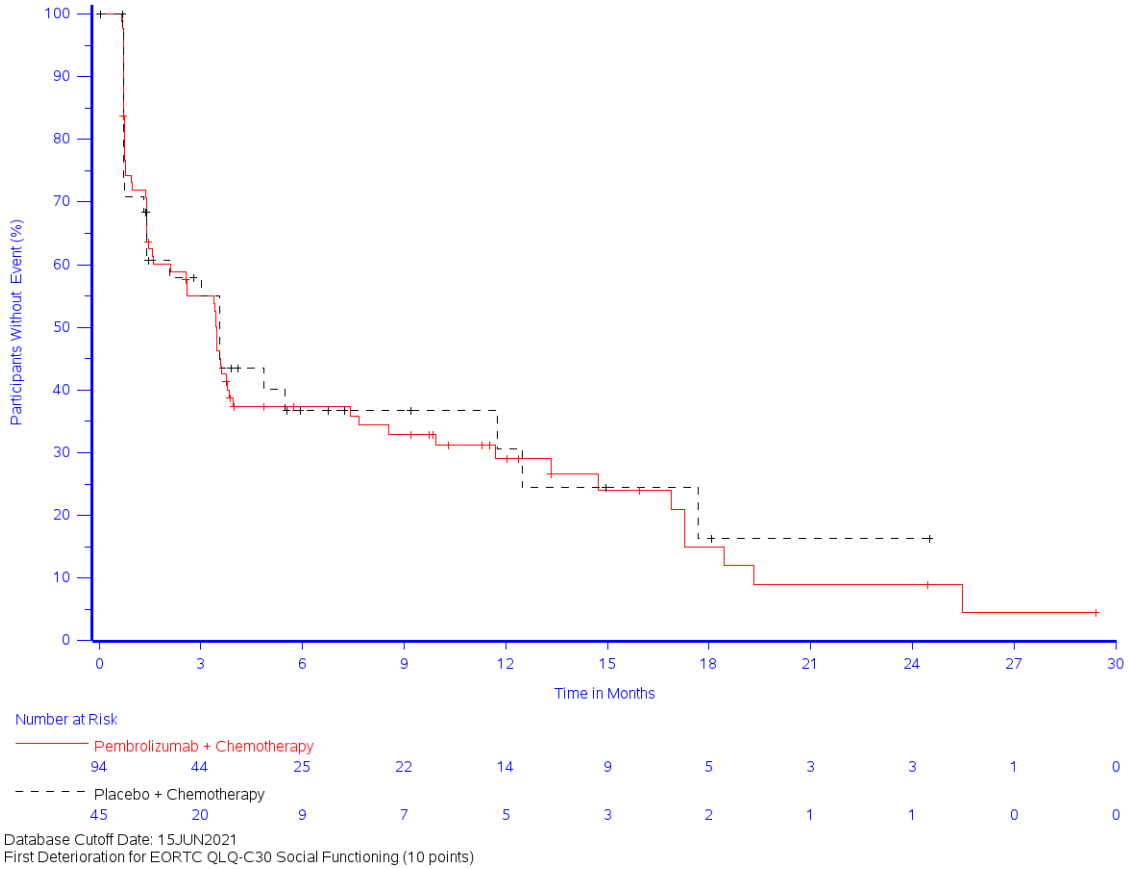

Abbildung 39: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-BR23

EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Körperbild

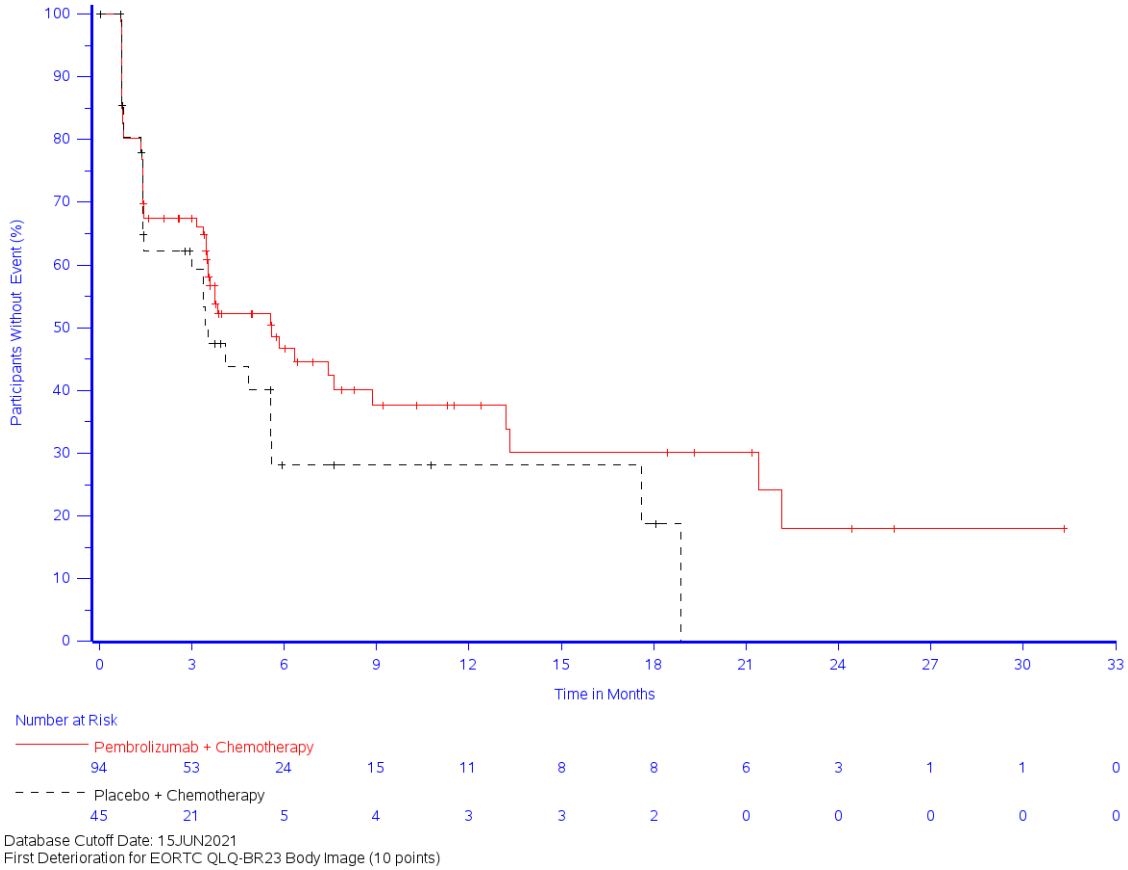

Abbildung 40: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23

EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Sexuelle Aktivität

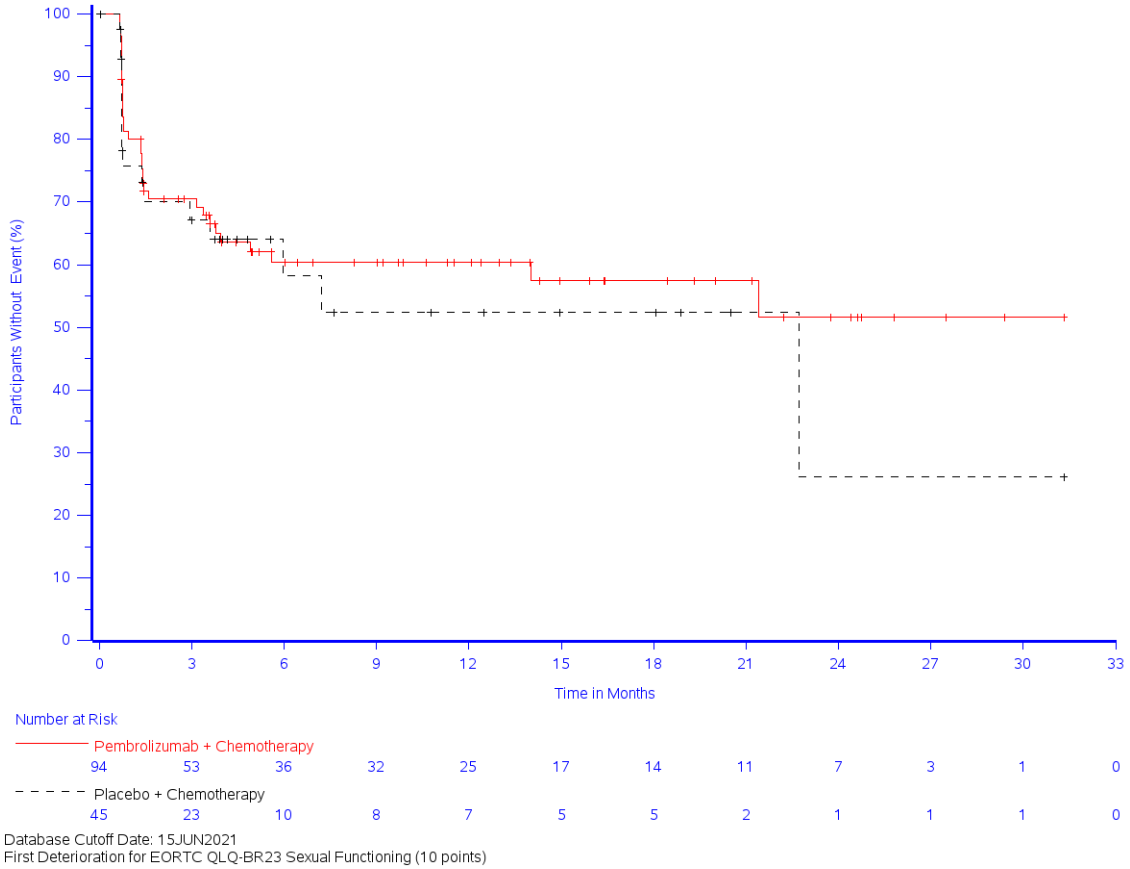

Abbildung 41: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-BR23

EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Sexueller Genuss

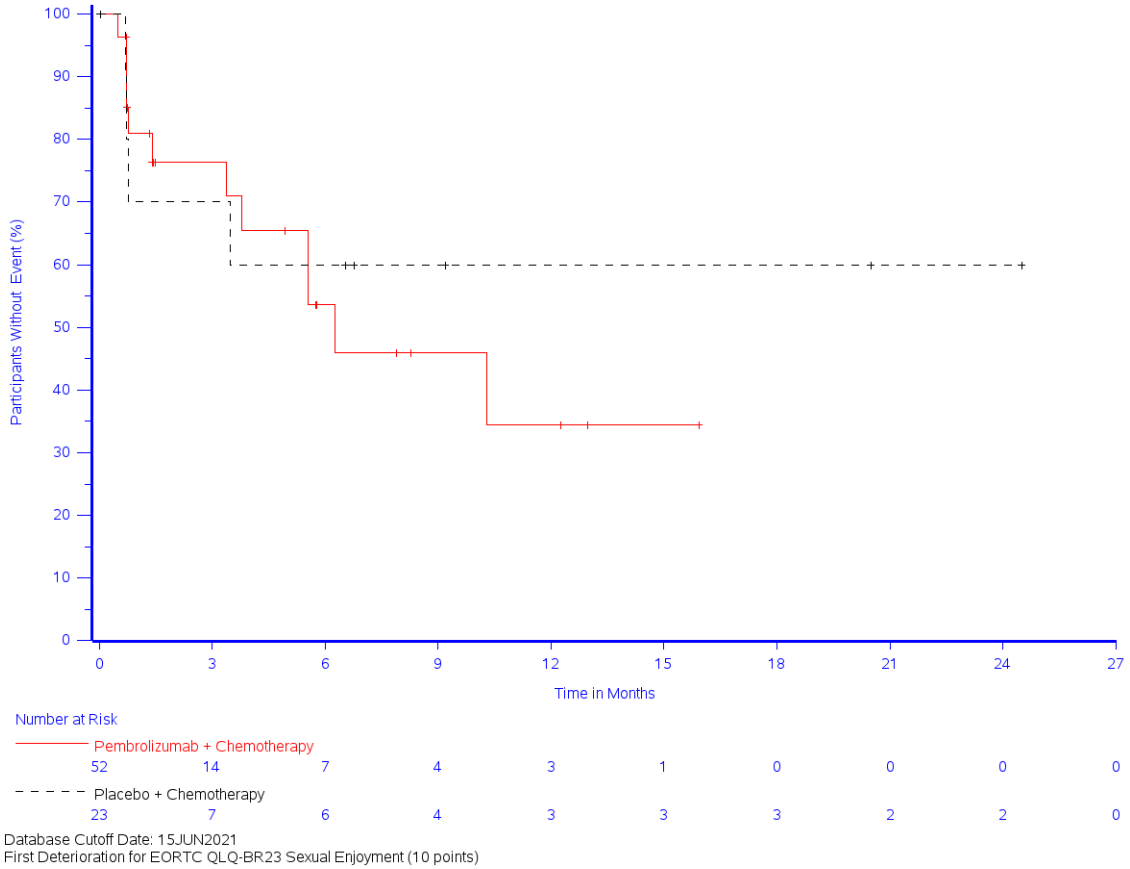

Abbildung 42: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Sexueller Genuss des EORTC QLQ-BR23

EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Zukunftsperspektive

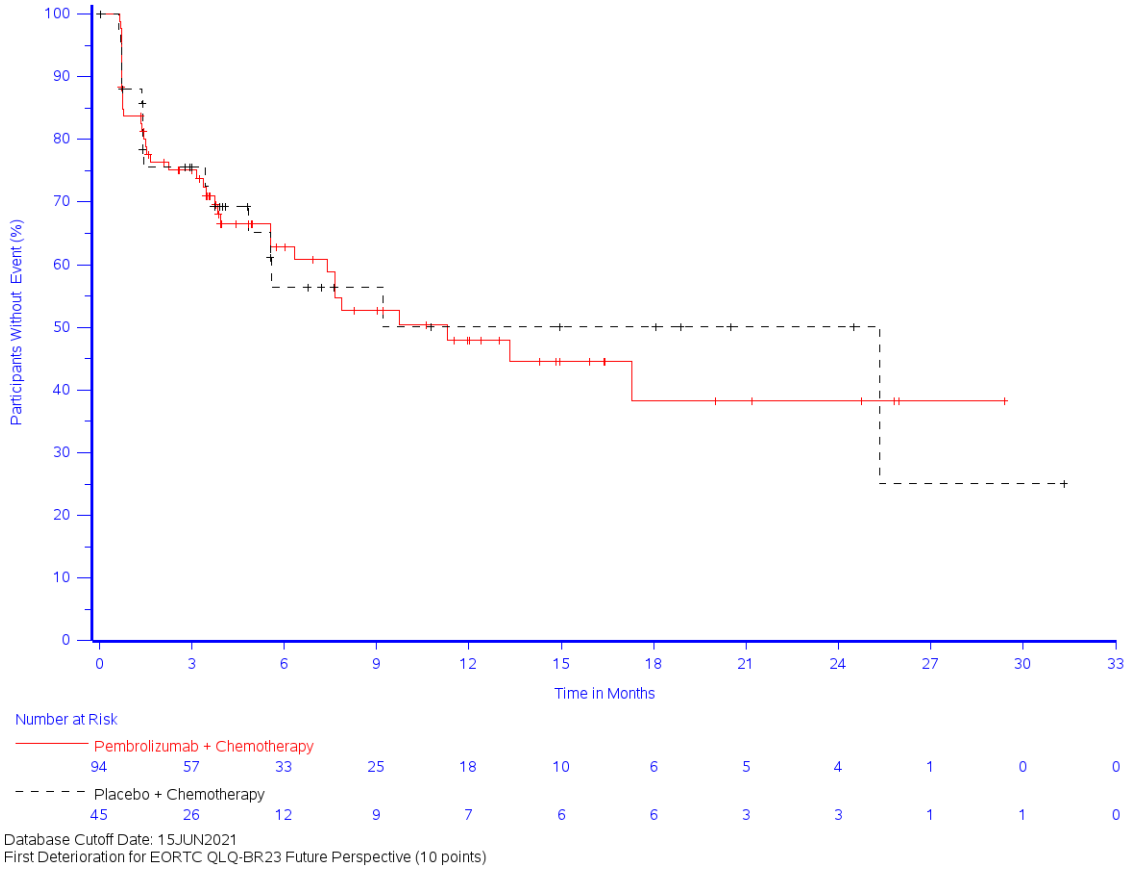

Abbildung 43: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-BR23

Auswertung über den Studienverlauf

EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus

Tabelle 4-55: Auswertung über den Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	**Studie: KEYNOTE 355[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	87 67,9 (20,7) 66,7 (58,3; 83,3) 0; 100	43 65,1 (19,2) 66,7 (50; 83,3) 25; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	86 66,1 (17,7) 66,7 (50; 83,3) 0; 100	38 67,5 (18,4) 66,7 (50; 83,3) 33,3; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	85 68,8 (16,3) 66,7 (58,3; 83,3) 16,7; 100	39 69 (19,1) 66,7 (50; 83,3) 33,3; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	77 63,9 (19,6) 66,7 (50; 83,3) 16,7; 100	34 62,3 (22,8) 66,7 (50; 83,3) 0; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	59 66,4 (16,5) 66,7 (50; 83,3) 33,3; 100	23 63,8 (22,6) 66,7 (50; 83,3) 0; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	46 66,5 (18,5) 66,7 (50; 83,3) 16,7; 100	14 70,2 (13) 66,7 (66,7; 75) 50; 100
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	45 67,4 (20,4) 66,7 (58,3; 83,3) 0; 100	13 67,9 (15,9) 66,7 (50; 83,3) 50; 100
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3)	35 67,6 (20,7) 66,7 (50; 83,3)	10 71,7 (19,3) 75 (66,7; 83,3)

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]= 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c]= 45
Min, Max	33,3; 100	33,3; 100
Woche 63		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 64,5 (21,1) 66,7 (58,3; 83,3) 16,7; 100	8 71,9 (16) 66,7 (62,5; 83,3) 50; 100
Woche 75		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	21 63,1 (23,7) 66,7 (41,7; 83,3) 16,7; 100	7 75 (16) 75 (66,7; 83,3) 50; 100
Woche 87		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 66,7 (18,2) 66,7 (58,3; 83,3) 33,3; 100	6 68,1 (13,4) 66,7 (58,3; 83,3) 50; 83,3
Woche 99		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	13 73,1 (18,7) 66,7 (66,7; 83,3) 33,3; 100	4 70,8 (8,3) 66,7 (66,7; 75) 66,7; 83,3
Woche 111		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	11 75 (19,4) 83,3 (50; 91,7) 50; 100	4 77,1 (15,8) 70,8 (66,7; 87,5) 66,7; 100
Woche 123		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	3 83,3 (0) 83,3 (83,3; 83,3) 83,3; 83,3	1 33,3 (-) 33,3 (33,3; 33,3) 33,3; 33,3
Woche 135		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	1 33,3 (-) 33,3 (33,3; 33,3) 33,3; 33,3	2 66,7 (0) 66,7 (66,7; 66,7) 66,7; 66,7

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
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 – Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

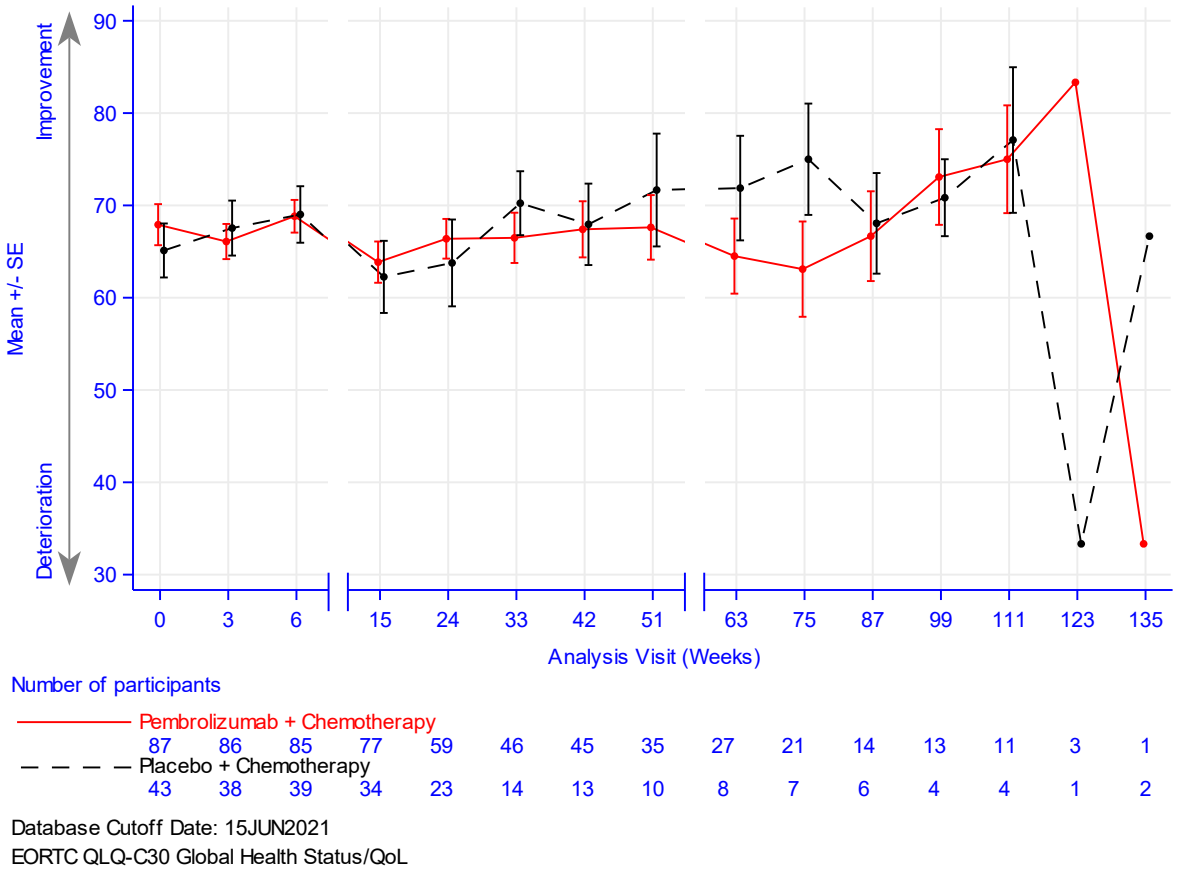

Abbildung 44: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-55 und Abbildung 44 ist ersichtlich, dass sich die Werte des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf bis auf Woche 75, 123 und 135 auf einem gleichbleibenden Niveau. Eine wachsende Unsicherheit der Schätzung, gegen Ende der Beobachtungszeit, ist auf die sinkende Patientenanzahl zurückzuführen.

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Tabelle 4-56: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	**Studie: KEYNOTE 355[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c] = 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c] = 45
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	87 82,6 (16) 86,7 (73,3; 93,3) 26,7; 100	43 78,9 (18,4) 80 (66,7; 93,3) 26,7; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	86 80,1 (17,8) 86,7 (73,3; 93,3) 20; 100	38 78,6 (19,9) 80 (66,7; 93,3) 26,7; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	85 78,7 (19,9) 80 (73,3; 93,3) 6,7; 100	39 77,1 (21,4) 80 (66,7; 93,3) 26,7; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	77 74,3 (23,3) 80 (66,7; 86,7) 0; 100	34 72,5 (25,7) 73,3 (60; 100) 0; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	59 80,8 (18,6) 86,7 (73,3; 93,3) 6,7; 100	23 75,1 (29,4) 86,7 (53,3; 100) 0; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	46 77,1 (19,3) 80 (66,7; 93,3) 20; 100	14 83,8 (15,8) 86,7 (80; 100) 53,3; 100
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	45 80,1 (16,8) 86,7 (73,3; 93,3) 33,3; 100	13 79,5 (16,4) 86,7 (73,3; 86,7) 46,7; 100
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	35 76,4 (19,1) 80 (66,7; 93,3) 33,3; 100	10 80 (16) 83,3 (66,7; 93,3) 46,7; 100
Woche 63		
N[d]	27	8

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c] = 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c] = 45
Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	73,3 (22,6) 73,3 (66,7; 86,7) 0; 100	80 (17,8) 80 (66,7; 96,7) 53,3; 100
Woche 75		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	21 68,3 (27,2) 66,7 (60; 93,3) 0; 100	7 77,1 (24,3) 86,7 (53,3; 93,3) 33,3; 100
Woche 87		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 71,4 (26,5) 70 (60; 93,3) 6,7; 100	6 75,6 (29,1) 90 (53,3; 93,3) 26,7; 100
Woche 99		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	13 75,4 (21) 86,7 (66,7; 93,3) 33,3; 100	4 73,3 (19,6) 73,3 (56,7; 90) 53,3; 93,3
Woche 111		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	11 80 (13,7) 80 (66,7; 93,3) 60; 100	4 76,7 (24,6) 86,7 (63,3; 90) 40; 93,3
Woche 123		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	3 77,8 (3,8) 80 (73,3; 80) 73,3; 80	1 80 (-) 80 (80; 80) 80; 80
Woche 135		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	1 80 (-) 80 (80; 80) 80; 80	2 70 (23,6) 70 (53,3; 86,7) 53,3; 86,7

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
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 – Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

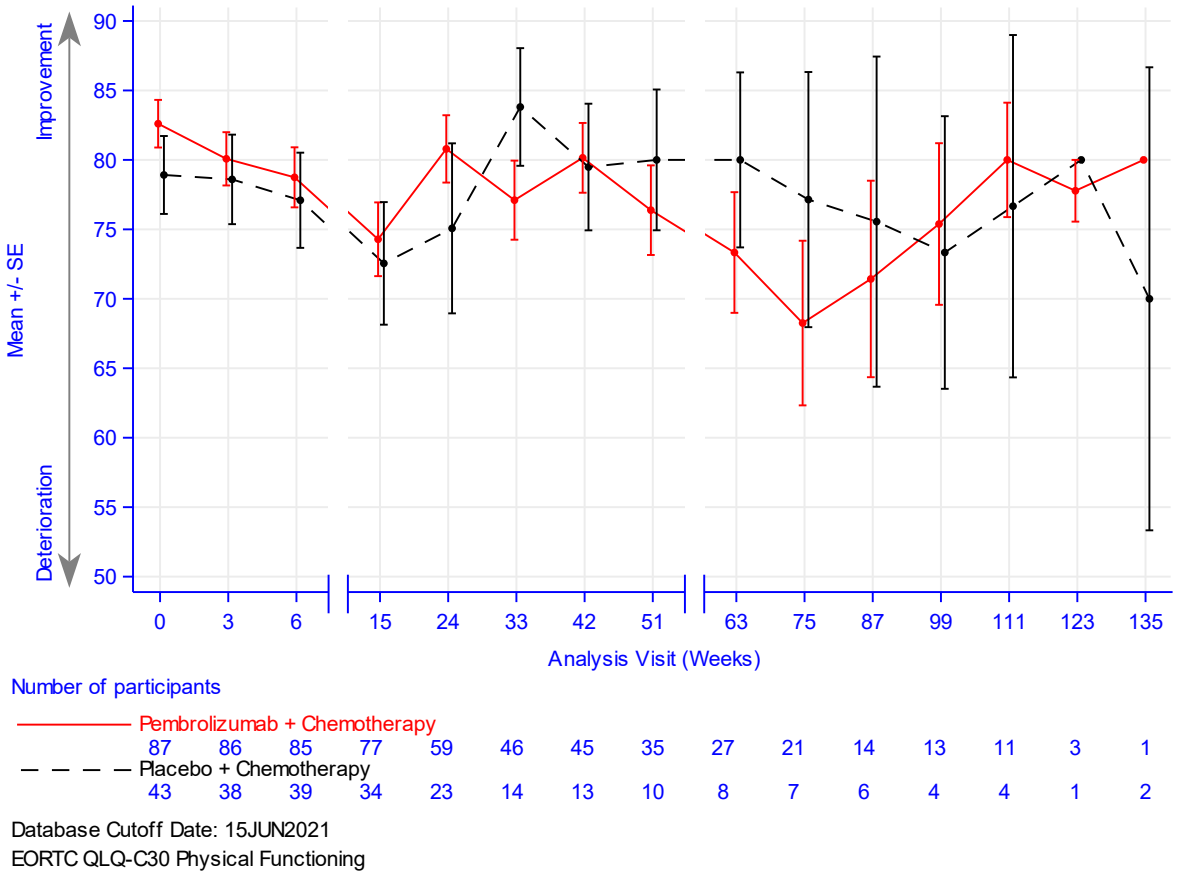

Abbildung 45: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-56 und Abbildung 45 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Eine wachsende Unsicherheit der Schätzung, gegen Ende der Beobachtungszeit, ist auf die sinkende Patientenanzahl zurückzuführen.

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Tabelle 4-57: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	**Studie: KEYNOTE 355[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c] = 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c] = 45
Baseline		
N[d]	87	43
Mittelwert (SD)	80,7 (25,8)	78,3 (23,7)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c] = 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c] = 45
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	86 74,8 (26,8) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	38 76,8 (22,8) 75 (66,7; 100) 33,3; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	85 77,8 (26,5) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	39 76,5 (26,4) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	77 70,3 (32,1) 66,7 (50; 100) 0; 100	34 69,6 (28,6) 66,7 (50; 100) 0; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	59 78,2 (25,9) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	23 69,6 (32,8) 66,7 (33,3; 100) 0; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	46 74,6 (26,5) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	14 79,8 (20,9) 75 (66,7; 100) 33,3; 100
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	45 76,7 (26,4) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	13 79,5 (16,9) 66,7 (66,7; 100) 66,7; 100
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	35 76,7 (25,3) 83,3 (66,7; 100) 16,7; 100	10 76,7 (23,8) 75 (66,7; 100) 33,3; 100
Woche 63		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 71,6 (27,3) 66,7 (66,7; 100) 0; 100	8 79,2 (17,3) 66,7 (66,7; 100) 66,7; 100
Woche 75		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	21 69 (35,1) 66,7 (66,7; 100) 0; 100	7 73,8 (27) 66,7 (50; 100) 33,3; 100
Woche 87		

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c] = 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c] = 45
N[d]	14	6
Mittelwert (SD)	70,2 (32,8)	72,2 (27,2)
Median (Q1; Q3)	83,3 (33,3; 100)	75 (50; 100)
Min, Max	0; 100	33,3; 100
Woche 99		
N[d]	13	4
Mittelwert (SD)	76,9 (28,5)	75 (21,5)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100)	75 (58,3; 91,7)
Min, Max	0; 100	50; 100
Woche 111		
N[d]	11	4
Mittelwert (SD)	74,2 (29,2)	70,8 (28,5)
Median (Q1; Q3)	83,3 (33,3; 100)	75 (50; 91,7)
Min, Max	33,3; 100	33,3; 100
Woche 123		
N[d]	3	1
Mittelwert (SD)	44,4 (38,5)	66,7 (-)
Median (Q1; Q3)	66,7 (0; 66,7)	66,7 (66,7; 66,7)
Min, Max	0; 66,7	66,7; 66,7
Woche 135		
N[d]	1	2
Mittelwert (SD)	66,7 (-)	50 (23,6)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 66,7)	50 (33,3; 66,7)
Min, Max	66,7; 66,7	33,3; 66,7

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021

b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung

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 – Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

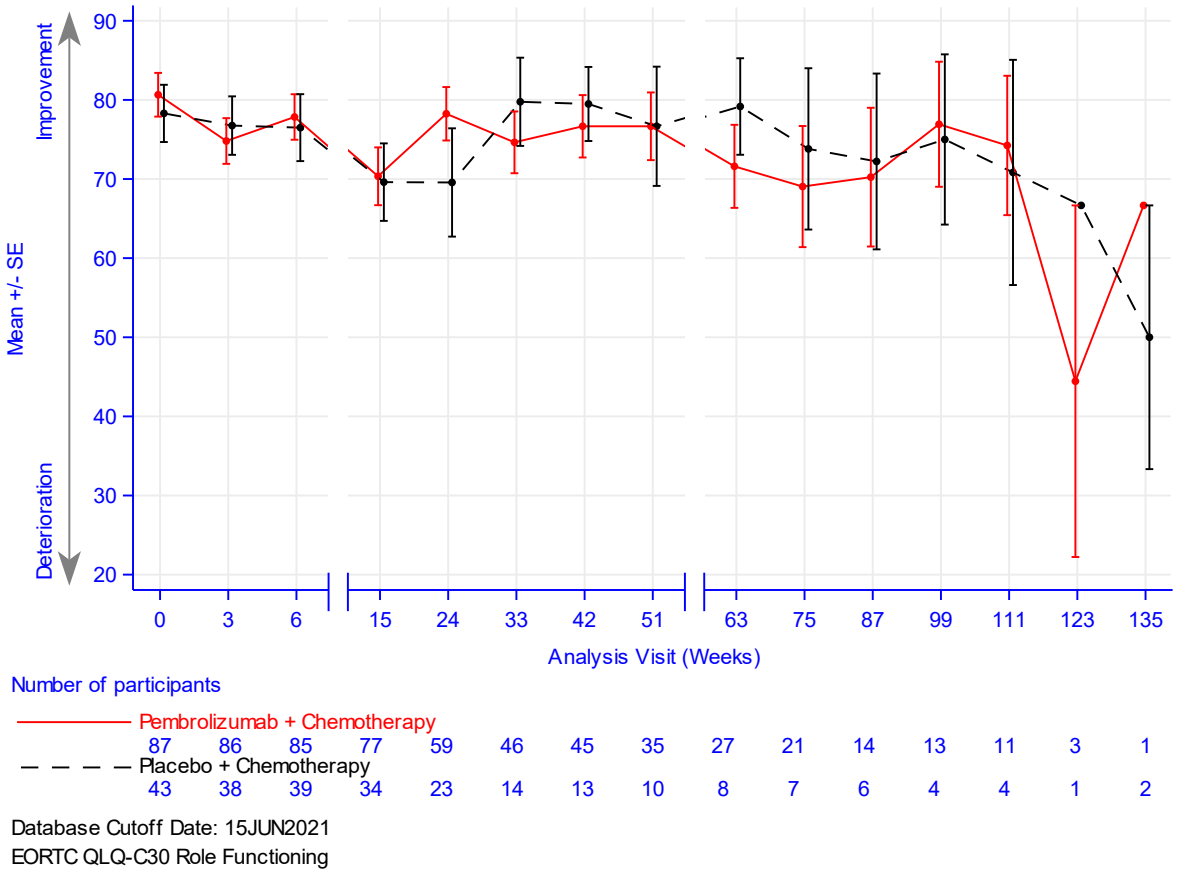

Abbildung 46: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-57 und Abbildung 46 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Eine wachsende Unsicherheit der Schätzung, gegen Ende der Beobachtungszeit, ist auf die sinkende Patientenanzahl zurückzuführen.

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4-58: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	**Studie: KEYNOTE 355[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c] = 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c] = 45
Baseline		
N[d]	87	43
Mittelwert (SD)	73,3 (17,8)	73,4 (17,7)
Median (Q1; Q3)	75 (66,7; 83,3)	75 (66,7; 83,3)
Min, Max	25; 100	25; 100

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c] = 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c] = 45
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	86 81 (18,3) 83,3 (66,7; 100) 8,3; 100	38 78,1 (22,6) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	85 79,6 (18,5) 83,3 (66,7; 91,7) 25; 100	39 81,4 (16,3) 83,3 (66,7; 100) 41,7; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	77 74,5 (22,8) 75 (66,7; 91,7) 0; 100	34 73 (28,3) 83,3 (66,7; 91,7) 0; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	59 76,1 (18,8) 83,3 (66,7; 91,7) 8,3; 100	23 75,7 (24,9) 83,3 (66,7; 91,7) 8,3; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	46 77,9 (18,6) 75 (66,7; 91,7) 8,3; 100	14 89,9 (13,1) 91,7 (83,3; 100) 58,3; 100
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	45 77,8 (17,9) 75 (66,7; 100) 41,7; 100	13 83,3 (12,3) 83,3 (75; 91,7) 66,7; 100
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	35 74,5 (23,1) 75 (58,3; 100) 25; 100	10 90 (15,6) 100 (83,3; 100) 58,3; 100
Woche 63		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 78,7 (19) 83,3 (66,7; 100) 16,7; 100	8 84,4 (13,7) 79,2 (75; 100) 66,7; 100
Woche 75		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	21 79 (15,9) 75 (66,7; 91,7) 50; 100	7 83,3 (25,9) 100 (50; 100) 41,7; 100
Woche 87		

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c] = 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c] = 45
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 75 (11,8) 75 (66,7; 83,3) 50; 100	6 91,7 (16,7) 100 (91,7; 100) 58,3; 100
Woche 99		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	13 76,3 (25) 75 (66,7; 100) 8,3; 100	4 85,4 (17,2) 87,5 (70,8; 100) 66,7; 100
Woche 111		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	11 78,8 (14,6) 75 (66,7; 91,7) 58,3; 100	4 77,1 (26,7) 79,2 (54,2; 100) 50; 100
Woche 123		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	3 77,8 (21) 75 (58,3; 100) 58,3; 100	1 50 (-) 50 (50; 50) 50; 50
Woche 135		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	1 50 (-) 50 (50; 50) 50; 50	2 70,8 (41,2) 70,8 (41,7; 100) 41,7; 100

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021

b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung

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 – Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

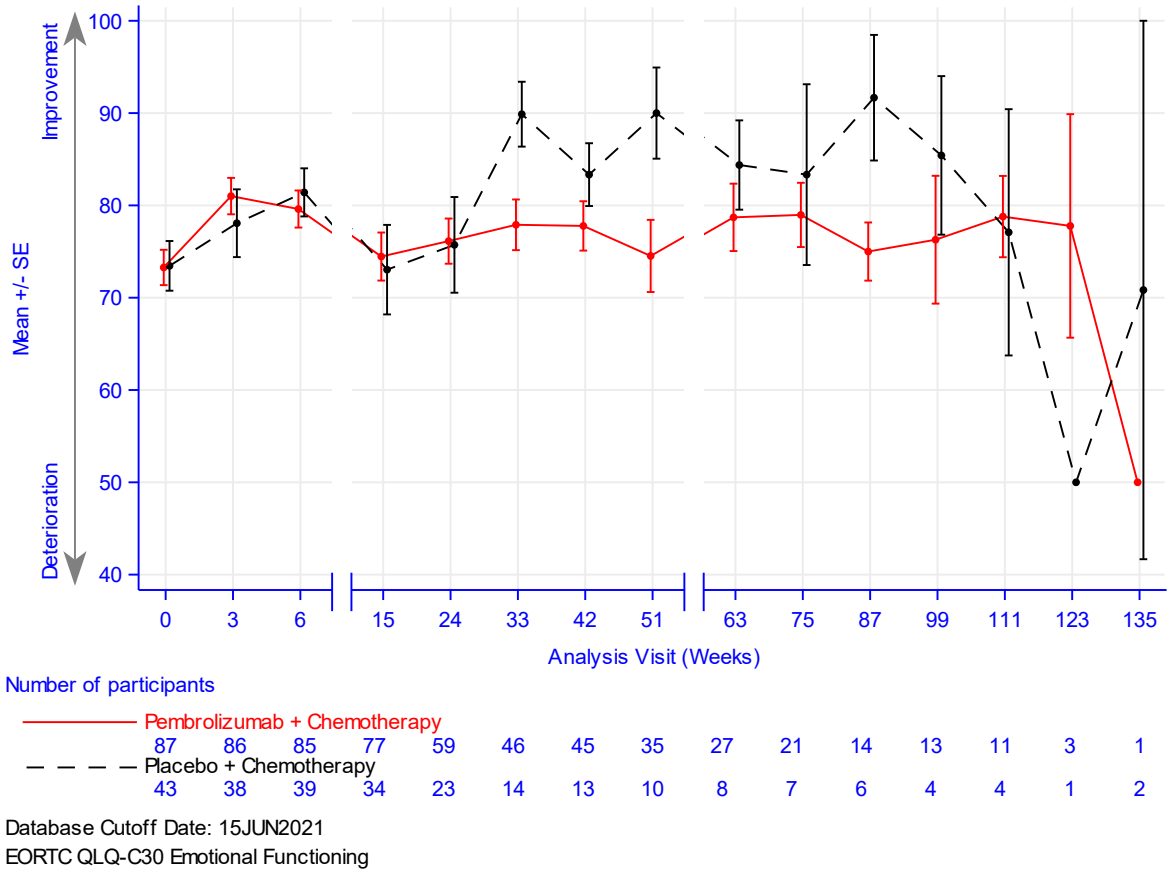

Abbildung 47: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-58 und Abbildung 47 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben im Studienverlauf bis auf Woche 33, 51, 87 und 123 auf einem gleichbleibenden Niveau. Eine wachsende Unsicherheit der Schätzung, gegen Ende der Beobachtungszeit, ist auf die sinkende Patientenanzahl zurückzuführen.

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Tabelle 4-59: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	**Studie: KEYNOTE 355[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c] = 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c] = 45
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	87 87,7 (14,5) 83,3 (83,3; 100) 33,3; 100	43 88,4 (16,5) 100 (83,3; 100) 50; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	86 87,2 (17,8) 100 (83,3; 100) 16,7; 100	38 86,4 (15,4) 83,3 (83,3; 100) 50; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	85 85,7 (16,7) 83,3 (66,7; 100) 33,3; 100	39 87,6 (17) 100 (83,3; 100) 33,3; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	77 77,9 (22) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	34 83,3 (22,1) 91,7 (66,7; 100) 0; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	59 79,7 (20,5) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	23 85,5 (24,8) 100 (83,3; 100) 0; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	46 82,6 (20,2) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	14 96,4 (7,1) 100 (100; 100) 83,3; 100
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	45 81,5 (20,8) 83,3 (83,3; 100) 16,7; 100	13 89,7 (12,8) 100 (83,3; 100) 66,7; 100
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	35 84,8 (16,8) 83,3 (83,3; 100) 50; 100	10 90 (11,7) 91,7 (83,3; 100) 66,7; 100
Woche 63		
N[d]	27	8

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c] = 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c] = 45
Mittelwert (SD)	83,3 (16,7)	89,6 (12,4)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	91,7 (83,3; 100)
Min, Max	50; 100	66,7; 100
Woche 75		
N[d]	21	7
Mittelwert (SD)	78,6 (21,2)	76,2 (25,2)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	83,3 (50; 100)
Min, Max	33,3; 100	50; 100
Woche 87		
N[d]	14	6
Mittelwert (SD)	88,1 (15,2)	83,3 (14,9)
Median (Q1; Q3)	91,7 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	50; 100	66,7; 100
Woche 99		
N[d]	13	4
Mittelwert (SD)	82,1 (29,2)	83,3 (19,2)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	66,7; 100
Woche 111		
N[d]	11	4
Mittelwert (SD)	80,3 (12,5)	83,3 (23,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 83,3)	91,7 (66,7; 100)
Min, Max	66,7; 100	50; 100
Woche 123		
N[d]	3	1
Mittelwert (SD)	72,2 (9,6)	100 (-)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 83,3)	100 (100; 100)
Min, Max	66,7; 83,3	100; 100
Woche 135		
N[d]	1	2
Mittelwert (SD)	83,3 (-)	75 (11,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (83,3; 83,3)	75 (66,7; 83,3)
Min, Max	83,3; 83,3	66,7; 83,3

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
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 – Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

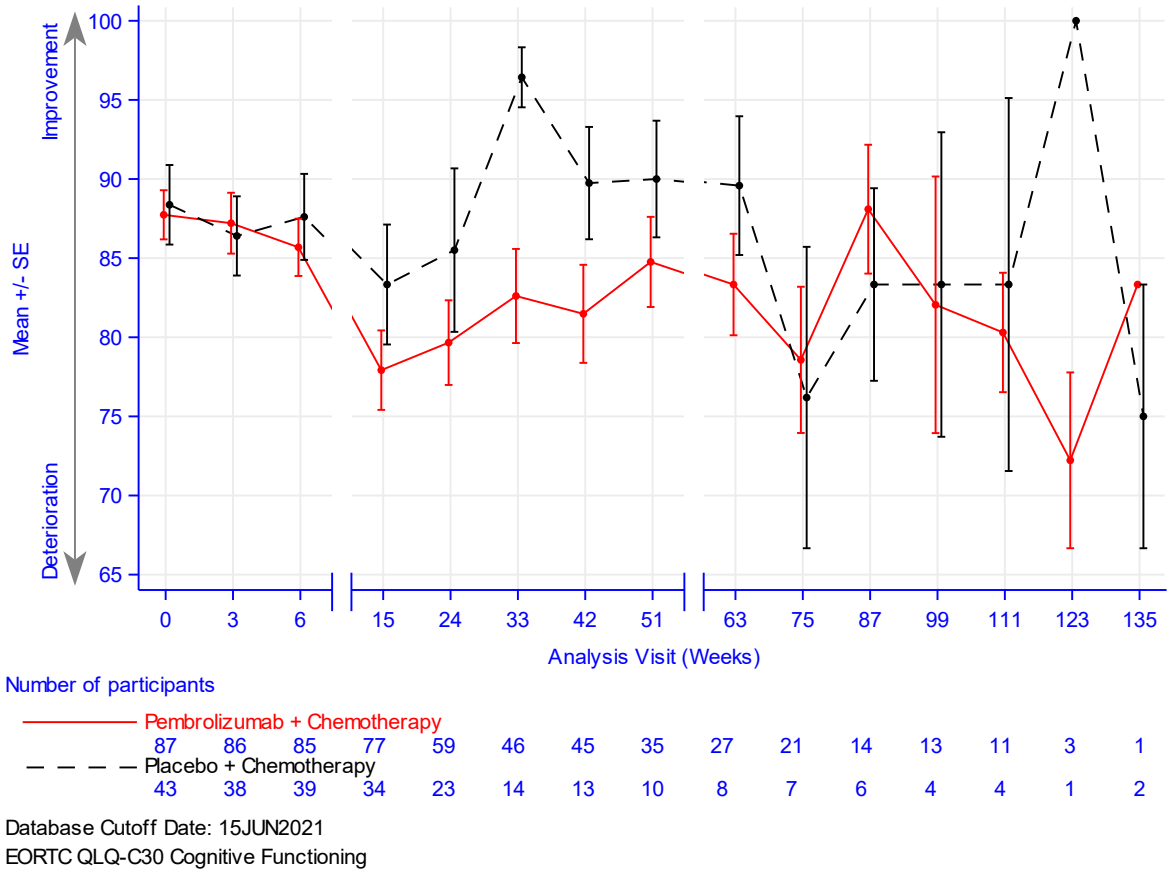

Abbildung 48: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-59 und Abbildung 48 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Werte bleiben im Studienverlauf bis auf Woche 33, 42 und 123 auf einem gleichbleibenden Niveau. Eine wachsende Unsicherheit der Schätzung, gegen Ende der Beobachtungszeit, ist auf die sinkende Patientenanzahl zurückzuführen.

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Tabelle 4-60: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	**Studie: KEYNOTE 355[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c] = 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c] = 45
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	87 83,5 (20,1) 100 (66,7; 100) 33,3; 100	43 79,8 (22,9) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	86 78,1 (26,6) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	38 74,1 (28,7) 66,7 (66,7; 100) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	85 79,6 (25) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	39 81,6 (18,7) 83,3 (66,7; 100) 33,3; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	77 73,6 (28,4) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	34 69,6 (30) 66,7 (50; 100) 0; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	59 78,5 (23,2) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	23 79 (23,7) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	46 83,3 (21,7) 100 (66,7; 100) 0; 100	14 84,5 (17,9) 91,7 (66,7; 100) 50; 100
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	45 78,9 (24,2) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	13 85,9 (15) 83,3 (66,7; 100) 66,7; 100
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	35 81,9 (22,6) 100 (66,7; 100) 33,3; 100	10 85 (16,6) 83,3 (83,3; 100) 50; 100
Woche 63		
N[d]	27	8

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c] = 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c] = 45
Mittelwert (SD)	81,5 (23,7)	81,3 (16,5)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	75 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	66,7; 100
Woche 75		
N[d]	21	7
Mittelwert (SD)	72,2 (32,6)	69 (26,2)
Median (Q1; Q3)	83,3 (33,3; 100)	66,7 (50; 100)
Min, Max	0; 100	33,3; 100
Woche 87		
N[d]	14	6
Mittelwert (SD)	83,3 (25,3)	75 (29,3)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	83,3 (50; 100)
Min, Max	33,3; 100	33,3; 100
Woche 99		
N[d]	13	4
Mittelwert (SD)	76,9 (31,6)	66,7 (27,2)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	66,7 (50; 83,3)
Min, Max	0; 100	33,3; 100
Woche 111		
N[d]	11	4
Mittelwert (SD)	86,4 (22,1)	66,7 (27,2)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	66,7 (50; 83,3)
Min, Max	33,3; 100	33,3; 100
Woche 123		
N[d]	3	1
Mittelwert (SD)	83,3 (16,7)	83,3 (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	83,3 (83,3; 83,3)
Min, Max	66,7; 100	83,3; 83,3
Woche 135		
N[d]	1	2
Mittelwert (SD)	66,7 (-)	50 (23,6)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 66,7)	50 (33,3; 66,7)
Min, Max	66,7; 66,7	33,3; 66,7

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
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 – Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

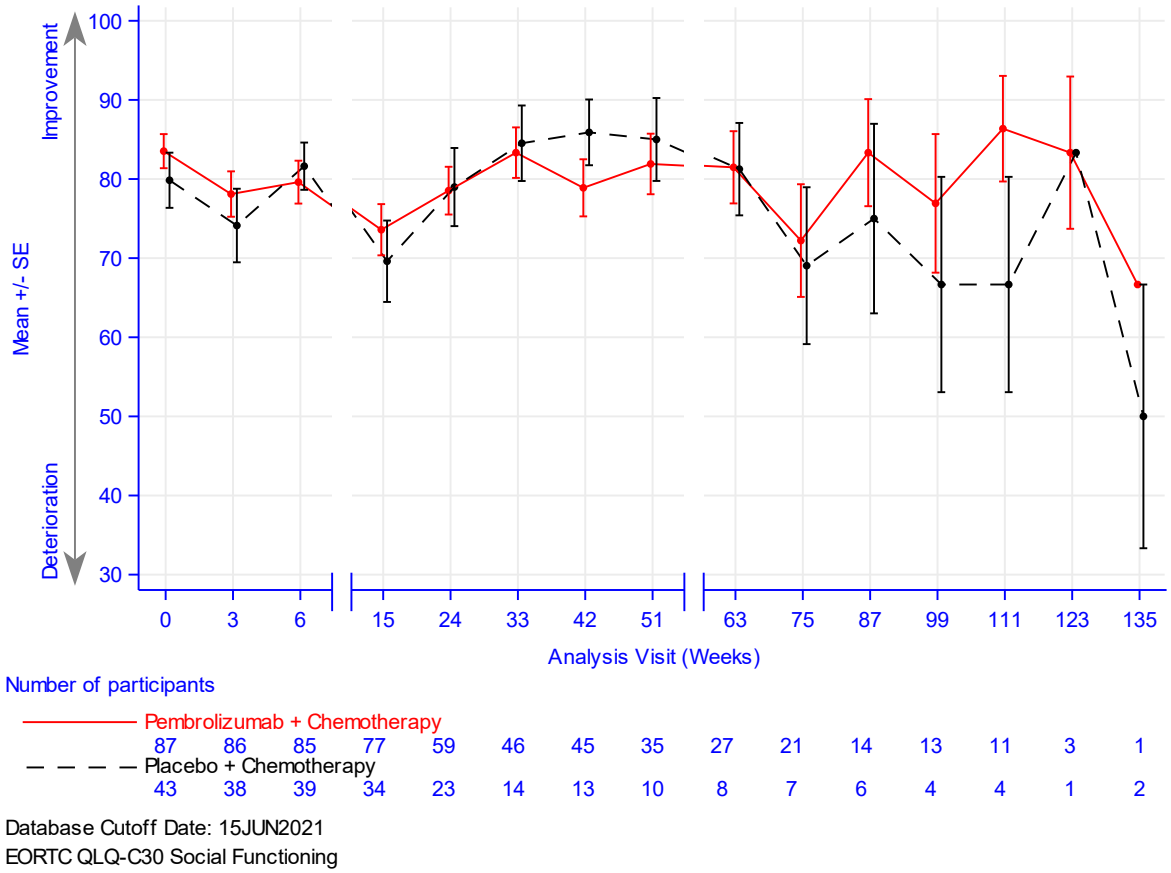

Abbildung 49: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-60 und Abbildung 49 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Eine wachsende Unsicherheit der Schätzung, gegen Ende der Beobachtungszeit, ist auf die sinkende Patientenanzahl zurückzuführen.

EORTC QLQ-BR23

EORTC-QLQ-BR23: Funktionsskala Körperbild

Tabelle 4-61: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-BR23 Körperbild	**Studie: KEYNOTE 355[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c] = 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c] = 45
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	87 75,7 (25,1) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	43 79,8 (26) 91,7 (66,7; 100) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	85 76,2 (27,3) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	38 76,8 (23,3) 83,3 (66,7; 100) 8,3; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	85 73,6 (26,2) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	39 73,7 (27,3) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	77 68,9 (29,3) 75 (50; 100) 0; 100	34 69,6 (30,3) 75 (50; 100) 0; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	59 69,8 (27,6) 66,7 (58,3; 91,7) 0; 100	23 74,3 (27,2) 83,3 (58,3; 100) 0; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	46 70,3 (28) 75 (66,7; 91,7) 0; 100	14 76,8 (26,4) 83,3 (75; 91,7) 8,3; 100
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	45 73,5 (24,6) 75 (66,7; 100) 8,3; 100	13 76,3 (20,7) 75 (66,7; 91,7) 33,3; 100
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	35 74,8 (26,2) 83,3 (66,7; 100) 8,3; 100	10 75 (26,4) 87,5 (50; 100) 33,3; 100

EORTC QLQ-BR23 Körperbild	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c] = 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c] = 45
Woche 63		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	27 67,3 (28,3) 66,7 (41,7; 91,7) 8,3; 100	8 85,4 (22,6) 91,7 (83,3; 100) 33,3; 100
Woche 75		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	21 75 (23,6) 66,7 (58,3; 100) 33,3; 100	7 75 (28,5) 83,3 (41,7; 100) 33,3; 100
Woche 87		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	14 79,2 (19,8) 83,3 (66,7; 100) 41,7; 100	6 68,1 (26,6) 70,8 (41,7; 91,7) 33,3; 100
Woche 99		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	13 70,5 (26) 66,7 (66,7; 83,3) 0; 100	4 81,3 (17,2) 79,2 (66,7; 95,8) 66,7; 100
Woche 111		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	11 80,3 (18,4) 75 (66,7; 100) 50; 100	4 56,3 (42,7) 58,3 (20,8; 91,7) 8,3; 100
Woche 123		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	3 80,6 (17,3) 75 (66,7; 100) 66,7; 100	1 58,3 (-) 58,3 (58,3; 58,3) 58,3; 58,3
Woche 135		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	1 58,3 (-) 58,3 (58,3; 58,3) 58,3; 58,3	2 50 (23,6) 50 (33,3; 66,7) 33,3; 66,7

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021

b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

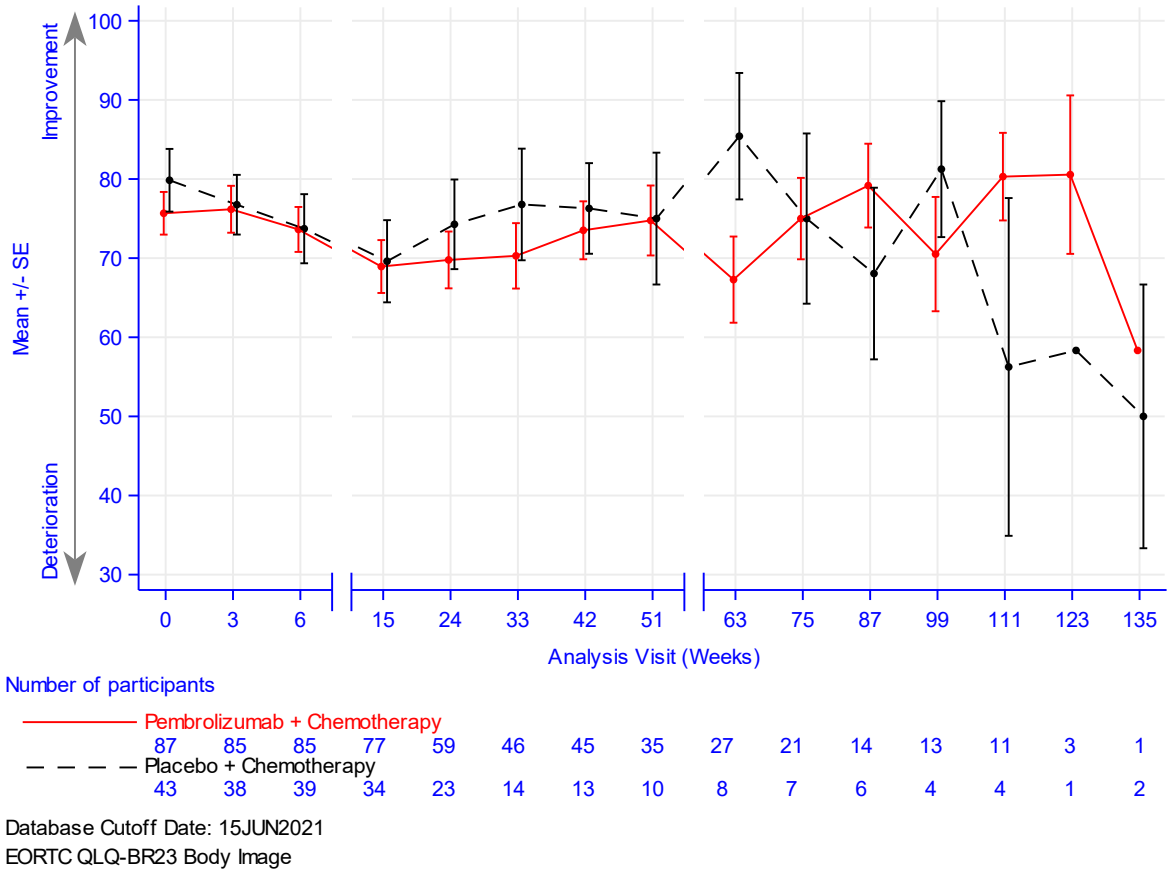

Abbildung 50: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperbild zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-61 und Abbildung 50 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben im Studienverlauf bis auf Woche 63 und 123 auf einem gleichbleibenden Niveau. Eine wachsende Unsicherheit der Schätzung, gegen Ende der Beobachtungszeit, ist auf die sinkende Patientenanzahl zurückzuführen.

EORTC-QLQ-BR23: Funktionsskala Sexuelle Aktivität

Tabelle 4-62: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-BR23 Sexuelle Aktivität	**Studie: KEYNOTE 355[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c] = 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c] = 45
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	87 16,7 (22,3) 0 (0; 33,3) 0; 100	43 18,2 (25,4) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	83 13,3 (20,1) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	38 11 (18,3) 0 (0; 16,7) 0; 66,7
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	84 13,5 (21,6) 0 (0; 25) 0; 100	37 14 (19,4) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	76 12,7 (20) 0 (0; 33,3) 0; 100	34 17,2 (24,8) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	58 14,1 (18,2) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	23 12,3 (19,6) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	43 14,7 (23,3) 0 (0; 33,3) 0; 100	14 19 (20,5) 16,7 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	45 15,2 (20,7) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	13 16,7 (23,6) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	35 11,9 (16,5) 0 (0; 33,3) 0; 50	10 23,3 (27,4) 16,7 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 63		
N[d]	26	8

EORTC QLQ-BR23 Sexuelle Aktivität	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c] = 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c] = 45
Mittelwert (SD)	9,6 (15)	20,8 (24,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7
Woche 75		
N[d]	21	7
Mittelwert (SD)	11,9 (15,9)	23,8 (25,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7
Woche 87		
N[d]	14	6
Mittelwert (SD)	17,9 (16,6)	16,7 (18,3)
Median (Q1; Q3)	25 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
Woche 99		
N[d]	13	4
Mittelwert (SD)	12,8 (16,9)	8,3 (16,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
Woche 111		
N[d]	10	4
Mittelwert (SD)	13,3 (17,2)	20,8 (25)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 41,7)
Min, Max	0; 33,3	0; 50
Woche 123		
N[d]	3	1
Mittelwert (SD)	0 (0)	0 (-)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 0	0; 0
Woche 135		
N[d]	1	2
Mittelwert (SD)	0 (-)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 0	0; 0

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

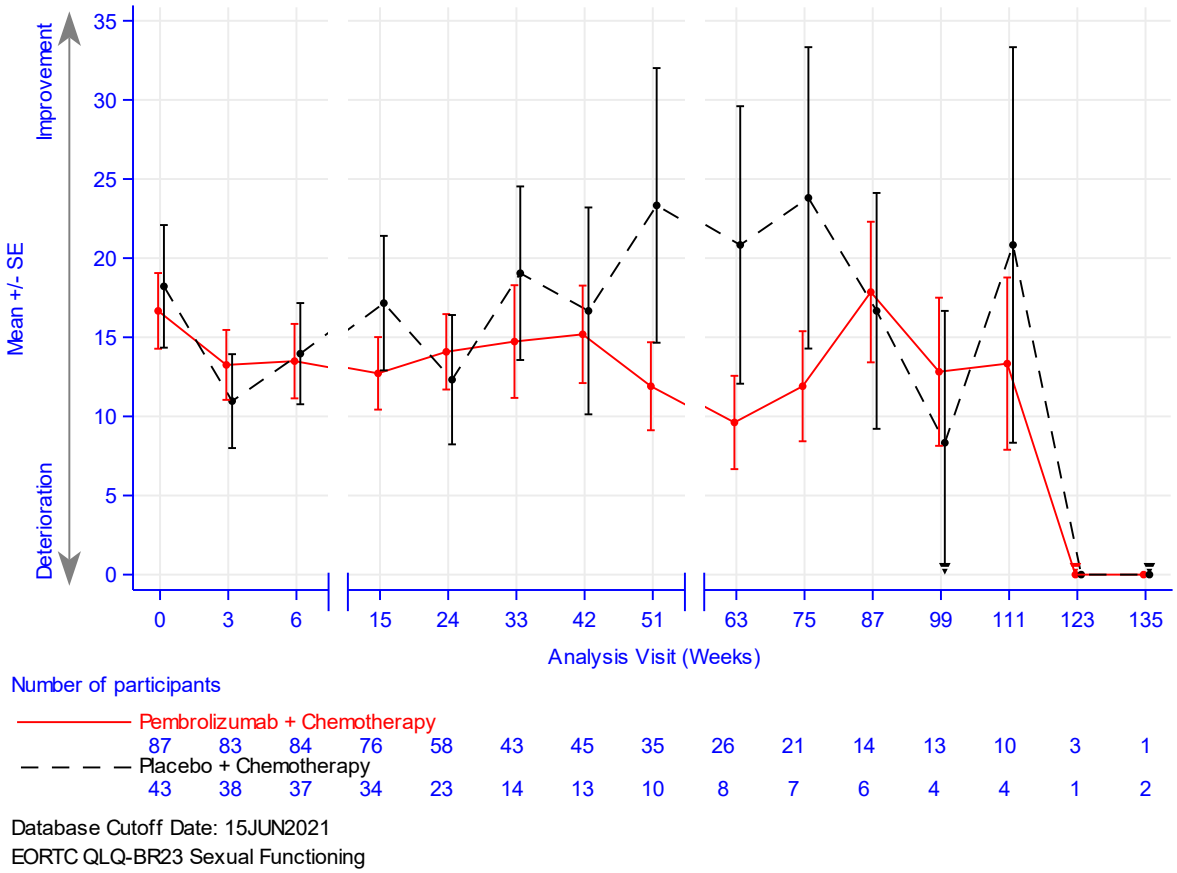

Abbildung 51: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexuelle Aktivität zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-62 und Abbildung 51 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-BR23 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben im Studienverlauf auf einem gleichbleibenden Niveau. Eine wachsende Unsicherheit der Schätzung, gegen Ende der Beobachtungszeit, ist auf die sinkende Patientenanzahl zurückzuführen.

EORTC-QLQ-BR23: Funktionsskala Sexueller Genuss

Tabelle 4-63: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Sexueller Genuss des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-BR23 Sexueller Genuss[e]	**Studie: KEYNOTE 355[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c] = 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c] = 45
Baseline		
N[d]	33	15
Mittelwert (SD)	42,4 (28)	46,7 (35,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 66,7)	33,3 (33,3; 100)

EORTC QLQ-BR23 Sexueller Genuss[e]	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c] = 94	Placebo + Chemotherapie[b] N[c] = 45
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	23 50,7 (19,8) 66,7 (33,3; 66,7) 0; 66,7	9 37 (20) 33,3 (33,3; 33,3) 0; 66,7
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	23 50,7 (24,3) 33,3 (33,3; 66,7) 0; 100	12 41,7 (20,7) 33,3 (33,3; 66,7) 0; 66,7
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	21 44,4 (26,5) 33,3 (33,3; 66,7) 0; 100	14 38,1 (22,1) 33,3 (33,3; 66,7) 0; 66,7
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	19 43,9 (25) 33,3 (33,3; 66,7) 0; 100	7 38,1 (30) 33,3 (0; 66,7) 0; 66,7
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	13 51,3 (22) 33,3 (33,3; 66,7) 33,3; 100	5 46,7 (18,3) 33,3 (33,3; 66,7) 33,3; 66,7
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	15 35,6 (23,5) 33,3 (33,3; 66,7) 0; 66,7	5 46,7 (18,3) 33,3 (33,3; 66,7) 33,3; 66,7
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	11 36,4 (27,7) 33,3 (33,3; 33,3) 0; 100	5 46,7 (38) 33,3 (33,3; 66,7) 0; 100
Woche 63		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	8 33,3 (17,8) 33,3 (33,3; 33,3) 0; 66,7	4 50 (19,2) 50 (33,3; 66,7) 33,3; 66,7
Woche 75		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	7 33,3 (19,2) 33,3 (33,3; 33,3) 0; 66,7	4 50 (19,2) 50 (33,3; 66,7) 33,3; 66,7

EORTC QLQ-BR23 Sexueller Genuss[e]	**Studie: KEYNOTE 355[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c] = 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c] = 45
Woche 87		
N[d]	8	3
Mittelwert (SD)	33,3 (17,8)	44,4 (19,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	33,3 (33,3; 66,7)
Min, Max	0; 66,7	33,3; 66,7
Woche 99		
N[d]	5	2
Mittelwert (SD)	26,7 (14,9)	33,3 (0)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	33,3 (33,3; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	33,3; 33,3
Woche 111		
N[d]	4	2
Mittelwert (SD)	33,3 (0)	50 (23,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	50 (33,3; 66,7)
Min, Max	33,3; 33,3	33,3; 66,7

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021

b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

e: Bei Patienten, die nicht sexuell aktiv waren, wurde auf das Item "Sexueller Genuss" keine Antwort gegeben.

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

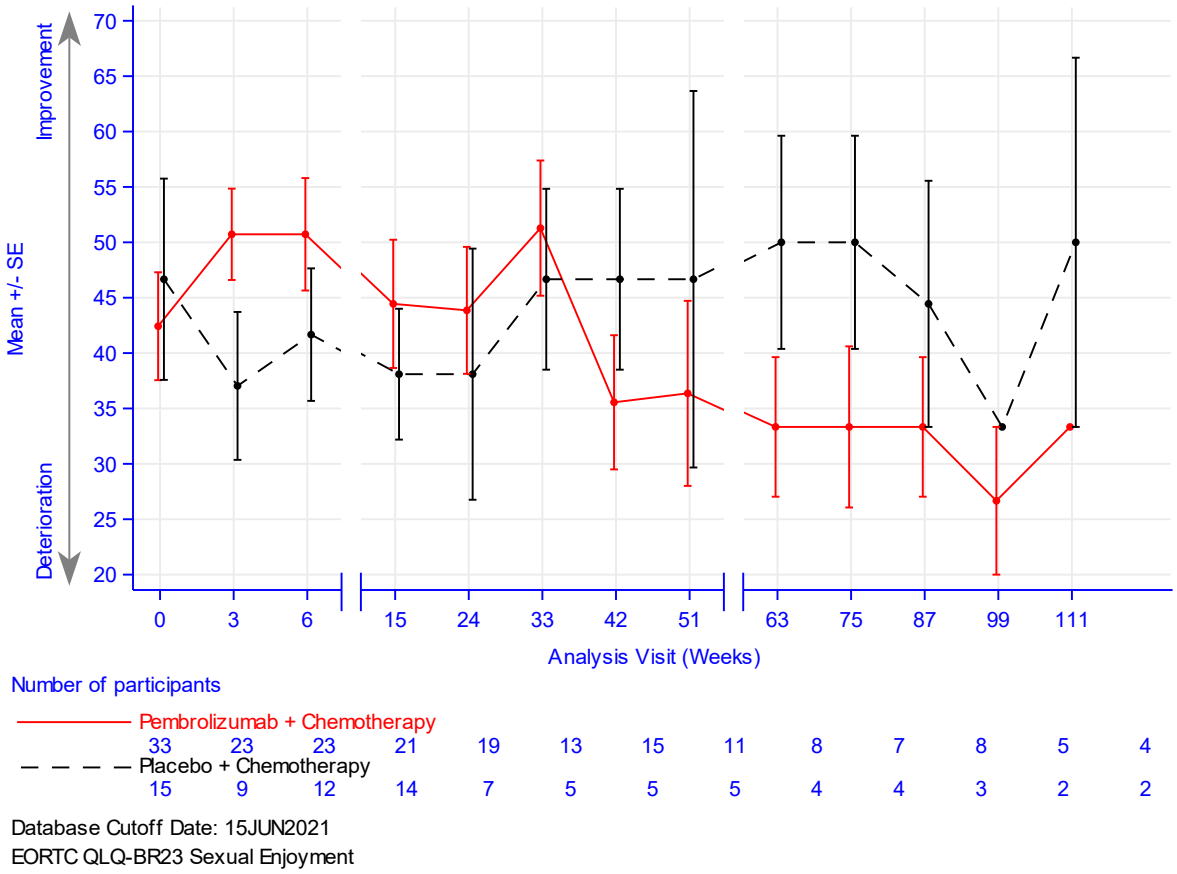

Abbildung 52: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexueller Genuss zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-63 und Abbildung 52 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Sexueller Genuss des EORTC QLQ-BR23 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhielten, nur leicht unterscheiden. Die Werte bleiben im Studienverlauf bis auf Woche 3 und 63 auf einem gleichbleibenden Niveau. Eine wachsende Unsicherheit der Schätzung, gegen Ende der Beobachtungszeit, ist auf die sinkende Patientenanzahl zurückzuführen.

EORTC-QLQ-BR23: Funktionsskala Zukunftsperspektive

Tabelle 4-64: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-BR23 Zukunftsperspektive	**Studie: KEYNOTE 355[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c] = 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c] = 45
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	87 40,2 (32,2) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	43 39,5 (33,5) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	85 48,6 (31,9) 66,7 (33,3; 66,7) 0; 100	38 46,5 (36,8) 50 (0; 66,7) 0; 100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	85 49 (34,3) 66,7 (33,3; 66,7) 0; 100	39 49,6 (31,4) 33,3 (33,3; 66,7) 0; 100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	77 45,5 (35) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	34 42,2 (33,1) 33,3 (33,3; 66,7) 0; 100
Woche 24		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	59 52,5 (32,3) 66,7 (33,3; 66,7) 0; 100	23 52,2 (31,5) 66,7 (33,3; 66,7) 0; 100
Woche 33		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	46 51,4 (26,9) 66,7 (33,3; 66,7) 0; 100	14 54,8 (21,1) 66,7 (33,3; 66,7) 33,3; 100
Woche 42		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	45 60,7 (29,5) 66,7 (33,3; 66,7) 0; 100	13 61,5 (26,7) 66,7 (33,3; 66,7) 33,3; 100
Woche 51		
N[d] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	35 53,3 (30,5) 66,7 (33,3; 66,7) 0; 100	10 50 (23,6) 33,3 (33,3; 66,7) 33,3; 100
Woche 63		
N[d]	27	8

EORTC QLQ-BR23 Zukunftsperspektive	Studie: KEYNOTE 355[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c] = 94	**Placebo + Chemotherapie[b]** N[c] = 45
Mittelwert (SD)	49,4 (28,3)	66,7 (17,8)
Median (Q1; Q3)	66,7 (33,3; 66,7)	66,7 (66,7; 66,7)
Min, Max	0; 100	33,3; 100
Woche 75		
N[d]	21	7
Mittelwert (SD)	58,7 (34,8)	61,9 (23)
Median (Q1; Q3)	66,7 (33,3; 66,7)	66,7 (33,3; 66,7)
Min, Max	0; 100	33,3; 100
Woche 87		
N[d]	14	6
Mittelwert (SD)	61,9 (25,7)	50 (27,9)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 66,7)	66,7 (33,3; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 99		
N[d]	13	4
Mittelwert (SD)	64,1 (25,3)	66,7 (27,2)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 66,7)	66,7 (50; 83,3)
Min, Max	0; 100	33,3; 100
Woche 111		
N[d]	11	4
Mittelwert (SD)	66,7 (21,1)	41,7 (31,9)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 66,7)	50 (16,7; 66,7)
Min, Max	33,3; 100	0; 66,7
Woche 123		
N[d]	3	1
Mittelwert (SD)	55,6 (19,2)	0 (-)
Median (Q1; Q3)	66,7 (33,3; 66,7)	0 (0; 0)
Min, Max	33,3; 66,7	0; 0
Woche 135		
N[d]	1	2
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	50 (23,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	50 (33,3; 66,7)
Min, Max	33,3; 33,3	33,3; 66,7

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

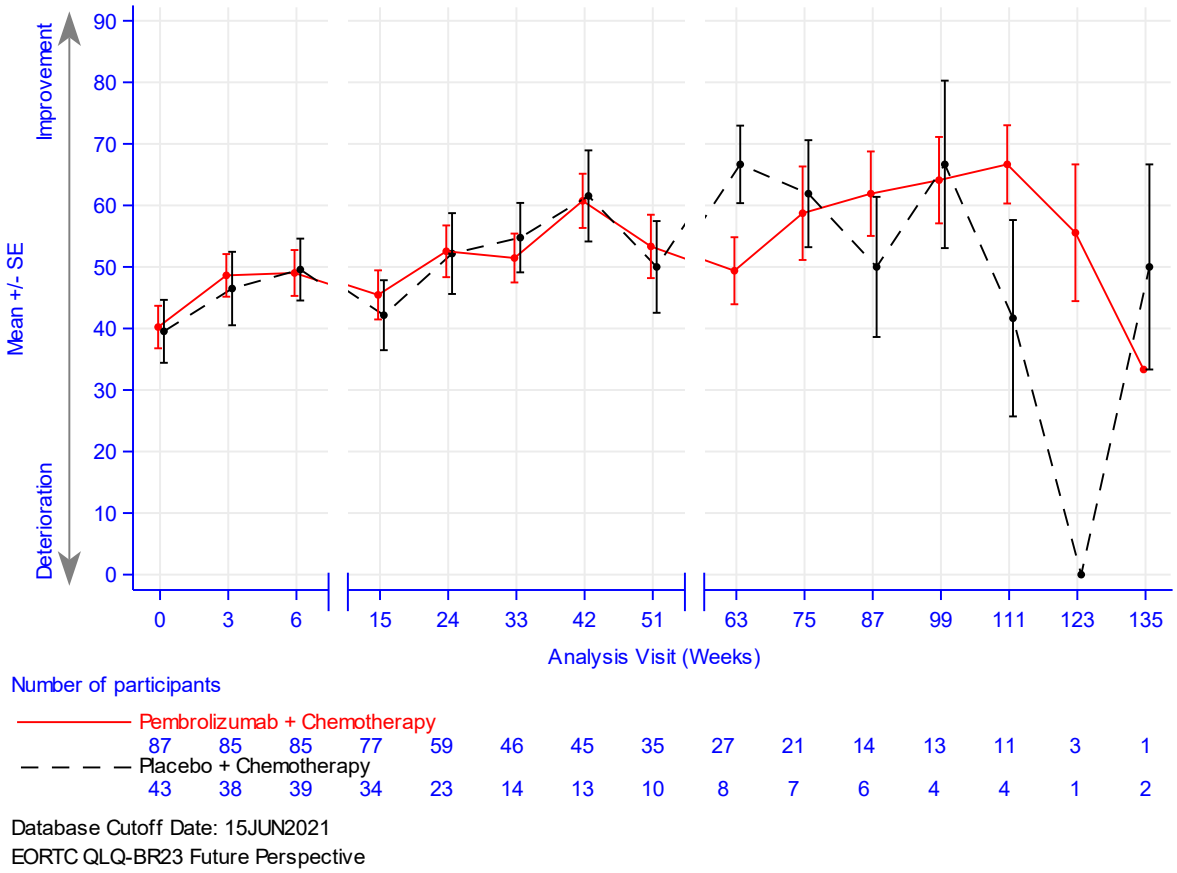

Abbildung 53: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Zukunftsperspektive zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-64 und Abbildung 53 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-BR23 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten und den Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben im Studienverlauf bis auf Woche 63, 111 und 123 auf einem gleichbleibenden Niveau. Eine wachsende Unsicherheit der Schätzung, gegen Ende der Beobachtungszeit, ist auf die sinkende Patientenanzahl zurückzuführen.

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

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

4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen – RCT

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – RCT

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 355	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 unerwünschte Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt: • Es ist tödlich • Es ist lebensbedrohlich • Es führt zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts • Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung • Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich • Es ist aus einem anderem Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis <u>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum 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 (15. Juni 2021) verwendet. Die Auswertungen der Interimsanalyse 2 (11. Dezember 2019) befinden sich ergänzend in Anhang 4-G0. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung und wurden gemäß MedDRA (Version 24.0) kodiert. Die MedDRA-Begriffe ‚Progression einer Neubildung', ‚Progression einer bösartigen Neubildung' und ‚Progression einer Erkrankung' wurden ausgeschlossen.
APaT: All-Participants-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 4-66: 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 355						
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-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 355 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Placebo + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + 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 %-KI][e]**	**p-Wert[e,f]**
Unerwünschte Ereignisse	95	93 (97,9)	1,1 [0,4; 1,4]	47	45 (95,7)	1,1 [0,4; 1,9]	0,95 [0,67; 1,36]	0,791
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	95	28 (29,5)	128,0 [89,1; -]	47	7 (14,9)	Nicht erreicht [84,0; -]	1,86 [0,81; 4,26]	0,144
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	95	61 (64,2)	25,0 [18,3; 44,7]	47	23 (48,9)	28,1 [12,1; -]	1,20 [0,74; 1,94]	0,459
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	95	24 (25,3)	Nicht erreicht [102,1; -]	47	4 (8,5)	Nicht erreicht [86,4; -]	2,43 [0,84; 7,02]	0,101

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
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 Studie KEYNOTE 355 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,95 [0,67; 1,36]; p = 0,791) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie und Placebo in Kombination mit Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, bei 1,1 Wochen und bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 1,1 Wochen (Tabelle 4-67; Abbildung 54).

Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse gesamt erfolgt ergänzend und wird nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

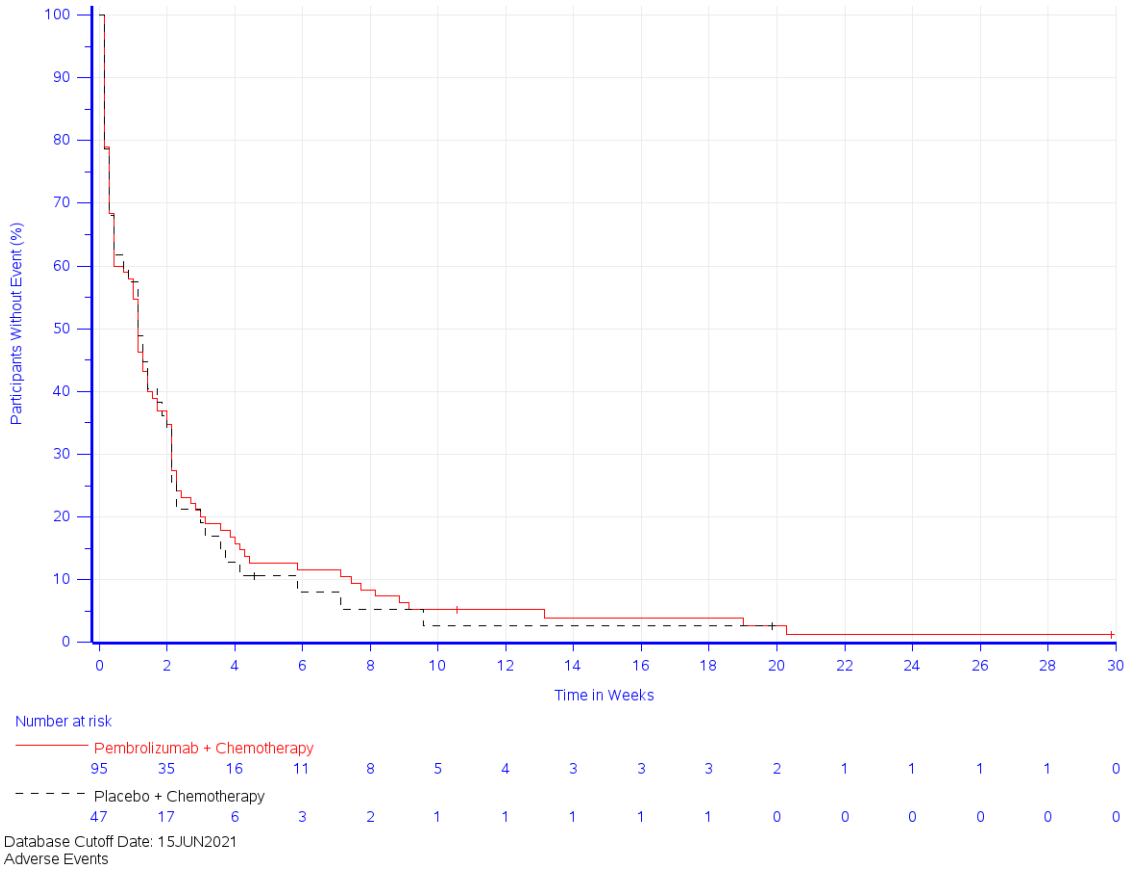

Abbildung 54: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 355 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,86 [0,81; 4,26]; p = 0,144) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie und Placebo in Kombination mit Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, bei 128,0 Wochen Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde bei den Patienten, die mit Placebo in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, nicht erreicht (Tabelle 4-67; Abbildung 55).

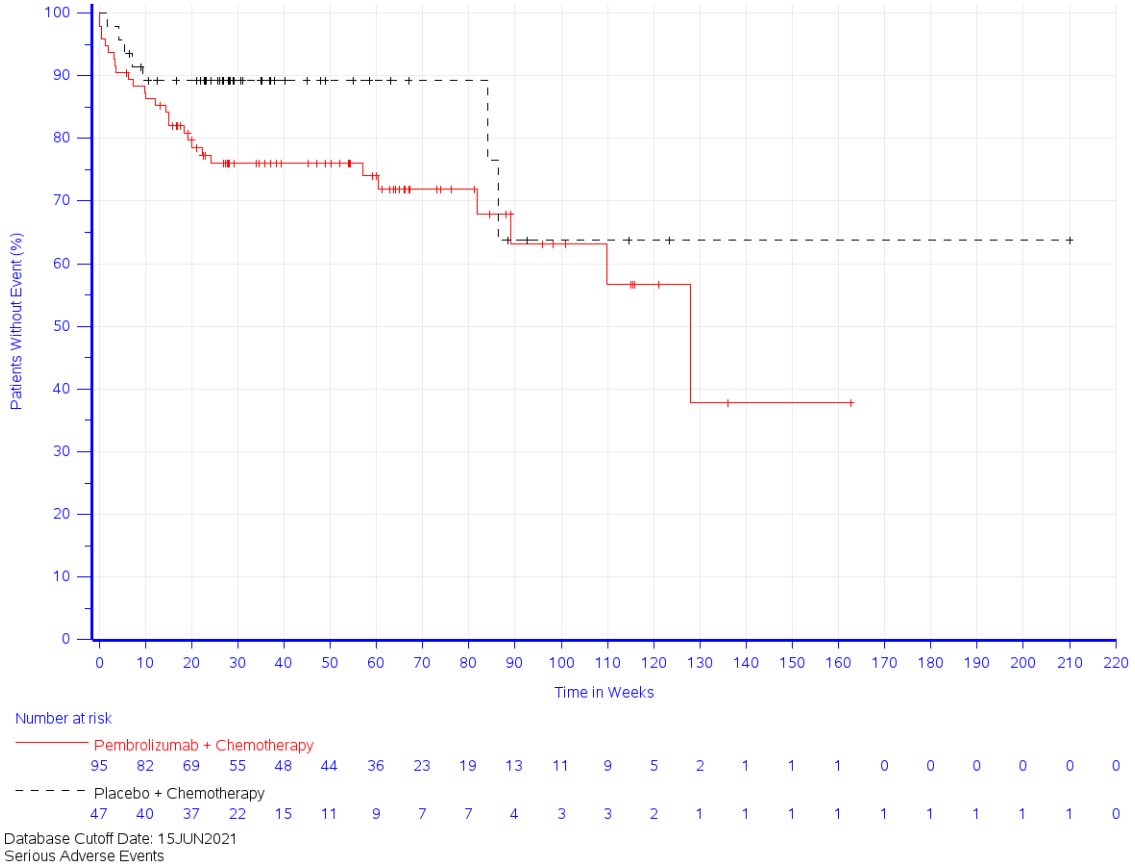

Abbildung 55: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 355 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,20 [0,74; 1,94]; p = 0,459) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie und Placebo in Kombination mit Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, bei 25,0 Wochen und bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 28,1 Wochen (Tabelle 4-67; Abbildung 56).

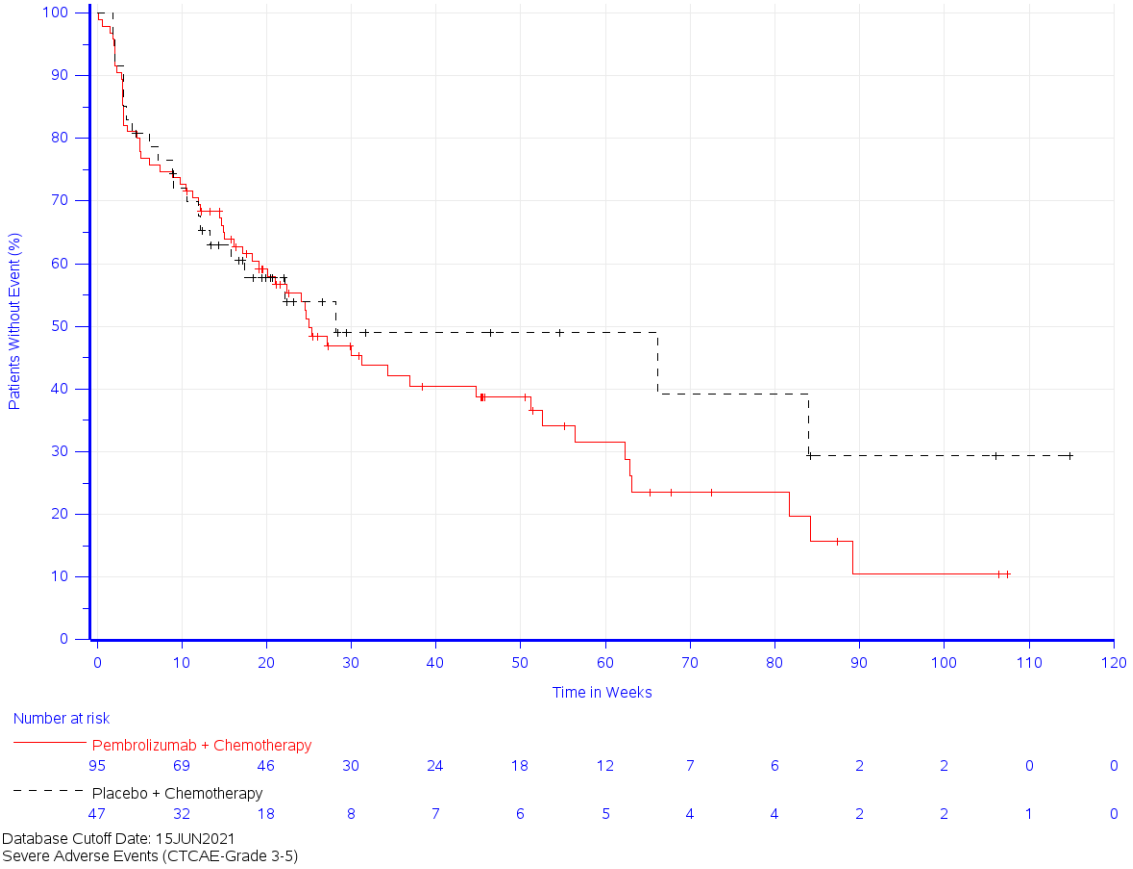

Abbildung 56: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 355 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,43 [0,84; 7,02]; p = 0,101) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie und Placebo in Kombination mit Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde sowohl bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, als auch bei Patienten, die mit Placebo in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, nicht erreicht (Tabelle 4-67; Abbildung 57).

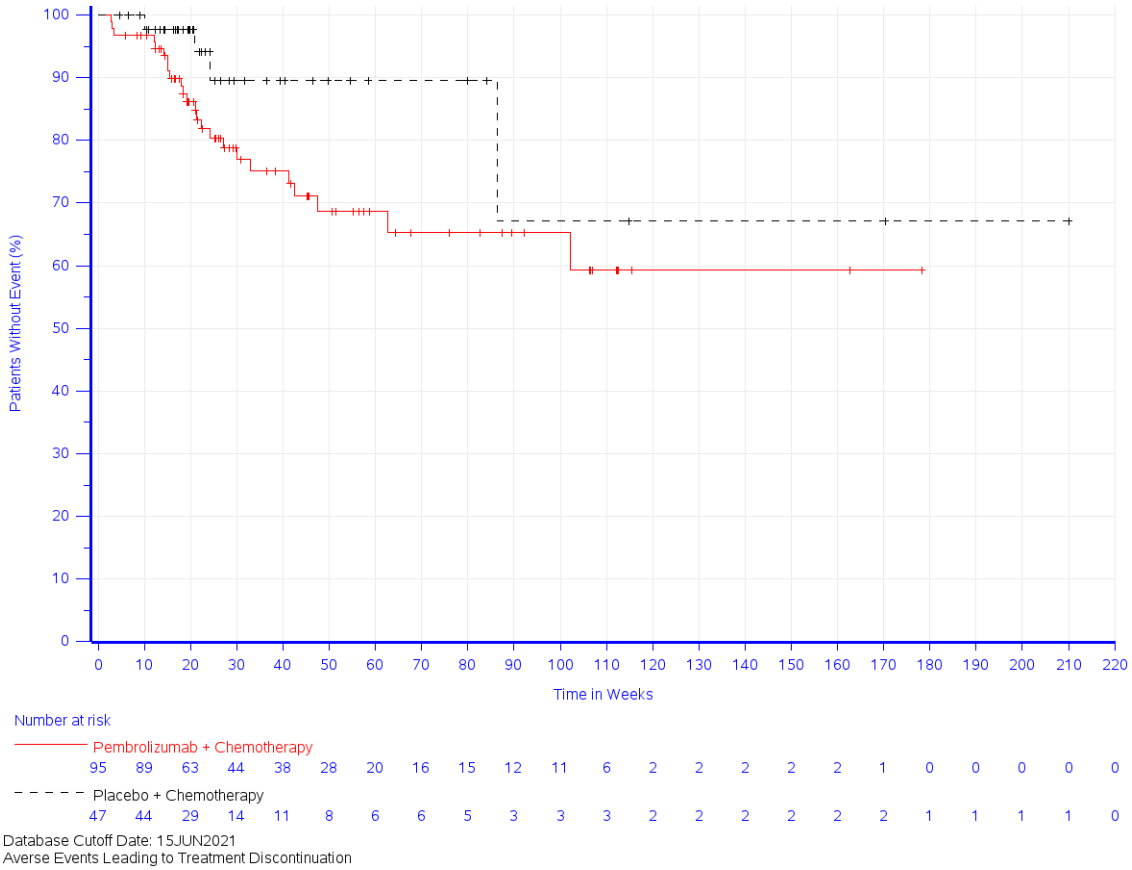

Abbildung 57: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

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

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

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

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 355	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 4-65 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 (15. Juni 2021) verwendet. Die Auswertungen der Interimsanalyse 2 (11. Dezember 2019) befinden sich ergänzend in Anhang 4-G. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung und wurden gemäß MedDRA (Version 24.0) kodiert. Die MedDRA-Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.
APaT: All-Participants-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 4-69: 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 355						
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-Participants-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.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 355 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c] = 95)**		**Placebo + Chemotherapie[b] (N[c] = 47)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + 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	48 (50,5)	29,9 [15,0; -]	23 (48,9)	50,9 [5,9; -]	0,83 [0,50; 1,37]	0,467	0,959
Anaemie	36 (37,9)	89,9 [44,3; -]	14 (29,8)	Nicht erreicht [50,9; -]	1,09 [0,58; 2,03]	0,792	n. s.
Neutropenie	24 (25,3)	Nicht erreicht [-; -]	11 (23,4)	Nicht erreicht [54,1; -]	0,98 [0,48; 2,01]	0,959	n. s.
Herzerkrankungen	11 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	1 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	4,00 [0,51; 31,18]	0,185	0,959
Endokrine Erkrankungen	26 (27,4)	Nicht erreicht [64,3; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n. a. [n. a.; n. a.]	< 0,001	0,011
Hypothyreose	20 (21,1)	Nicht erreicht [90,3; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n. a. [n. a.; n. a.]	0,003	0,003
Augenerkrankungen	22 (23,2)	Nicht erreicht [99,9; -]	10 (21,3)	Nicht erreicht [45,1; -]	0,95 [0,45; 2,01]	0,888	0,984
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	69 (72,6)	8,3 [2,9; 16,0]	28 (59,6)	7,1 [3,0; -]	1,09 [0,70; 1,70]	0,702	0,959
Abdominalschmerz	15 (15,8)	Nicht erreicht [-; -]	3 (6,4)	Nicht erreicht [73,1; -]	2,21 [0,64; 7,65]	0,211	n. s.
Verstopfung	21 (22,1)	131,6 [131,6; -]	10 (21,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,39; 1,78]	0,632	n. s.
Diarrhoe	41 (43,2)	57,9 [33,0; -]	7 (14,9)	92,1 [75,1; -]	2,81 [1,26; 6,28]	0,012	n. s.
Uebelkeit	33 (34,7)	Nicht erreicht [30,9; -]	19 (40,4)	39,6 [12,1; -]	0,70 [0,39; 1,23]	0,211	n. s.
Stomatitis	12 (12,6)	138,0 [-; -]	6 (12,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,34; 2,48]	0,868	n. s.
Erbrechen	21 (22,1)	Nicht erreicht [86,3; -]	6 (12,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,44 [0,57; 3,59]	0,439	n. s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	68 (71,6)	14,0 [6,1; 20,9]	30 (63,8)	18,3 [4,1; 24,3]	1,00 [0,65; 1,53]	0,984	0,984
Asthenie	21 (22,1)	Nicht erreicht [-; -]	3 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	3,24 [0,97; 10,90]	0,057	n. s.
Erschöpfung	24	Nicht erreicht	15	77,4	0,69	0,270	n. s.

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c] = 95)**		**Placebo + Chemotherapie[b] (N[c] = 47)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + 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]**
	(25,3)	[-; -]	(31,9)	[67,9; -]	[0,36; 1,33]		
Oedem peripher	15 (15,8)	Nicht erreicht [-; -]	8 (17,0)	Nicht erreicht [41,6; -]	0,66 [0,28; 1,57]	0,345	n. s.
Fieber	16 (16,8)	Nicht erreicht [-; -]	6 (12,8)	Nicht erreicht [84,4; -]	1,17 [0,46; 3,00]	0,745	n. s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	49 (51,6)	36,6 [21,3; 67,4]	20 (42,6)	30,1 [20,7; 71,4]	0,94 [0,55; 1,59]	0,812	0,975
Nasopharyngitis	8 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (10,6)	Nicht erreicht [73,0; -]	0,53 [0,17; 1,66]	0,278	n. s.
Infektion der oberen Atemwege	12 (12,6)	Nicht erreicht [91,1; -]	4 (8,5)	Nicht erreicht [71,4; -]	1,22 [0,39; 3,80]	0,734	n. s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	3 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,74 [0,49; 6,17]	0,389	0,959
Untersuchungen	46 (48,4)	46,1 [24,1; -]	19 (40,4)	51,9 [22,0; -]	1,18 [0,69; 2,02]	0,542	0,959
Alaninaminotransferase erhoeht	13 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	7 (14,9)	Nicht erreicht [84,0; -]	0,77 [0,31; 1,94]	0,579	n. s.
Aspartataminotransferase erhoeht	15 (15,8)	Nicht erreicht [111,1; -]	5 (10,6)	Nicht erreicht [84,0; -]	1,30 [0,47; 3,59]	0,615	n. s.
Neutrophilenzahl erniedrigt	10 (10,5)	145,1 [145,1; -]	7 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,25; 1,74]	0,398	n. s.
Gewicht erniedrigt	10 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	1 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	3,97 [0,50; 31,18]	0,190	n. s.
Leukozytenzahl erniedrigt	11 (11,6)	145,1 [145,1; -]	6 (12,8)	Nicht erreicht [51,9; -]	0,88 [0,32; 2,40]	0,804	n. s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	36 (37,9)	82,1 [51,3; -]	14 (29,8)	Nicht erreicht [25,9; -]	1,13 [0,61; 2,10]	0,702	0,959
Appetit vermindert	23 (24,2)	Nicht erreicht [82,9; -]	8 (17,0)	Nicht erreicht [44,6; -]	1,27 [0,57; 2,85]	0,564	n. s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	61 (64,2)	15,1 [6,1; 23,0]	26 (55,3)	29,1 [8,6; 39,1]	1,13 [0,71; 1,79]	0,609	0,959
Arthralgie	27 (28,4)	Nicht erreicht [-; -]	12 (25,5)	97,1 [39,1; -]	1,01 [0,51; 2,00]	0,976	n. s.
Rueckenschmerzen	10 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	7 (14,9)	Nicht erreicht [87,0; -]	0,56 [0,21; 1,49]	0,249	n. s.
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	10 (10,5)	157,3 [157,3; -]	4 (8,5)	129,6 [129,6; -]	1,14 [0,35; 3,70]	0,822	n. s.
Myalgie	10 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	6 (12,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,29; 2,18]	0,649	n. s.
Schmerz in einer Extremitaet	14 (14,7)	Nicht erreicht [-; -]	10 (21,3)	Nicht erreicht [36,0; -]	0,50 [0,22; 1,13]	0,095	n. s.
Erkrankungen des Nervensystems	58 (61,1)	19,0 [13,6; 31,0]	27 (57,4)	14,1 [8,6; 25,6]	0,78 [0,48; 1,25]	0,294	0,959
Dysgeusie	12 (12,6)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n. a. [n. a.; n. a.]	0,017	n. s.

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c] = 95)**		**Placebo + Chemotherapie[b] (N[c] = 47)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + 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]**
Kopfschmerzen	14 (14,7)	Nicht erreicht [-; -]	9 (19,1)	Nicht erreicht [37,3; -]	0,61 [0,26; 1,42]	0,253	n. s.
Periphere Neuropathie	23 (24,2)	Nicht erreicht [-; -]	17 (36,2)	99,9 [19,0; -]	0,48 [0,25; 0,92]	0,028	n. s.
Paraesthesie	5 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	5 (10,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,42 [0,12; 1,46]	0,173	n. s.
Periphere sensorische Neuropathie	14 (14,7)	Nicht erreicht [-; -]	2 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	3,19 [0,72; 14,05]	0,126	n. s.
Psychiatrische Erkrankungen	19 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	9 (19,1)	Nicht erreicht [68,1; -]	0,88 [0,39; 1,95]	0,746	0,959
Schlaflosigkeit	10 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	5 (10,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,30; 2,62]	0,836	n. s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	11 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	3 (6,4)	Nicht erreicht [105,1; -]	1,43 [0,40; 5,17]	0,581	0,959
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	15 (15,8)	Nicht erreicht [99,1; -]	1 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	5,79 [0,76; 44,06]	0,090	0,807
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	40 (42,1)	80,4 [22,9; -]	19 (40,4)	100,4 [26,0; -]	0,98 [0,57; 1,69]	0,932	0,984
Husten	23 (24,2)	Nicht erreicht [-; -]	12 (25,5)	Nicht erreicht [92,1; -]	0,85 [0,42; 1,72]	0,656	n. s.
Atemnot	13 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	3 (6,4)	130,1 [130,1; -]	2,12 [0,60; 7,49]	0,244	n. s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	73 (76,8)	4,1 [3,1; 6,1]	31 (66,0)	3,7 [3,1; 7,0]	1,10 [0,72; 1,68]	0,648	0,959
Alopezie	57 (60,0)	10,7 [4,1; 24,1]	30 (63,8)	4,0 [3,1; 19,7]	0,80 [0,51; 1,24]	0,318	n. s.
Juckreiz	15 (15,8)	Nicht erreicht [-; -]	4 (8,5)	Nicht erreicht [70,0; -]	1,67 [0,55; 5,04]	0,364	n. s.
Ausschlag	16 (16,8)	Nicht erreicht [-; -]	11 (23,4)	114,3 [33,6; -]	0,64 [0,30; 1,40]	0,265	n. s.
Gefäßerkrankungen	20 (21,1)	126,0 [126,0; -]	10 (21,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,37; 1,70]	0,552	0,959

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021

b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung

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; dFDR: Double False Discovery Rate; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n. a.: 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 Studie KEYNOTE 355 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen (Abbildung 58) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; $p < 0{,}001$; $p_{adj} = 0{,}011$) zugunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-70):

- Hypothyreose (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; $p = 0{,}003$; $p_{adj} = 0{,}003$) (Abbildung 59)

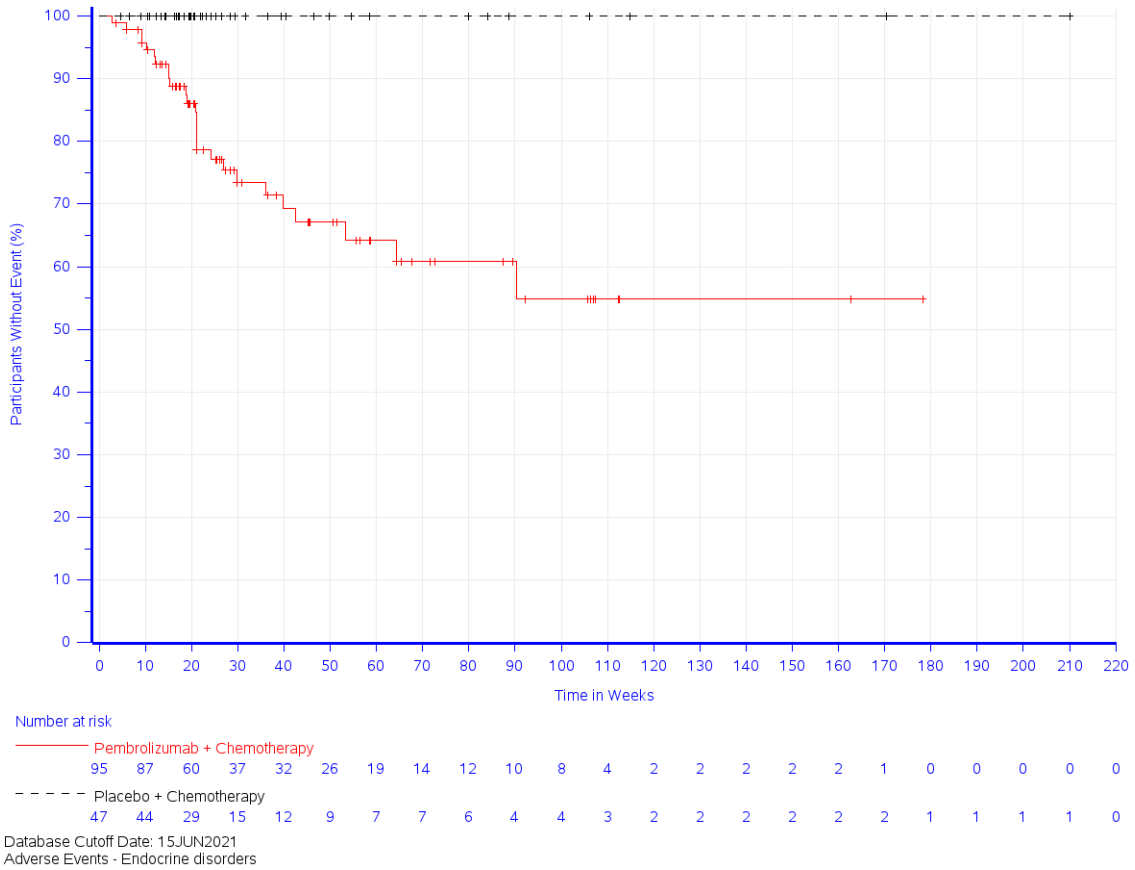

Abbildung 58: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

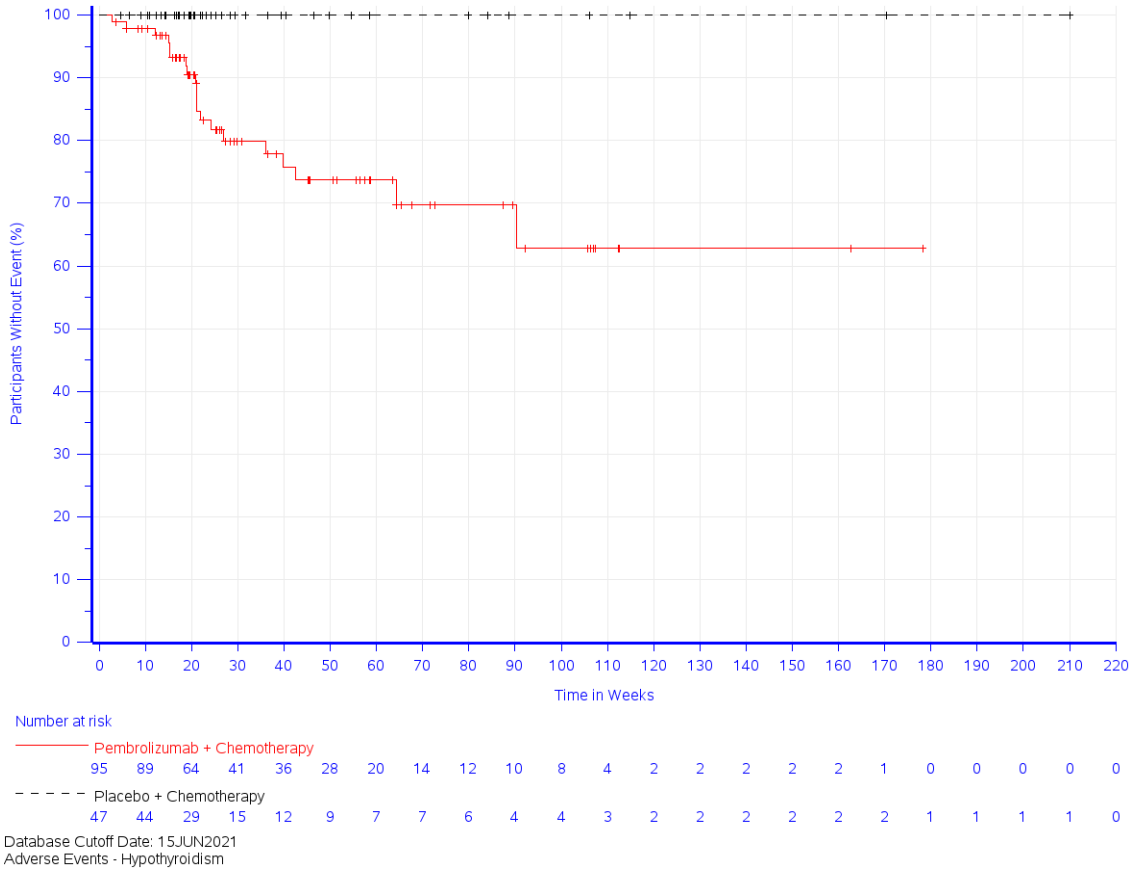

Abbildung 59: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

In der Studie KEYNOTE 355 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,09 [0,70; 1,70]; p = 0,702; p_{adj} = 0,959). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-70):

- Diarrhö (HR [95 %-KI]: 2,81 [1,26; 6,28]; p = 0,012; p_{adj} = n. s.) (Abbildung 60)

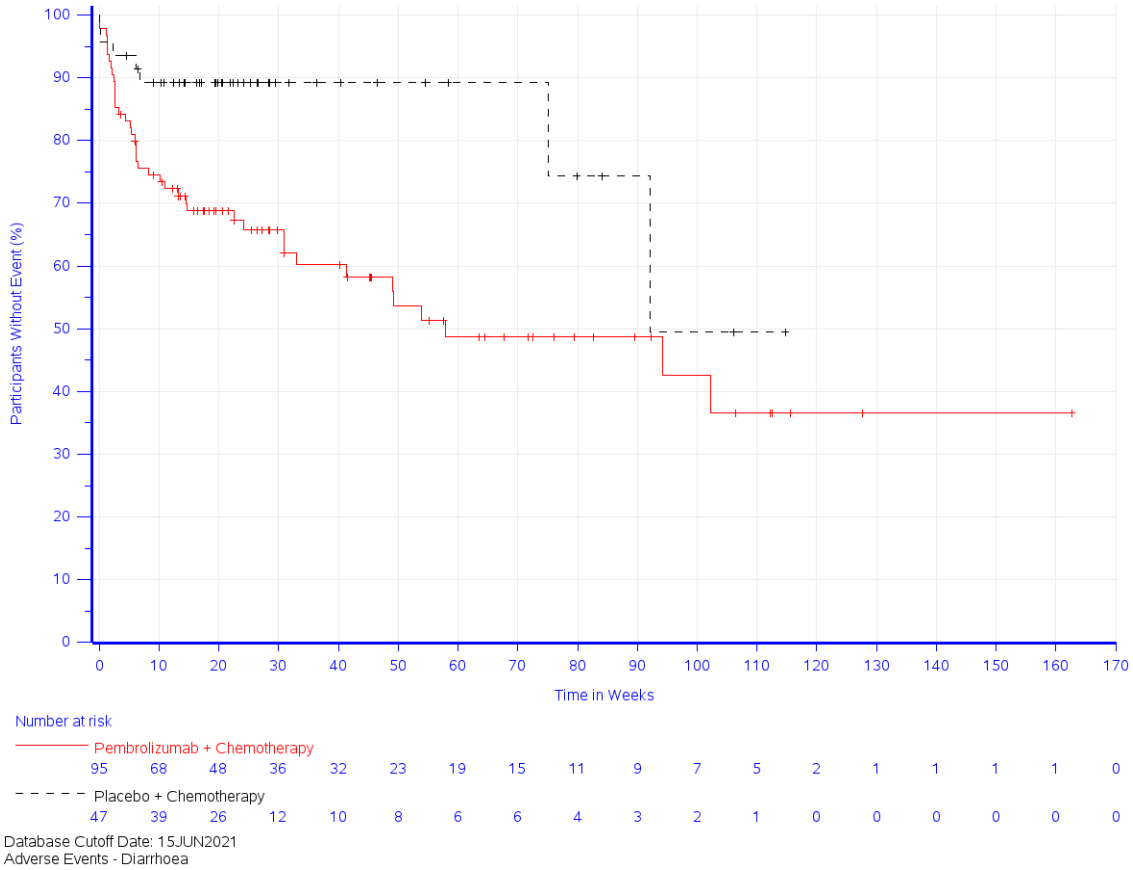

Abbildung 60: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Diarrhö für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

In der Studie KEYNOTE 355 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Nervensystems zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,48; 1,25]; p = 0,294; p_{adj} = 0,959). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-70):

- Dysgeusie (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; p = 0,017; p_{adj} = n. s.) (Abbildung 61)
- Periphere Neuropathie (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,25; 0,92]; p = 0,028; p_{adj} = n. s.) (Abbildung 62)

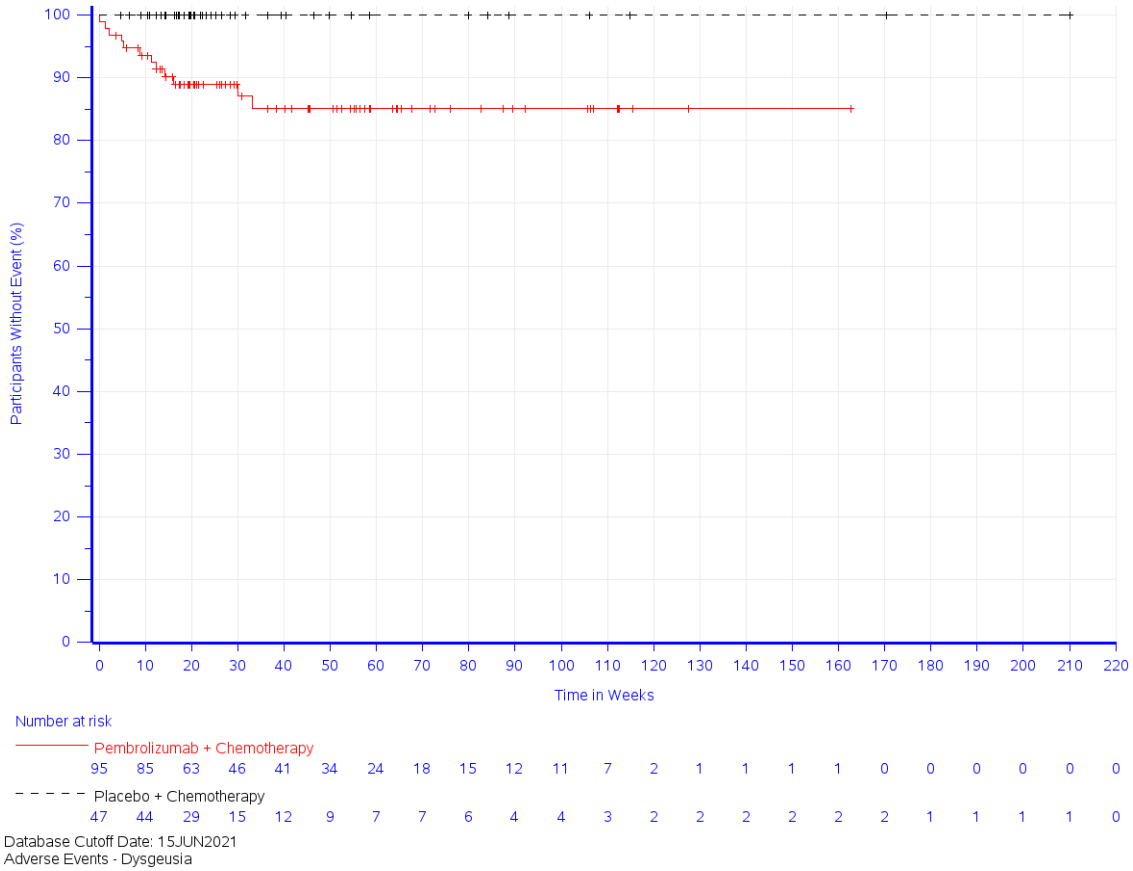

Abbildung 61: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dysgeusie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

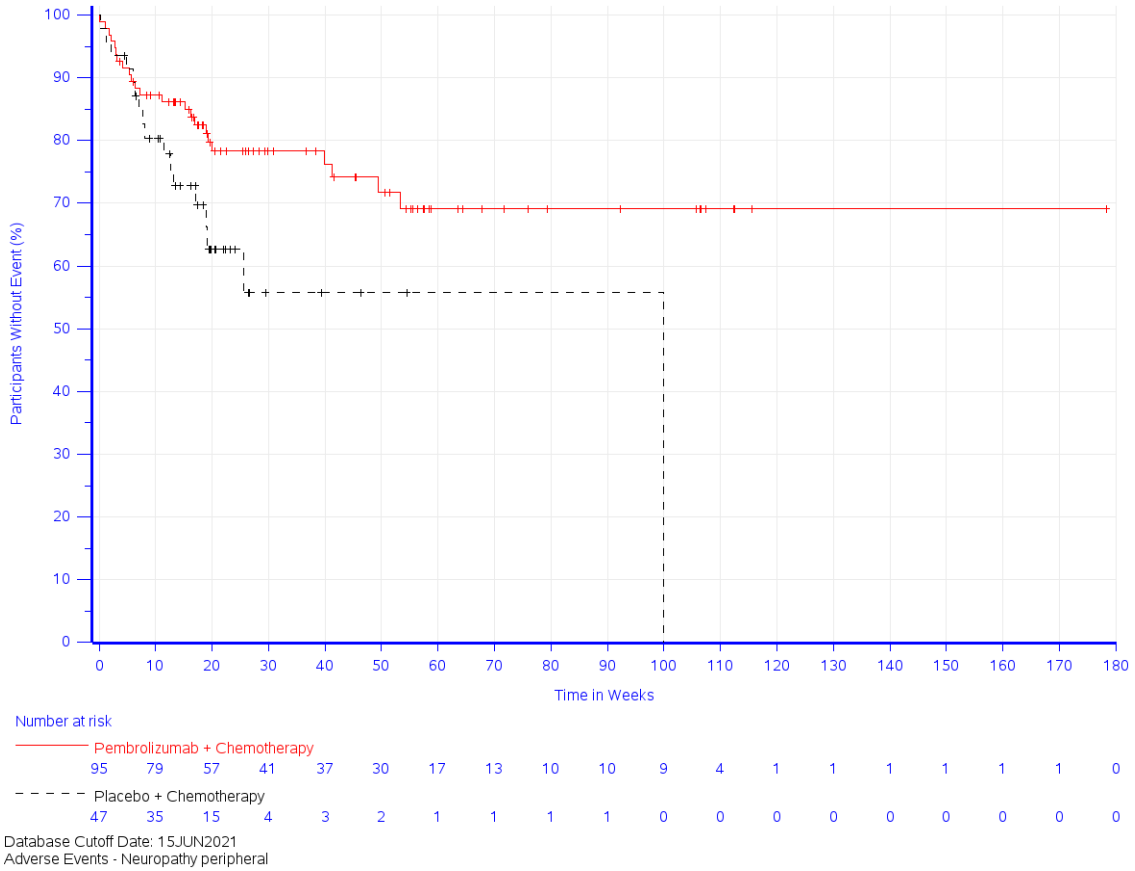

Abbildung 62: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Periphere Neuropathie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]= 95)**		**Placebo + Chemotherapie[b] (N[c]= 47)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + 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 Gastrointestinaltrakts	8 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n. a. [n. a.; n. a.]	0,044	0,088
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (8,4)	Nicht erreicht [109,9; -]	3 (6,4)	Nicht erreicht [84,0; -]	1,02 [0,27; 3,88]	0,975	0,975

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm der 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. 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; dFDR: Double False Discovery Rate; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n. a.: not applicable (nicht anwendbar); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 355 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Gastrointestinale Erkrankungen (Abbildung 63) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; p = 0,044; p_{adj} = 0,088) zugunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den PT (Tabelle 4-71).

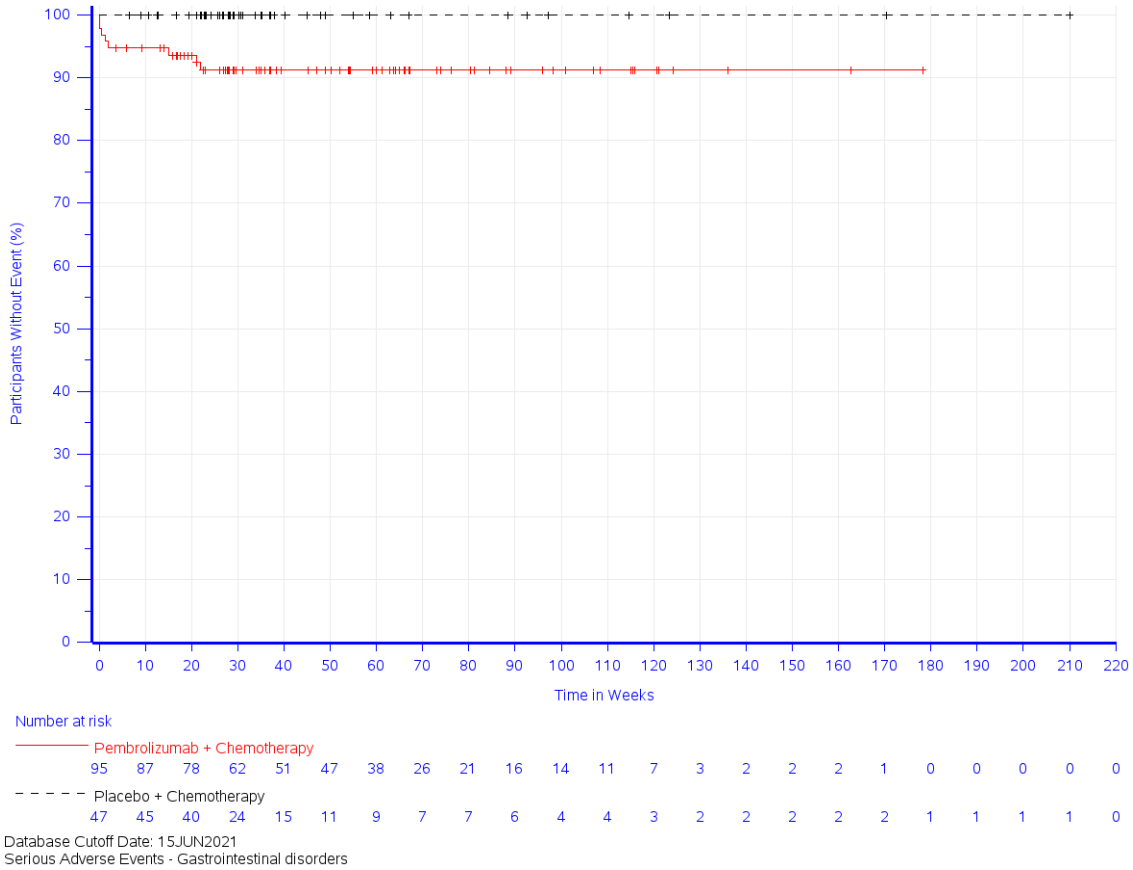

Abbildung 63: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Gastrointestinale Erkrankungen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]= 95)**		**Placebo + Chemotherapie[b] (N[c]= 47)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + 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	18 (18,9)	Nicht erreicht [104,1; -]	8 (17,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,42; 2,26]	0,961	0,977
Anaemie	6 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	2 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,25; 6,26]	0,779	n. s.
Neutropenie	12 (12,6)	Nicht erreicht [-; -]	6 (12,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,34; 2,44]	0,853	n. s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (12,6)	Nicht erreicht [-; -]	1 (2,1)	Nicht erreicht [92,1; -]	5,05 [0,65; 39,02]	0,120	0,977
Diarrhoe	5 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	1 (2,1)	Nicht erreicht [92,1; -]	1,91 [0,22; 16,55]	0,558	n. s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	4 (8,5)	Nicht erreicht [87,1; -]	0,46 [0,12; 1,72]	0,247	0,977
Erschöpfung	1 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	3 (6,4)	Nicht erreicht [87,1; -]	0,13 [0,01; 1,29]	0,081	n. s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (10,5)	128,6 [110,4; -]	3 (6,4)	Nicht erreicht [84,0; -]	1,25 [0,34; 4,58]	0,733	0,977
Untersuchungen	16 (16,8)	Nicht erreicht [102,1; -]	6 (12,8)	Nicht erreicht [66,1; -]	1,11 [0,43; 2,84]	0,830	0,977
Alaninaminotransferase erhoeht	6 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n. a. [n. a.; n. a.]	0,113	n. s.
Aspartataminotransferase erhoeht	5 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	1 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,04 [0,24; 17,68]	0,518	n. s.
Neutrophilenzahl erniedrigt	3 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	3 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,48 [0,10; 2,37]	0,368	n. s.
Leukozytenzahl erniedrigt	2 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	3 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,28 [0,05; 1,69]	0,165	n. s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	2 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,73 [0,37; 8,06]	0,486	0,977
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	3 (6,4)	Nicht erreicht [86,4; -]	1,23 [0,33; 4,49]	0,759	0,977
Erkrankungen des Nervensystems	6 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	2 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,21; 5,11]	0,977	0,977
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	2 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,21; 5,55]	0,931	0,977
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	2 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,21; 5,64]	0,921	0,977
Gefäßerkrankungen	6 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	1 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,29 [0,27; 19,23]	0,447	0,977

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c]= 95)**		**Placebo + Chemotherapie[b] (N[c]= 47)**		**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + 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]**

d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm der 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; dFDR: Double False Discovery Rate; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n. a.: 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 Studie KEYNOTE 355 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in keiner der untersuchten SOC bzw. PT ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-72).

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)[c]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[d]= 95)**	**Placebo + Chemotherapie[b] (N[d]= 47)**
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	24 (25,3)	4 (8,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,1)	0 (0,0)
Leukopenie	1 (1,1)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	1 (1,1)	0 (0,0)
Zystisches Makulaoedem	1 (1,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,1)	0 (0,0)
Pankreatitis	1 (1,1)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (2,1)	0 (0,0)
Schleimhautentzuendung	1 (1,1)	0 (0,0)
Oedem peripher	1 (1,1)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (2,1)	0 (0,0)
autoimmune Hepatitis	1 (1,1)	0 (0,0)
Lebererkrankung	1 (1,1)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (4,2)	1 (2,1)
Paronychie	1 (1,1)	0 (0,0)
Pneumonie	1 (1,1)	1 (2,1)
Sepsis	1 (1,1)	0 (0,0)
Staphylokokkeninfektion	1 (1,1)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1,1)	0 (0,0)
Alkoholvergiftung	1 (1,1)	0 (0,0)
Untersuchungen	4 (4,2)	0 (0,0)
Alaninaminotransferase erhoeht	3 (3,2)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhoeht	2 (2,1)	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erhoeht	1 (1,1)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,0)	1 (2,1)
Appetit vermindert	0 (0,0)	1 (2,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (2,1)	1 (2,1)
Arthralgie	1 (1,1)	0 (0,0)
Polyarthritis	1 (1,1)	0 (0,0)
Sklerodermie	0 (0,0)	1 (2,1)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (4,2)	1 (2,1)
Periphere Neuropathie	2 (2,1)	1 (2,1)
Periphere motorische Neuropathie	1 (1,1)	0 (0,0)
Periphere sensorische Neuropathie	1 (1,1)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (1,1)	0 (0,0)
Beckenschmerz	1 (1,1)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (3,2)	0 (0,0)
Dyspnoe	1 (1,1)	0 (0,0)
Pneumonitis	2 (2,1)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (1,1)	0 (0,0)
Dermatitis allergisch	1 (1,1)	0 (0,0)

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einer oder mehreren Behandlungsgruppen > 0 % ist
d: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 355 zeigt sich hinsichtlich der Häufigkeit der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ein Unterschied zwischen den

Behandlungsarmen. Die Inzidenzen betragen im Interventionsarm 25,3 % und im Kontrollarm 8,5 %. Die häufigsten SOC, auf deren Basis die Unterschiede beruhen, sind Infektionen und parasitäre Erkrankungen (4,2 % vs. 2,1 %), Erkrankungen des Nervensystems (4,2 % vs. 2,1 %) und Untersuchungen (4,2 % vs. 0,0 %) (Tabelle 4-73). Allerdings sind die Ereigniszahlen mit maximal 5 Patienten mit Ereignis über beide Behandlungsarme hinweg so niedrig, dass es nicht zweckmäßig ist, die einzelnen SOC bzw. PT miteinander zu vergleichen.

Fazit zu den Nebenwirkungen in der Studie KEYNOTE 355

Das bei Patienten in der Studie KEYNOTE 355 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie 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 4-74: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 355	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 20.0 der Liste verwendet. Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (15. Juni 2021) verwendet. Die Auswertungen der Interimsanalyse 2 (11. Dezember 2019) befinden sich ergänzend in Anhang 4-G. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung und wurden gemäß MedDRA (Version 24.0) 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-Participants-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	

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 4-75: 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 355						
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-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 355 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Der Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Placebo + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + Chemotherapie[b]**	
	N[c]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignisze[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignisze[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio [95 %-KI][e]**	**p-Wert[e,f]**
Schwerwiegende AEOSI	95	4 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	47	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,165
Schwere AEOSI (CTCAE-	95	8	Nicht erreicht	47	0	Nicht erreicht	n.a.	0,067

Studie: KEYNOTE 355[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Placebo + Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + 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 %-KI][e]	p-Wert[e,f]
Grad 3-5)		(8,4)	[-; -]		(0,0)	[-; -]	[n.a.; n.a.]	

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
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; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Schwerwiegende AEOSI

In der Studie KEYNOTE 355 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; p = 0,165) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie und Placebo in Kombination mit Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde sowohl bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, als auch bei Patienten, die mit Placebo in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, nicht erreicht (Tabelle 4-76; Abbildung 64).

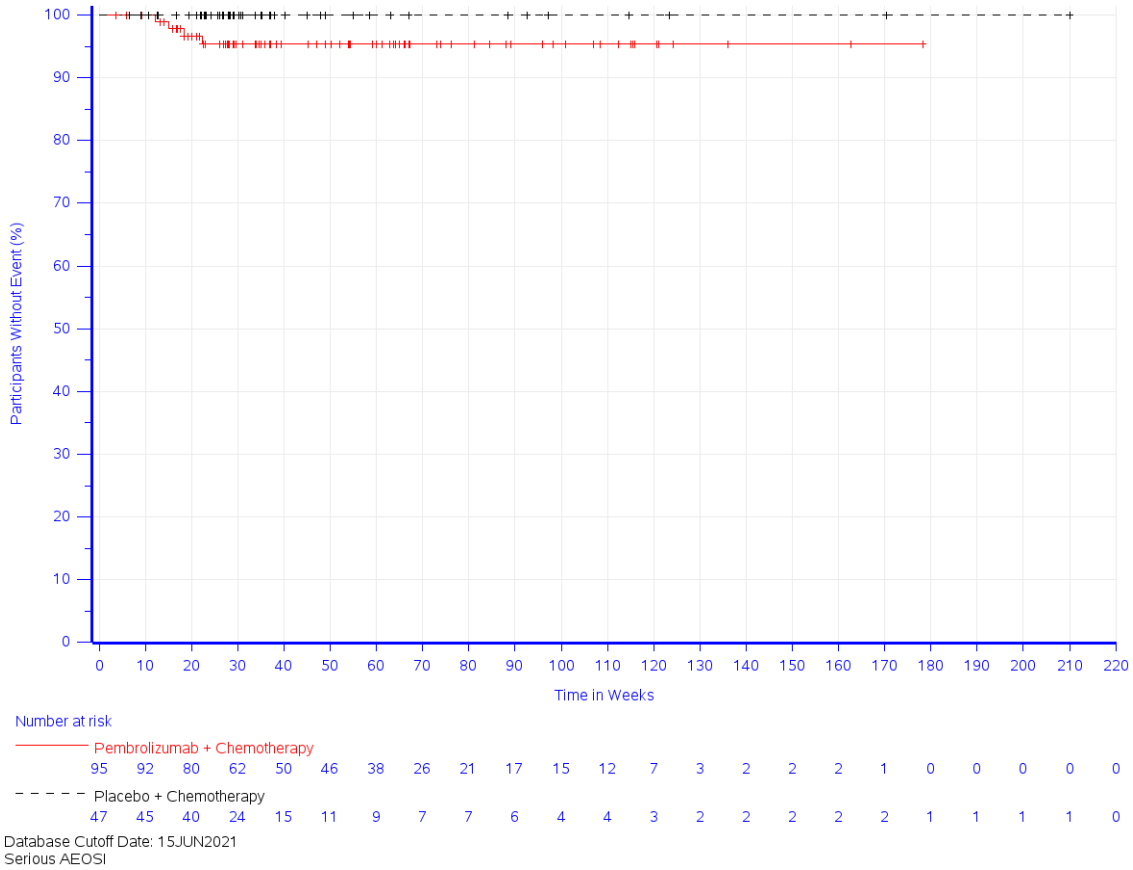

Abbildung 64: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI

Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 355 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; p = 0,067) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie und Placebo in Kombination mit Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde sowohl bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, als auch bei Patienten, die mit Placebo in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, nicht erreicht (Tabelle 4-76; Abbildung 65).

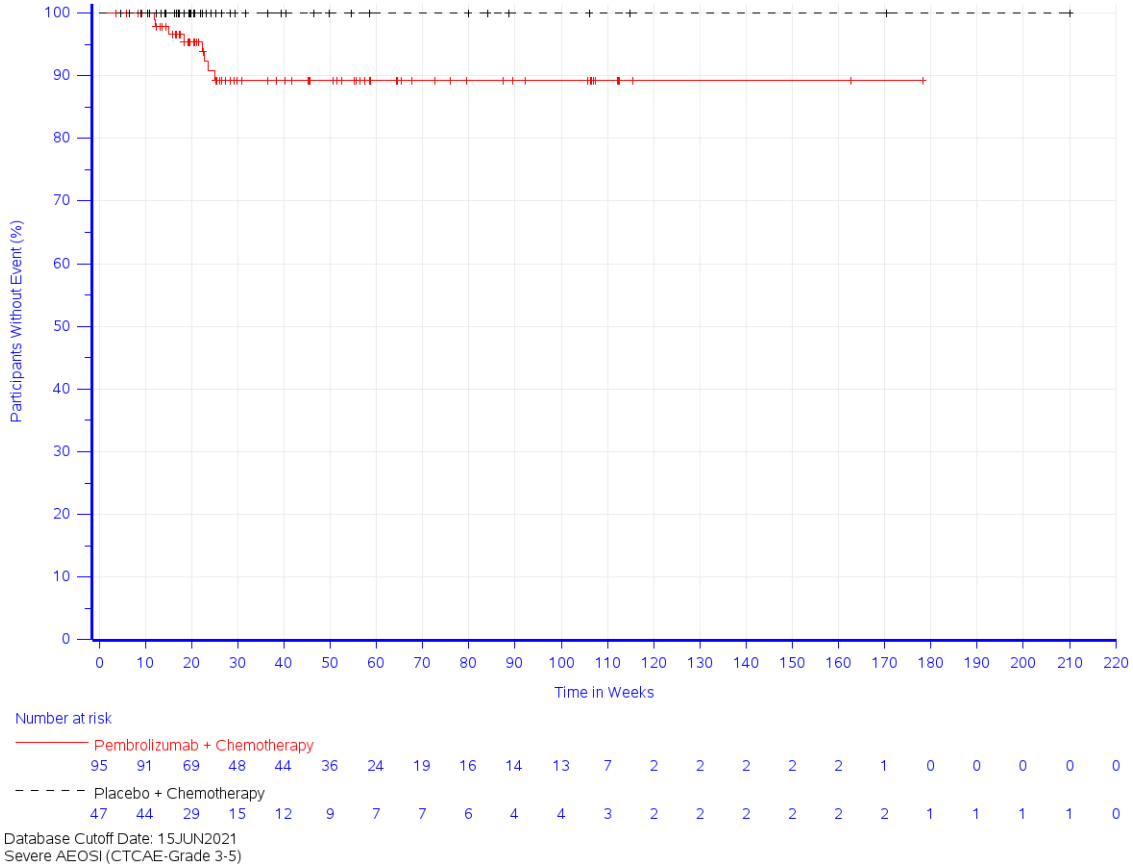

Abbildung 65: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

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

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- 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.

Tabelle 4-77: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunktkategorie Endpunkt	**Alter (Jahre)** (< 65 vs. ≥ 65)	**ECOG-Leistungsstatus** (0 vs. 1)	**Region** (Europa/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)	**Ethnie** (Hispanisch oder Latino vs. Nicht Hispanisch oder Latino)	**Chemotherapie (IVRS)** (nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel)	**Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (IVRS)** (ja vs. nein)	**Vorherige (neo)adjuvante Chemotherapie** (ja vs. nein)	**Vorherige (neo)adjuvante Taxan-Behandlung** (ja vs. nein)	**Vorherige (neo)adjuvante Platin-Behandlung** (ja vs. nein)	**Menopausalstatus** (Prämenopause vs. Postmenopause)	**HER2 Status** (IHC: 0-1+ vs. IHC: 2+)	**Krankheitsfreies Intervall** (metastasiert, de novo vs. < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate)	**Anzahl der Metastasen** (< 3 vs. ≥ 3)	**Viszerale Erkrankung** (ja vs. nein)	**LDH** (< 2,0 x ULN vs. ≥ 2,0 x ULN)
Mortalität															
Gesamtüberleben	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Morbidität															
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	○	○	○	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	○	○	n. d.	n. d.
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	○	○	○	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	○	○	n. d.	n. d.
Ergänzende Morbiditätsendpunkte[a]	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität															
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	○	○	○	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	○	○	n. d.	n. d.
Nebenwirkungen															
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten[b]	○	○	○	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	○	○	n. d.	n. d.
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und	○[d]	○[d]	○[d]	n. d.	○[d]	○[d]	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	○[d]	○[d]	n. d.	n. d.

Endpunktkategorie Endpunkt	**Alter (Jahre)** (< 65 vs. ≥ 65)	**ECOG-Leistungsstatus** (0 vs. 1)	**Region** (Europa/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)	**Ethnie** (Hispanisch oder Latino vs. Nicht Hispanisch oder Latino)	**Chemotherapie (IVRS)** (nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel)	**Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (IVRS)** (ja vs. nein)	**Vorherige (neo)adjuvante Chemotherapie** (ja vs. nein)	**Vorherige (neo)adjuvante Taxan-Behandlung** (ja vs. nein)	**Vorherige (neo)adjuvante Platin-Behandlung** (ja vs. nein)	**Menopausalstatus** (Prämenopause vs. Postmenopause)	**HER2 Status** (IHC: 0-1+ vs. IHC: 2+)	**Krankheitsfreies Intervall** (metastasiert, de novo vs. < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate)	**Anzahl der Metastasen** (< 3 vs. ≥ 3)	**Viszerale Erkrankung** (ja vs. nein)	**LDH** (< 2,0 x ULN vs. ≥ 2,0 x ULN)
PT)[c]															
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)[e]	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	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

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: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; IHC: Immunhistochemie; IVRS: Interaktives Voice Response System; LDH: Laktatdehydrogenase; n. d.: nicht durchgeführt; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SMQs: Standardised MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Queries; ULN: Upper Limit of Normal

Für die Studie KEYNOTE 355 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 4-77 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 259 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-78). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5$ % ist demnach statistisch mit etwa 13 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden 17 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 15,5 % 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 4-78: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen[a]	259
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests ($\alpha = 0{,}05$)	17
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei $\alpha = 0{,}05$	13
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 17 falsch positiven Interaktionstests[b]	15,5 %
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest[b]	< 0,1 %

a: Mortalität: 1 Endpunkt mit jeweils 15 Subgruppen = 15 Testungen
Morbidität: 15 Endpunkte mit jeweils 7 Subgruppen = 105 Testungen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 10 Endpunkte mit jeweils 7 Subgruppen abzüglich 3 „n. a. = 67 Testungen
Nebenwirkungen: 12 Endpunkte mit jeweils 7 Subgruppen abzüglich 12 „n. a.“ = 72 Testungen
b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation
Quelle: eigene Berechnung durch MSD

Im Folgenden werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle untersuchten Subgruppen dargestellt. Entsprechend dem strukturierten, mehrstufigen Vorgehen zur Bewertung einer möglichen Effektmodifikation (Abbildung 1) erfolgt anschließend in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 eine ausführliche Ergebnisdarstellung für diejenigen Subgruppen, für die ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Die Ergebnisse der Subgruppen mit nicht signifikantem Interaktionstests ($p \geq 0,05$) werden der Vollständigkeit halber dem Nutzendossier in Anhang 4-G beigelegt.

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-79 bis Tabelle 4-93 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-79 bis Tabelle 4-93) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie KEYNOTE 355 durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 17 positive Interaktionstests beobachtet:

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

  Positiver Interaktionstest bei der Symptomskala Verstopfung anhand des EORTC QLQ-C30 (p = 0,034), der EQ-5D VAS um 7 Punkte (p = 0,026) und um 10 Punkte (p = 0,044)

- Subgruppe ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)

  Positiver Interaktionstest bei den unerwünschten Ereignissen gesamt (p = 0,006)

- Subgruppe Region (Europa/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)

  Positiver Interaktionstest bei der EQ-5D VAS um 7 Punkte (p = 0,013) und um 10 Punkte (p = 0,037)

- Subgruppe Chemotherapie (IVRS) (nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel)

  Positiver Interaktionstest bei der Symptomskala Schlaflosigkeit anhand des EORTC QLQ-C30 (p = 0,021) und der Funktionsskala Sexuelle Aktivität anhand des EORTC QLQ-BR23 (p = 0,031)

- Subgruppe Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (IVRS) (ja vs. nein)

  Positiver Interaktionstest bei Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (p = 0,018)

- Subgruppe Krankheitsfreies Intervall (metastasiert, de novo vs. < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate)

  Positiver Interaktionstest bei der EQ-5D VAS um 10 Punkte (p = 0,048) und den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (p = 0,018)

- Subgruppe Anzahl der Metastasen (< 3 vs. ≥ 3)

  Positiver Interaktionstest bei der Symptomskala Erschöpfung anhand des EORTC QLQ-C30 (p = 0,008), der Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie anhand des EORTC QLQ-BR23 (p = 0,009), der Symptomskala Symptome im Armbereich anhand des EORTC QLQ-BR23 (p = 0,026), der Symptomskala Belastung durch Haarausfall anhand des EORTC QLQ-BR23 (p = 0,011), der Funktionsskala Emotionale Funktion anhand des EORTC QLQ-C30 (p = 0,013) und der Funktionsskala Körperbild anhand des EORTC QLQ-BR23 (p = 0,009)

Mortalität

Gesamtüberleben

Tabelle 4-79: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 355[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**				
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (Europa/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)**	**Ethnie (Hispanisch oder Latino vs. Nicht Hispanisch oder Latino)**	**Chemotherapie (IVRS) (nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel)**
Mortalität					
Gesamtüberleben	0,688	0,554	0,749	0,282	0,180

Tabelle 4-80: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 355[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**		
	Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (IVRS) (ja vs. nein)	**Vorherige (neo)adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein)**	**Vorherige (neo)adjuvante Taxan-Behandlung (ja vs. nein)**
Mortalität			
Gesamtüberleben	0,193	0,313	0,651

Tabelle 4-81: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 3)

Studie: KEYNOTE 355[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**						
	Vorherige (neo)adjuvante Platin-Behandlung (ja vs. nein)	**Menopausalstatus (Prämenopause vs. Postmenopause)**	**HER2 Status (IHC: 0-1+ vs. IHC: 2+)**	**Krankheitsfreies Intervall (metastasiert, de novo vs. < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate)**	**Anzahl der Metastasen (< 3 vs. ≥ 3)**	**Viszerale Erkrankung (ja vs. nein)**	**LDH zu Studienbeginn (< 2,0 x ULN vs. ≥ 2,0 x ULN)**
Mortalität							
Gesamtüberleben	0,146	0,856	0,356	0,379	0,337	0,273	0,107

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
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; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; IHC: Immunhistochemie; IVRS: Interactive Voice Response System; LDH: Laktatdehydrogenase; ULN: Upper Limit of Normal

Morbidität

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Tabelle 4-82: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 355[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**			
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (Europa/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)**	**Chemotherapie (IVRS) (nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel)**
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod				
Onkologische Folgetherapie oder Tod	0,772	0,740	0,799	0,554

Tabelle 4-83: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 355[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**		
	Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (IVRS) (ja vs. nein)	**Krankheitsfreies Intervall (metastasiert, de novo vs. < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate)**	**Anzahl der Metastasen (< 3 vs. ≥ 3)**
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod			
Onkologische Folgetherapie oder Tod	**0,018[c]**	0,478	0,845

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
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; IVRS: Interactive Voice Response System

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Tabelle 4-84: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 355[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**			
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (Europa/Nordamerika /Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)**	**Chemotherapie (IVRS) (nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel)**
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)				
Erschöpfung	0,307	0,339	0,238	0,712
Übelkeit und Erbrechen	0,670	0,719	0,304	0,730
Schmerzen	0,308	0,207	0,816	0,350
Dyspnoe	0,108	0,764	0,779	0,653
Schlaflosigkeit	0,867	0,448	0,830	**0,021[d]**
Appetitverlust	0,938	0,411	0,524	0,362
Verstopfung	**0,034[d]**	0,423	0,631	0,574
Diarrhö	0,061	0,653	0,615	0,726
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen (10 Punkte)				
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	0,794	0,269	0,705	0,140
Symptome im Brustbereich	0,067	0,949	0,213	0,215
Symptome im Armbereich	0,206	0,836	0,250	0,440
Belastung durch Haarausfall[c]	0,195	0,511	0,951	0,437
EQ-5D VAS				
VAS (7 Punkte)	**0,026[d]**	0,193	**0,013[d]**	0,722
VAS (10 Punkte)	**0,044[d]**	0,302	**0,037[d]**	0,637

Tabelle 4-85: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 355[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**		
	Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (IVRS) (ja vs. nein)	**Krankheitsfreies Intervall (metastasiert, de novo vs. < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate)**	**Anzahl der Metastasen (< 3 vs. ≥ 3)**
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)			
Erschöpfung	0,729	0,690	**0,008[d]**
Übelkeit und Erbrechen	0,879	0,510	0,621
Schmerzen	0,323	0,686	0,126
Dyspnoe	0,816	0,117	0,153
Schlaflosigkeit	0,122	0,051	0,753
Appetitverlust	0,507	0,695	0,226
Verstopfung	0,487	0,213	0,410
Diarrhö	0,694	0,365	0,322
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen (10 Punkte)			
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	0,227	0,163	**0,009[d]**
Symptome im Brustbereich	0,259	0,296	0,611
Symptome im Armbereich	0,371	0,571	**0,026[d]**
Belastung durch Haarausfall[c]	0,698	0,256	**0,011[d]**
EQ-5D VAS			
VAS (7 Punkte)	0,973	0,206	0,255

Studie: KEYNOTE 355[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**		
	Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (IVRS) (ja vs. nein)	**Krankheitsfreies Intervall (metastasiert, de novo vs. < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate)**	**Anzahl der Metastasen (< 3 vs. ≥ 3)**
VAS (10 Punkte)	0,908	**0,048[d]**	0,117

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021

b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

c: Bei Patienten ohne Haarausfall wurde die Frage "Nur bei Haarausfall ausfüllen: Hat Sie der Haarausfall belastet?" imputiert

d: p-Wert der Interaktion < 0,05

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; IVRS: Interactive Voice Response System; VAS: Visuelle Analogskala

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-86: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 355[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**			
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (Europa/Nordamerika /Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)**	**Chemotherapie (IVRS) (nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel)**
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)				
Globaler Gesundheitsstatus	0,854	0,113	0,718	0,956
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)				
Körperliche Funktion	0,472	0,669	0,242	0,764
Rollenfunktion	0,711	0,847	0,838	0,596
Emotionale Funktion	0,311	0,592	0,736	0,817
Kognitive Funktion	0,575	0,717	0,657	0,178
Soziale Funktion	0,610	0,162	0,940	0,486
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen (10 Punkte)				
Körperbild	0,913	0,482	0,181	0,567
Sexuelle Aktivität	0,677	0,419	0,529	**0,031[c]**
Sexueller Genuss	0,097	0,224	0,057	0,154
Zukunftsperspektive	0,561	0,674	0,916	0,149

Tabelle 4-87: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 355[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**		
	Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (IVRS) (ja vs. nein)	**Krankheitsfreies Intervall (metastasiert, de novo vs. < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate)**	**Anzahl der Metastasen (< 3 vs. ≥ 3)**
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)			
Globaler Gesundheitsstatus	0,781	0,540	0,423
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)			
Körperliche Funktion	0,135	0,708	0,262
Rollenfunktion	0,674	0,311	0,073
Emotionale Funktion	0,827	0,169	**0,013[c]**
Kognitive Funktion	0,906	0,991	0,082
Soziale Funktion	0,851	0,820	0,150
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen (10 Punkte)			
Körperbild	0,954	0,945	**0,009[c]**
Sexuelle Aktivität	0,703	0,192	0,220
Sexueller Genuss	N c.	n. c.	n. c.
Zukunftsperspektive	0,645	0,223	0,441

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021

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; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; IVRS: Interactive Voice Response System; n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder

Studie: KEYNOTE 355[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**		
	Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (IVRS) (ja vs. nein)	**Krankheitsfreies Intervall (metastasiert, de novo vs. < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate)**	**Anzahl der Metastasen (< 3 vs. ≥ 3)**
Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; QoL: Quality of Life			

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Tabelle 4-88: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 355[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**			
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (Europa/Nordamerika/ Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)**	**Chemotherapie (IVRS) (nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel)**
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten				
Unerwünschte Ereignisse	0,835	**0,006[c]**	0,314	0,457
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,152	0,732	0,306	0,270
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,170	0,751	0,641	0,581
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0,406	0,710	0,650	0,344

Tabelle 4-89: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 355[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**		
	Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (IVRS) (ja vs. nein)	**Krankheitsfreies Intervall (metastasiert, de novo vs. < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate)**	**Anzahl der Metastasen (< 3 vs. ≥ 3)**
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten			
Unerwünschte Ereignisse	0,708	0,552	0,954
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,115	**0,018[c]**	0,929
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,415	0,815	0,399
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0,530	0,074	0,546

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

Studie: KEYNOTE 355[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**		
	Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (IVRS) (ja vs. nein)	**Krankheitsfreies Intervall (metastasiert, de novo vs. < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate)**	**Anzahl der Metastasen (< 3 vs. ≥ 3)**
c: p-Wert der Interaktion < 0,05 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IVRS: Interactive Voice Response System			

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-90: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 355[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**			
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (Europa/Nordamerika/ Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)**	**Chemotherapie (IVRS) (nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel)**
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[c]				
Endokrine Erkrankungen	0,997	0,997	> 0,999	0,997
Hypothyreose	0,998	0,998	> 0,999	0,998
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n. p.	n. p.	n. p.	n. p.
Diarrhoe	0,418	0,102	0,878	0,051
Erkrankungen des Nervensystems	n.p.	n. p.	n. p.	n. p.
Dysgeusie	0,996	n. c.	n. c.	n. c.
Periphere Neuropathie	0,470	0,365	0,947	0,289

Tabelle 4-91: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 355[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**		
	Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (IVRS) (ja vs. nein)	**Krankheitsfreies Intervall (metastasiert, de novo vs. < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate)**	**Anzahl der Metastasen (< 3 vs. ≥ 3)**
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[c]			
Endokrine Erkrankungen	0,997	> 0,999	0,997
Hypothyreose	0,998	> 0,999	0,998
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n. p.	n. p.	n. p.

Studie: KEYNOTE 355[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**		
	Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (IVRS) (ja vs. nein)	**Krankheitsfreies Intervall (metastasiert, de novo vs. < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate)**	**Anzahl der Metastasen (< 3 vs. ≥ 3)**
Diarrhoe	0,541	0,939	0,507
Erkrankungen des Nervensystems	n. p.	n. p.	n. p.
Dysgeusie	n. c.	n. c.	0,997
Periphere Neuropathie	0,132	0,545	0,639

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
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; IVRS: Interactive Voice Response System; 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 4-92: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 355[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**			
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (Europa/Nordamerika/ Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)**	**Chemotherapie (IVRS) (nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel)**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)[c]				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.

Tabelle 4-93: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 355[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**		
	Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (IVRS) (ja vs. nein)	**Krankheitsfreies Intervall (metastasiert, de novo vs. < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate)**	**Anzahl der Metastasen (< 3 vs. ≥ 3)**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)[c]			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n. c.	n. c.	n. c.

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021

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; IVRS: Interactive Voice Response System; 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)

Es wurden keine Subgruppenanalysen zum Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) durchgeführt, da die Analysen keine signifikanten Ergebnisse zeigten.

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 in Anhang 4-G dargestellt.

Morbidität

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Placebo + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + 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 %-KI][e]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Interaktionstest[g]**
Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (IVRS)									
Ja	29	21 (72,4)	11,4 [7,5; 13,2]	11	11 (100,0)	5,6 [3,0; 6,1]	0,16 [0,06; 0,41]	< 0,001	0,018
Nein	67	50 (74,6)	12,1 [9,7; 17,3]	36	32 (88,9)	7,9 [4,8; 9,0]	0,61 [0,39; 0,96]	0,032	

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Intention-To-Treat Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
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; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Vortherapie mit derselben Chemotherapie-Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (IVRS) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,018 ergibt sich sowohl in der Subgruppe „Ja“ (HR [95 %-KI]: 0,16 [0,06; 0,41]; p < 0,001) als auch in der Subgruppe „Nein“ (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,39; 0,96]; p = 0,032) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (siehe Tabelle 4-94).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod durch das Merkmal Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (IVRS) als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Placebo + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio [95 %-KI][e]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Interaktionstest[g]**
Anzahl der Metastasen									
< 3	56	49 (87,5)	1,4 [0,8; 1,5]	28	18 (64,3)	4,9 [1,4; 5,6]	1,70 [0,99; 2,94]	0,055	0,008
≥ 3	38	26 (68,4)	3,4 [1,0; 7,7]	17	13 (76,5)	0,8 [0,7; 3,0]	0,44 [0,21; 0,89]	0,023	

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
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; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Anzahl der Metastasen beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,008 ergibt sich in der Subgruppe < 3 Metastasen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,70 [0,99; 2,94]; p = 0,055) zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe ≥ 3 Metastasen zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,21; 0,89]; p = 0,023) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (siehe Tabelle 4-95).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 durch das Merkmal Anzahl der Metastasen als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Placebo + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio [95 %-KI][e]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Interaktionstest[g]**
Chemotherapie (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	33 (53,2)	5,6 [3,5; 20,0]	34	9 (26,5)	18,4 [17,3; -]	2,22 [1,06; 4,66]	0,035	0,021
Paclitaxel	32	11 (34,4)	Nicht erreicht [3,9; -]	11	5 (45,5)	1,4 [0,7; -]	0,49 [0,17; 1,44]	0,193	

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
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; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Chemotherapie (IVRS) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,021 ergibt sich in der Subgruppe Nab-Paclitaxel ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,22 [1,06; 4,66]; p = 0,035) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. In der Subgruppe Paclitaxel zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,17; 1,44]; p = 0,193) zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-96).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 durch das Merkmal Chemotherapie (IVRS) als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Placebo + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-C30 Verstopfung	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio [95 %-KI][e]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Interaktionstest[g]**
Alter (Jahre)									
< 65	73	36 (49,3)	8,0 [4,9; 23,0]	34	14 (41,2)	6,0 [3,5; -]	0,90 [0,48; 1,68]	0,738	0,034
≥ 65	21	12 (57,1)	9,9 [0,7; 16,0]	11	2 (18,2)	Nicht erreicht [1,4; -]	4,05 [0,90; 18,18]	0,067	

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
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; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,034 ergibt sich weder in der Subgruppe < 65 Jahre (HR [95 %-KI]: 0,90 [0,48; 1,68]; p = 0,738) noch in der Subgruppe ≥ 65 Jahre (HR [95 %-KI]: 4,05 [0,90; 18,18]; p = 0,067) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-97).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 durch das Merkmal Alter als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

EORTC QLQ-BR23

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie

Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Placebo + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-BR23 Nebenwirkungen der Systemischen Therapie	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio [95 %-KI][e]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Interaktionstest[g]**
Anzahl der Metastasen									
< 3	56	47 (83,9)	1,4 [0,8; 1,5]	28	19 (67,9)	2,1 [1,4; 6,0]	1,53 [0,89; 2,61]	0,120	0,009
≥ 3	38	28 (73,7)	1,4 [0,8; 1,6]	17	15 (88,2)	0,7 [0,7; 1,3]	0,52 [0,28; 1,00]	0,049	

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
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; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie des EORTC QLQ-BR23 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Anzahl der Metastasen beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,009 ergibt sich in der Subgruppe < 3 Metastasen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,53 [0,89; 2,61]; p = 0,120) zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe ≥ 3 Metastasen zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,28; 1,00]; p = 0,049) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (siehe Tabelle 4-98).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie des EORTC QLQ-BR23 durch das Merkmal Anzahl der Metastasen als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Symptome im Armbereich

Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Placebo + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-BR23 Symptome im Armbereich	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio [95 %-KI][e]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Interaktionstest[g]**
Anzahl der Metastasen									
< 3	56	32 (57,1)	7,7 [3,5; 12,4]	28	14 (50,0)	7,7 [3,5; -]	1,15 [0,61; 2,16]	0,669	0,026
≥ 3	38	18 (47,4)	5,6 [1,4; 19,3]	17	12 (70,6)	1,5 [0,7; 5,6]	0,41 [0,19; 0,89]	0,024	

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
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; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Anzahl der Metastasen beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,026 ergibt sich in der Subgruppe < 3 Metastasen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,15 [0,61; 2,61]; p = 0,669) zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe ≥ 3 Metastasen zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,19; 0,89]; p = 0,024) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (siehe Tabelle 4-99).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23 durch das Merkmal Anzahl der Metastasen als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Belastung durch Haarausfall

Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Placebo + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-BR23 Belastung durch Haarausfall	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio [95 %-KI][e]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Interaktionstest[g]**
Anzahl der Metastasen									
< 3	56	46 (82,1)	0,8 [0,7; 1,4]	28	20 (71,4)	1,4 [0,7; 5,6]	1,56 [0,92; 2,65]	0,100	0,011
≥ 3	38	24 (63,2)	1,4 [0,8; 2,6]	17	14 (82,4)	0,7 [0,7; 3,0]	0,53 [0,27; 1,04]	0,064	

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
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; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Patienten mit Ereignis; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Anzahl der Metastasen beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,011 ergibt sich weder in der Subgruppe < 3 Metastasen (HR [95 %-KI]: 1,56 [0,92; 2,65]; p = 0,100) noch in der Subgruppe ≥ 3 Metastasen (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,27; 1,04]; p = 0,064) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-100).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23 durch das Merkmal Anzahl der Metastasen als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

EQ-5D VAS

EQ-5D VAS (7 Punkte)

Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (7 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Placebo + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + Chemotherapie[b]**		
EQ-5D (7 Punkte)	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio [95 %-KI][e]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Interaktionstest[g]**
Alter (Jahre)									
<65	73	52 (71,2)	3,4 [1,4; 3,6]	34	23 (67,6)	1,4 [0,8; 3,6]	0,82 [0,50; 1,35]	0,433	0,026
≥65	21	14 (66,7)	0,8 [0,7; 15,6]	11	4 (36,4)	Nicht erreicht [0,7; -]	2,50 [0,82; 7,64]	0,108	
Region									
Europa/Nordamerika/ Australien	67	42 (62,7)	2,4 [1,4; 3,6]	25	16 (64,0)	1,4 [0,7; 5,6]	0,60 [0,33; 1,07]	0,084	0,013
Asien	13	12 (92,3)	1,3 [0,7; 5,5]	9	6 (66,7)	9,7 [0,7; -]	3,19 [1,02; 9,99]	0,047	
Rest der Welt	14	12 (85,7)	3,5 [0,7; 7,7]	11	5 (45,5)	3,6 [0,7; -]	2,17 [0,76; 6,20]	0,149	

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
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; 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 klinisch relevanten Verschlechterung für den Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS (7 Punkte) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter und Region beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,026 ergibt sich weder in der Subgruppe < 65 Jahre (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,50; 1,35]; p = 0,433) noch in der Subgruppe ≥ 65 Jahre (HR [95 %-KI]: 2,50 [0,82; 7,64]; p = 0,108) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-101).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,013 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten aus Asien ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 3,19 [1,02; 9,99]; p = 0,047) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. In der Subgruppe der Patienten aus Europa/Nordamerika/Australien zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,33; 1,07]; p = 0,084) zwischen den Behandlungsarmen. In der

Subgruppe der Patienten aus dem Rest der Welt zeigt sich ebenso kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,17 [0,76; 26,70]; p = 0,149) zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-101).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (7 Punkte) durch das Merkmal Alter bzw. Region als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

EQ-5D VAS (10 Punkte)

Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Placebo + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + Chemotherapie[b]**		
EQ-5D (10 Punkte)	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio [95 %-KI][e]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Interaktionstest[g]**
Alter (Jahre)									
<65	73	47 (64,4)	3,5 [2,4; 6,8]	34	23 (67,6)	2,1 [0,8; 3,9]	0,69 [0,41; 1,14]	0,147	0,044
≥65	21	14 (66,7)	1,4 [0,7; 15,7]	11	4 (36,4)	Nicht erreicht [0,7; -]	2,18 [0,72; 6,67]	0,170	
Region									
Europa/Nordamerika/ Australien	67	39 (58,2)	3,5 [1,4; 9,5]	25	16 (64,0)	1,4 [0,7; 3,0]	0,54 [0,30; 0,97]	0,039	0,037
Asien	13	11 (84,6)	3,5 [0,8; 9,5]	9	6 (66,7)	9,7 [0,8; -]	1,72 [0,59; 5,00]	0,322	
Rest der Welt	14	11 (78,6)	3,5 [0,7; 13,3]	11	5 (45,5)	3,9 [0,7; -]	1,87 [0,65; 5,40]	0,246	
Krankheitsfreies Intervall									
metastasiert, de novo	36	28 (77,8)	1,4 [0,8; 3,5]	22	14 (63,6)	3,6 [1,4; 9,7]	1,68 [0,87; 3,25]	0,125	0,048
<12 Monaten	7	4 (57,1)	7,6 [0,7; -]	5	1 (20,0)	Nicht erreicht [1,4; -]	2,05 [0,22; 18,92]	0,527	
≥ 12 Monaten	51	29 (56,9)	5,6 [3,5; 14,7]	18	12 (66,7)	1,1 [0,7; -]	0,54 [0,27; 1,06]	0,075	

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
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; 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 klinisch relevanten Verschlechterung für den Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS (10 Punkte) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter, Region und Krankheitsfreies Intervall beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,044 ergibt sich weder in der Subgruppe < 65 Jahre (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,41; 1,14]; p = 0,147) noch in der Subgruppe ≥ 65 Jahre (HR [95 %-KI]: 2,18 [0,72; 6,67]; p = 0,170) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-102).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,037 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten aus Europa/Nordamerika/Australien ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,30; 0,97]; p = 0,039) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. In der Subgruppe der Patienten aus Asien zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,72 [0,59; 5,00]; p = 0,322) zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe der Patienten aus dem Rest der Welt zeigt sich ebenso kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,87 [0,65; 5,40]; p = 0,246) zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-102).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,048 ergibt sich weder in der Subgruppe metastasiert, de novo (HR [95 %-KI]: 1,68 [0,87; 3,25]; p = 0,125) noch in der Subgruppe < 12 Monate (HR [95 %-KI]: 2,05 [0,22; 18,92]; p = 0,527) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe ≥ 12 Monate zeigt sich ebenso kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,27; 1,06]; p = 0,075) zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-102).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (10 Punkte) durch das Merkmal Alter bzw. Region bzw. Krankheitsfreies Intervall als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Placebo + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio [95 %-KI][e]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Interaktionstest[g]**
Anzahl der Metastasen									

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Placebo + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio [95 %-KI][e]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Interaktionstest[g]**
< 3	56	33 (58,9)	7,6 [3,5; 11,8]	28	9 (32,1)	18,4 [5,3; -]	2,03 [0,96; 4,26]	0,063	0,013
≥ 3	38	14 (36,8)	11,8 [5,6; -]	17	10 (58,8)	4,5 [1,4; -]	0,53 [0,23; 1,19]	0,123	

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
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; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Anzahl der Metastasen beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,013 ergibt sich weder in der Subgruppe < 3 Metastasen (HR [95 %-KI]: 2,03 [0,96; 4,26]; p = 0,063) noch in der Subgruppe ≥ 3 Metastasen (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,23; 1,19]; p = 0,123) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-103).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 durch das Merkmal Anzahl der Metastasen als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

EORTC QLQ-BR23

EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Körperbild

Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene

Lebensqualität für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Placebo + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-BR23 Körperbild	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio [95 %-KI][e]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Interaktionstest[g]**
Anzahl der Metastasen									
< 3	56	36 (64,3)	3,7 [3,2; 7,6]	28	13 (46,4)	5,6 [1,4; -]	1,20 [0,64; 2,28]	0,570	0,009
≥ 3	38	14 (36,8)	21,4 [3,5; -]	17	14 (82,4)	1,4 [0,7; 4,1]	0,33 [0,16; 0,72]	0,005	

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
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; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Anzahl der Metastasen beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,009 ergibt sich in der Subgruppe < 3 Metastasen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,20 [0,64; 2,28]; p = 0,570) zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe ≥ 3 Metastasen zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,16; 0,72]; p = 0,005) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (siehe Tabelle 4-104).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23 durch das Merkmal Anzahl der Metastasen als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Sexuelle Aktivität

Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene

Lebensqualität für die Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Placebo + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-BR23 Sexuelle Aktivität	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio [95 %-KI][e]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Interaktionstest[g]**
Chemotherapie (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	29 (46,8)	14,0 [1,4; -]	34	12 (35,3)	Nicht erreicht [3,0; -]	1,23 [0,63; 2,41]	0,551	0,031
Paclitaxel	32	5 (15,6)	Nicht erreicht [-; -]	11	5 (45,5)	22,7 [0,7; -]	0,27 [0,08; 0,93]	0,039	

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
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; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-BR23 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Chemotherapie (IVRS) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,031 ergibt sich in der Subgruppe Nab-Paclitaxel kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,23 [0,63; 2,41]; p = 0,551) zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe Paclitaxel zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,27 [0,08; 0,93]; p = 0,039) zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-105).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-BR23 durch das Merkmal Chemotherapie (IVRS) als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Placebo + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + Chemotherapie[b]**		
Unerwünschte Ereignisse	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio [95 %-KI][e]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Interaktionstest[g]**
ECOG-Leistungsstatus									
0	60	58 (96,7)	1,7 [1,0; 2,1]	29	28 (96,6)	1,1 [0,3; 1,4]	0,65 [0,41; 1,03]	0,069	0,006
1	35	35 (100,0)	0,4 [0,3; 1,1]	18	17 (94,4)	1,8 [0,3; 2,3]	1,80 [0,99; 3,25]	0,052	

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
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; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,006 ergibt sich weder in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus 0 (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,41; 1,03]; p = 0,069) noch in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus 1 (HR [95 %-KI]: 1,80 [0,99; 3,25]; p = 0,052) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-106).

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 355[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Placebo + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Placebo + Chemotherapie[b]**		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio [95 %-KI][e]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Interaktionstest[g]**
Krankheitsfreies Intervall									
metastasiert, de novo	36	11 (30,6)	Nicht erreicht [60,4; -]	23	4 (17,4)	84,0 [84,0; -]	1,59 [0,50; 5,04]	0,431	0,018
< 12 Monaten	7	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	5	2 (40,0)	86,4 [1,9; -]	n. a. [n. a.; n. a.]	0,237	
≥ 12 Monaten	52	17 (32,7)	128,0 [89,1; -]	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	6,81 [0,91; 51,18]	0,062	

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
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; n. a.: not applicable (nicht anwendbar); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Krankheitsfreies Intervall beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,018 ergibt sich weder in der Subgruppe metastasiert, de novo (HR [95 %-KI]: 1,59 [0,50; 5,04]; p = 0,431) noch in der Subgruppe < 12 Monate (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; p = 0,237) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe ≥ 12 Monate zeigt sich ebenso kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 6,81 [0,91; 51,18]; p = 0,062) zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-107).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse durch das Merkmal Krankheitsfreies Intervall 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 355

Studienberichte

Merck & Co. Inc.; Kenilworth; NJ; USA. Clinical Study Report – A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer – (KEYNOTE-355). Data-Cutoff 11-DEC-2019. Report Date 31-MAR-2020. (79)

Merck & Co. Inc.; Kenilworth; NJ; USA. Clinical Study Report – A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer – (KEYNOTE-355). Data-Cutoff 15-JUN-2021. Report Date 13-SEP-2021. (78)

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov

ClinicalTrials.gov. NCT02819518 – Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs. Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-355/KEYNOTE-355). 2021. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02819518. (74)

EU-CTR

EU-CTR. 2016-001432-35 – A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer – (KEYNOTE-355). 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001432-35/DE. (75)

ICTRP

ICTRP. NCT02819518 – Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs. Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-355/KEYNOTE-355). 2021. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02819518. (76)

ICTRP. EUCTR2016-001432-35-DE – A Phase III Study to Evaluate Chemotherapy With or Without Pembrolizumab as First Line Treatment for Triple Negative Breast Cancer. 2021. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2016-001432-35-DE. (77)

Publikation

Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2020;396(10265):1817-28. (73)

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 4-108: 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 4-109: 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 4-110: 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 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**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 4-112: 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 4-113: 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 4-114: 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 4-115: 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 4-116: 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 4-117: 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 4-118: 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 Chemotherapie wird auf Grundlage der randomisierten, multizentrischen, placebokontrollierten, doppelblinden Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 355 vorgenommen.

Ziel der Studie KEYNOTE 355 ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie bei Erwachsenen mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie zu untersuchen.

Neben dem Gesamtüberleben und dem Progressionsfreiem Überleben als primäre Endpunkte der Studie, werden die Krankheitssymptomatik, die Gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie heranzogen. Die herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.2.5.2.2).

MSD folgt der Vergabe der zVT durch den G-BA und wählt Paclitaxel in der vorliegenden Nutzenbewertung als zVT. Aufgrund der hinreichenden Vergleichbarkeit mit im entsprechenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxanen (1-4) berücksichtigt MSD für die unter Anwendungsgebiet B betrachtete Patientenpopulation zusätzlich auch nab-Paclitaxel als zVT (siehe auch Erläuterungen zur „Operationalisierung der zVT“ in Abschnitt 3.1.2 in Modul 3 B). Damit erbringt MSD für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens gegenüber der zVT anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Gemäß der VerfO des G-BA entspricht die Studie KEYNOTE 355 der Evidenzstufe Ib (7). Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, sodass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2). Auf Endpunktebene kann im Hinblick auf alle Endpunkte von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Insgesamt erlaubt die Studie KEYNOTE 355 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein Hinweis für den Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10) in der Erstlinie in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,37; 0,84]; p = 0,005) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 44,0 %. Die Überlebenszeit liegt bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, im Median bei 29,7 Monaten und bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie

erhalten haben, bei 16,1 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 58,6 % im Interventionsarm und 27,7% im Kontrollarm.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patienten konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie 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 Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

Morbidität

Zeit bis zu ersten Folgetherapie (oder Tod)

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,32; 0,72]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod liegt bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, bei 12,1 Monaten und bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 6,1 Monaten. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie wird ergänzend dargestellt.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in der Symptomskala Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,98 [1,10; 3,58]; p = 0,023) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-BR23 zeigt sich in der Symptomskale Symptome im Brustbereich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,27; 0,91]; p = 0,023) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie als **nicht belegt** anzusehen. Die Tatsache, dass im palliativen Setting während der Erstlinienbehandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) die Krankheitssymptomatik bzw. der Gesundheitszustand im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Chemotherapie nicht schlechter ist, ist für die Patienten als positiv anzusehen.

Ergänzende Morbiditätsendpunkte

Die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen werden als ergänzende Morbiditätsendpunkte dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in keiner der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie und Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23) ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie als **nicht belegt** anzusehen. Die Tatsache, dass im palliativen Setting während der Erstlinienbehandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) die Lebensqualität im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Chemotherapie nicht schlechter ist, ist für die Patienten als positiv anzusehen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die Endpunkte Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt.

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

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ergibt sich somit kein **Hinweis auf einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

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

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

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

Gesamtfazit

Die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben.

Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard reduziert eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie das Sterberisiko erheblich, bei bekanntem Nebenwirkungsprofil, das gut zu handhaben ist. Generell stellen bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten der Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar. Auch das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie spielt hierbei eine wichtige Rolle, da hierdurch ebenfalls eine Verschlechterung der Symptome weiter verzögert wird.

Es ist von einem **erheblichen Zusatznutzen** auszugehen, da eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT vorliegt.

Im klinischen Alltag existiert bislang noch kein einheitlicher Standard zur Erstlinienbehandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden TNBC. Die Versorgungsrealität in Deutschland zeigt, dass einige Arzneimittel Off-Label angewandt werden, z. B. das Taxan nab-Paclitaxel (siehe auch Ausführungen in Modul 3 B, Abschnitt 3.1.2). Es besteht somit ein großer medizinischer Bedarf an neuen wirksamen und verbesserten Therapieoptionen für diese Patientengruppe. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse belegen, dass Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zu den bisherigen, in den Leitlinien empfohlenen und in der klinischen Praxis in Deutschland verwendeten Therapieoptionen, eine wirksamere und im Allgemeinen verträgliche Therapieoption darstellt.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-119: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs	

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[17], Molenberghs 2010[18]). 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[19]) 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[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom Vom 2. April 2020.
2. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. J Clin Oncol. 2005;23(31):7794-803.
3. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, Lyss AP, Cirrincione C, Leung E, et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Once Per Week Compared With Nanoparticle Albumin-Bound Nab-Paclitaxel Once Per Week or Ixabepilone With Bevacizumab As First-Line Chemotherapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). J Clin Oncol. 2015;33(21):2361-9.
4. Luhn P, Chui SY, Hsieh AF, Yi J, Mecke A, Bajaj PS, et al. Comparative effectiveness of first-line nab-paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in triple-negative breast cancer. J Comp Eff Res. 2019;8(14):1173-85.
5. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-247. 2019.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zuletzt geändert am 15. Juli 2021. In Kraft getreten am 28. August 2021.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 6.0 vom 05.11. 2020.
9. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 694. Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35s SGB V. 2019.
11. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Rapid Report. 2011.
13. Aaronson N, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-76.
14. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. J Clin Oncol. 1996;14(10):2756-68.
15. Rabin R, Charro Fd. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. Annals of Medicine. 2001;33(5):337-43.
16. 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.
17. 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.
18. 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. Qual Life Res. 1997;6(2):103-8.
19. 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.
20. 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/@@pdf-latest?filename=erschoepfung-fatigue.pdf. [Zugriff am: 21.10.2021]
21. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst (DKFZ). Fatigue bei Krebspatienten: Was tun bei Müdigkeit und Erschöpfung? 2017. Verfügbar unter: https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/fatigue/fatigue-index.php. [Zugriff am: 20.04.2021]
22. 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.
23. Gupta D, Lis CG, Grutsch JF. The Relationship Between Cancer-Related Fatigue and Patient Satisfaction with Quality of Life in Cancer. Journal of Pain and Symptom Management. 2007;34(1):40-7.
24. Ray M, Rogers LQ, Trammell RA, Toth LA. Fatigue and sleep during cancer and chemotherapy: translational rodent models. Comp Med. 2008;58(3):234-45.
25. Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients. Br J Cancer. 1993;68(2):220-4.
26. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.3 – Februar 2020. AWMF-Registernummer: 032/054OL. 2020. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054OLl_S3_Supportiv_2020-07.pdf. [Zugriff am: 30.05.2021]
27. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst (DKFZ). Übelkeit und Erbrechen während der Krebsbehandlung. 2017. Verfügbar unter:

https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/uebelkeit/uebelkeit-index.php. [Zugriff am: 20.04.2021]

28. 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/@@pdf-latest?filename=uebelkeit-nausea.pdf. [Zugriff am: 21.10.2021]
29. Berliner Krebsgesellschaft e.V. Nebenwirkungen der Tumortherapie – Hilfe zur Selbsthilfe. 2018. Verfügbar unter: https://www.berliner-krebsgesellschaft.de/fileadmin/user_upload/Patientenratgeber/pdfs_Brosch%C3%BCren/Nebenwirkungen_Tumortherapie.pdf. [Zugriff am: 24.10.2021]
30. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Schmerz. Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schmerz/@@pdf-latest?filename=schmerz.pdf. [Zugriff am: 21.10.2021]
31. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst (DKFZ). Schmerztherapie bei Krebspatienten. 2017. Verfügbar unter: https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/palliativtherapie/schmerzen-wirksam-bekaempfen/medikamentoese-schmerztherapie.html. [Zugriff am: 20.04.2021]
32. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten. Langversion. Version 1.1 – Januar 2014. AWMF-Registernummer: 032/051OL. 2014. Verfügbar unter: file:///C:/Users/benz/AppData/Local/Temp/032-051OLl_S3_Psychoonkologische_Beratung_Behandlung_2014-01_abgelaufen.pdf. [Zugriff am: 24.,02.2021]
33. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Pflege Atemvorgang, unwirksamer (Atemnot, Dyspnoe). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/atemvorgang-unwirksamer-atemnot-dyspnoe/@@pdf-latest?filename=atemvorgang-unwirksamer-atemnot-dyspnoe.pdf. [Zugriff am: 20.09.2021]
34. Leitlinienprogramm Onkologie. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. Langversion 2.2 – September 2020. AWMF-Registernummer: 128/001OL. 2020. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OLl_S3_Palliativmedizin_2020-09_02.pdf. [Zugriff am: 20.09.2021]
35. Berger AM, Matthews EE, Kenkel AM. Management of Sleep-Wake Disturbances Comorbid With Cancer. Oncology. 2017:610-7.
36. 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/@@pdf-latest?filename=schlafstoerung-insomnia.pdf. [Zugriff am: 21.10.2021]
37. Savard J, Ivers H, Savard MH, Morin CM. Cancer treatments and their side effects are associated with aggravation of insomnia: Results of a longitudinal study. Cancer. 2015;121(10):1703-11.
38. Schmidt-Hieber M, Bierwirth J, Buchheidt D, Cornely OA, Hentrich M, Maschmeyer G, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer

patients: 2017 updated evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2018;97(1):31-49.

39. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). Leitlinien der DGP Sektion Pflege: Obstipation in der Palliativpflege. 2015. Verfügbar unter: https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/Leitlinie_-Obstipation_V_1.1_09.2015.pdf. [Zugriff am: 17.03.2021]
40. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). 2001.
41. Boltong A, Aranda S, Keast R, Wynne R, Francis PA, Chirgwin J, et al. A prospective cohort study of the effects of adjuvant breast cancer chemotherapy on taste function, food liking, appetite and associated nutritional outcomes. PLoS One. 2014;9(7):e103512.
42. Mom CH, Buijs C, Willemse PH, Mourits MJ, de Vries EG. Hot flushes in breast cancer patients. Crit Rev Oncol Hematol. 2006;57(1):63-77.
43. Ewertz M, Jensen AB. Late effects of breast cancer treatment and potentials for rehabilitation. Acta Oncol. 2011;50(2):187-93.
44. GO2 Foundation for Lung Cancer. Haarausfall. 2021. Verfügbar unter: https://go2foundation.org/treatments-and-side-effects/side-effect-management/hair-loss/. [Zugriff am: 22.10.2021]
45. Cash TF. The Psychology of Hair Loss and Its Implications for Patient Care. Clinics in Dermatology. 2011;19:161-6.
46. Williamson D, Gonzalez M, Finlay AY. The effect of hair loss on quality of life. JEADV. 2001;15:137-9.
47. Knoop H, Behringer D, Ewig S. Kapitel 5.4 Therapieassoziierte Komplikationen. In: Ewig S, Hecker E , Behringer D (Hrsg.). Lungenkrebs – Individuelle Therapie im zertifizierten Thoraxzentrum: Thieme Verlagsgruppe; 2015.
48. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics. 2007;25(5):365-84.
49. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Atezolizumab (Tecentriq) Modul 4 A – Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3336/2019-09-19_Modul4A_Atezolizumab.pdf. [Zugriff am: 17.03.2021]
50. 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.
51. EuroQoL-Group. EQ-5D Terminology. 2019.
52. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics – Guidance for Industry. 2018.
53. 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.
54. Miller K, Massie MJ. Chapter 42 – Depressive Disorders. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ , McCorkle R (Hrsg.). Psycho-Oncology Second Edition 2010.

55. Roth AJ, Weiss TR. Chapter 40 – Psyhiatric Disorders. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ , McCorkle R (Hrsg.). Psycho-Oncology Second Edition 2010.
56. 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.
57. 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.
58. Pendergrass JC, Targum SD, E. HJ. Cognitive Impairment Associated with Cancer: A Brief Review. Innov Clin Neurosci. 2017;15(1-2):36-44.
59. 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.
60. Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience. Oncol Nurs Forum. 2012;39(1):E31-40.
61. Rajagopal L, Liamputtong P, McBride KA. The Lived Experience of Australian Women Living with Breast Cancer: A Meta-Synthesis. Asian Pac J Cancer Prev. 2019;20(11):3233-49.
62. Boswell EN, Dizon DS. Breast cancer and sexual function. Transl Androl Urol. 2015;4(2):160-8.
63. Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. J Natl Cancer Inst. 2002;94(1):39-49.
64. Panjari M, Bell RJ, Davis SR. Sexual Function after Breast Cancer. The Journal of Sexual Medicine. 2011;8(1):294-302.
65. Ganz PA, Rowland JH, Desmond K, Meyerowitz BE, Wyatt GE. Life After Breast Cancer: Understanding Women's Health-Related Quality of Life and Sexual Functioning. J Clin Oncol. 1998;16(2):501-14.
66. Ussher JM, Perz J, Gilbert E. Changes to sexual well-being and intimacy after breast cancer. Cancer Nurs. 2012;35(6):456-65.
67. Dow KH, Ferrel BR, Leigh S, Ly J, Gulasekaram G. An evaluation of the quality of life among long-term survivors of breast cancer. Breast Cancer Res. 1996;39:261-73.
68. Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. Stat Med. 1985;4(2):213-26.
69. 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.
70. 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.
71. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. 2019.
72. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 2004. Verfügbar unter: https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf. [Zugriff am: 17.03.2021]

73. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2020;396(10265):1817-28.
74. ClinicalTrials.gov. NCT02819518 – Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs. Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-355/KEYNOTE-355). 2021. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02819518. [Zugriff am: 22.10.2021]
75. EU-CTR. 2016-001432-35 – A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer – (KEYNOTE-355). 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001432-35/DE. [Zugriff am: 22.10.2021]
76. ICTRP. NCT02819518 – Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs. Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-355/KEYNOTE-355). 2021. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02819518. [Zugriff am: 22.10.2021]
77. ICTRP. EUCTR2016-001432-35-DE – A Phase III Study to Evaluate Chemotherapy With or Without Pembrolizumab as First Line Treatment for Triple Negative Breast Cancer. 2021. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2016-001432-35-DE. [Zugriff am: 22.10.2021]
78. Merck & Co. Inc.; Kenilworth; NJ; USA. Clinical Study Report – A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer – (KEYNOTE-355). Data-Cutoff 15-JUN-2021. Report Date 13-SEPTEMBER 2021.
79. Merck & Co. Inc.; Kenilworth; NJ; USA. Clinical Study Report – A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer – (KEYNOTE-355). Data-Cutoff 11-DEC-2019. Report Date 31-MARCH 2020.
80. EuroQoL-Group. EQ-5D-3L User Guide – Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. 2015.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

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

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.09.2021	
Zeitsegment	1947 bis 20. September 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (9) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp breast tumor/ or exp "hereditary breast and ovarian cancer syndrome"/ or exp breast carcinoma/ or exp breast adenocarcinoma/ or exp breast lesion/ or exp breast cancer/	600.637
2	(breast or mamma*).mp.	1.383.587
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas*).mp.	6.057.399
4	2 and 3	801.477
5	1 or 4	806.270
6	exp pembrolizumab/	22.662
7	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	23.863
8	6 or 7	23.863
9	5 and 8	2.563
10	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1.995.814
11	9 and 10	**386**

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.09.2021	
Zeitsegment	1946 bis 20. September 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (9) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp breast neoplasms/	312.082
2	(breast or mamma*).mp.	996.122
3	(cancer* or carcinom* or tumo?r or neoplas* or malig*).mp.	4.387.292
4	2 and 3	518.026
5	1 or 4	518.031
6	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	6.106

7	5 and 6	193
8	randomi?ed controlled trial.pt. or randomi?ed.mp. or placebo.mp.	1.021.539
9	8 and 9	**23**

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.09.2021	
Zeitsegment	August 2021	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp breast neoplasms/	13.789
2	(breast or mamma*).mp.	57.832
3	(cancer* or carcinom* or tumo?r or neoplas* or malig*).mp.	246.977
4	2 and 3	44.313
5	1 or 4	44.313
6	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	2.054
7	5 and 6	**177**

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	21.09.2021
Suchstrategie	Advanced Search Condition or disease: Breast Cancer OR Breast Neoplasms Intervention/treatment: Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475 Study Type: All Studies
Treffer	**162**

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	21.09.2021
Suchstrategie	((Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR "MK 3475" OR MK3475 OR SCH-900475 OR "SCH 900475" OR SCH900475) AND ("Breast Cancer" OR "Breast Neoplasm"))
Treffer	**32**

Studienregister	ICTRP Basic Search
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	21.09.2021
Suchstrategie	Basic Search Pembrolizumab AND Breast OR Lambrolizumab AND Breast OR Keytruda AND Breast OR MK-3475 AND Breast OR MK 3475 AND Breast OR MK3475 AND Breast OR SCH-900475 AND Breast OR SCH 900475 AND Breast OR SCH900475 AND Breast
Treffer	174 records for **131** trials found

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde nur eine Publikation im Volltext gesichtet, die für die aktuelle Nutzenbewertung herangezogen wird. Es wurden somit keine Dokumente ausgeschlossen.

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	162	161 (Nr. 1-161)	1
EU-CTR	32	31 (Nr. 162-192)	1
ICTRP	174	172 (Nr. 193-364)	2
Summe	368	364	4

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT01042379	I-SPY TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01042379	Nicht E2
(2)	NCT01174121	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174121	Nicht E6
(3)	NCT01676753	Phase 1b Trial of Dinaciclib With Pembrolizumab for Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676753	Nicht E6
(4)	NCT01986426	LTX-315 in Patients With Transdermally Accessible Tumours as Monotherapy or Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986426	Nicht E6
(5)	NCT02009449	A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(6)	NCT02129556	Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Advanced, Trastuzumab-resistant, HER2-positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129556	Nicht E1
(7)	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722	Nicht E6
(8)	NCT02303366	Pilot Study of Stereotactic Ablation for Oligometastatic Breast Neoplasia in Combination With the Anti-PD-1 Antibody MK-3475. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303366	Nicht E6
(9)	NCT02318901	Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318901	Nicht E3
(10)	NCT02331251	Study of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Advanced Cancer (PembroPlus). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02331251	Nicht E6
(11)	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393248	Nicht E6
(12)	NCT02395627	Reversing Therapy Resistance With Epigenetic-Immune Modification. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395627	Nicht E1
(13)	NCT02411656	Pembrolizumab in Treating Patients With Stage IV Metastatic or Recurrent Inflammatory Breast Cancer or Triple-Negative Breast Cancer Who Have Achieved Clinical Response or Stable Disease to Prior Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02411656	Nicht E6
(14)	NCT02414269	Malignant Pleural Disease Treated With Autologous T Cells Genetically Engineered to Target the Cancer-Cell Surface Antigen Mesothelin. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02414269	Nicht E6
(15)	NCT02419495	Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419495	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(16)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432963	Nicht E2
(17)	NCT02447003	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (MK-3475-086/KEYNOTE-086). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02447003	Nicht E6
(18)	NCT02513472	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eribulin Mesylate in Combination With Pembrolizumab in Participants With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513472	Nicht E6
(19)	NCT02555657	Study of Single Agent Pembrolizumab (MK-3475) Versus Single Agent Chemotherapy for Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-119/KEYNOTE-119). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555657	Nicht E1
(20)	NCT02622074	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment for Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-173/KEYNOTE-173). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622074	Nicht E1
(21)	NCT02644369	Study of the Effects of Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02644369	Nicht E6
(22)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748	Nicht E6
(23)	NCT02648477	Pembrolizumab and Doxorubicin Hydrochloride or Anti-Estrogen Therapy in Treating Patients With Triple-Negative or Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02648477	Nicht E6
(24)	NCT02657889	Niraparib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Triple-negative Breast Cancer or Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657889	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(25)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661100	Nicht E1
(26)	NCT02730130	Study to Assess the Efficacy of Pembrolizumab Plus Radiotherapy in Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730130	Nicht E6
(27)	NCT02734290	Standard of Care Chemotherapy Plus Pembrolizumab for Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734290	Nicht E6
(28)	NCT02752685	Phase II Study of Pembrolizumab and Nab-paclitaxel in HER-2 Negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752685	Nicht E1
(29)	NCT02755272	A Study of Pembrolizumab With Carboplatin and Gemcitabine in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02755272	Nicht E3
(30)	NCT02768701	Study Of Single-dose Cyclophosphamide +Pembrolizumab In Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02768701	Nicht E6
(31)	NCT02778685	Pembrolizumab, Letrozole, and Palbociclib in Treating Postmenopausal Patients With Newly Diagnosed Metastatic Stage IV Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02778685	Nicht E1
(32)	NCT02779751	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02779751	Nicht E6
(33)	NCT02872025	Pembrolizumab in High-risk Ductal Carcinoma in Situ (DCIS). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02872025	Nicht E1
(34)	NCT02890368	Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Solid Tumors and Mycosis Fungoides. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(35)	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 E6
(36)	NCT02954874	Testing MK-3475 (Pembrolizumab) as Adjuvant Therapy for Triple Receptor-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954874	Nicht E2
(37)	NCT02957968	Neoadjuvant Pembrolizumab + Decitabine Followed by Std Neoadj Chemo for Locally Advanced HER2- Breast Ca. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957968	Ncht E6
(38)	NCT02971748	Pembrolizumab in Treating Patients With Hormone Receptor Positive, Localized Inflammatory Breast Cancer Who Are Receiving Hormone Therapy and Did Not Achieve a Pathological Complete Response to Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971748	Nicht E6
(39)	NCT02971761	Pembrolizumab and Enobosarm in Treating Patients With Androgen Receptor Positive Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971761	Nicht E6
(40)	NCT02977468	Effects of MK-3475 (Pembrolizumab) on the Breast Tumor Microenvironment in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02977468	Nicht E6
(41)	NCT02981303	Study of Imprime PGG and Pembrolizumab in Advanced Melanoma and Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981303	Nicht E6
(42)	NCT02990845	Pembrolizumab and Exemestane/ Leuprolide in Premenopausal HR+/ HER2- Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990845	Nicht E1
(43)	NCT02999477	A Study Of Changes In PD-L1 Expression During Preoperative Treatment With Nab-Paclitaxel And Pembrolizumab In Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999477	Nicht E1
(44)	NCT03004183	SBRT and Oncolytic Virus Therapy Before Pembrolizumab for Metastatic TNBC and NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004183	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(45)	NCT03012230	Pembrolizumab and Ruxolitinib Phosphate in Treating Patients With Metastatic Stage IV Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012230	Nicht E6
(46)	NCT03018080	Pilot Study of Paclitaxel Plus Pembrolizumab in Metastatic HER2-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03018080	Nicht E6
(47)	NCT03025035	Pembrolizumab in Combination With Olaparib in Advanced BRCA-mutated or HDR-defect Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025035	Nicht E6
(48)	NCT03025880	Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab and Gemcitabine in HER2-negative ABC. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025880	Nicht E6
(49)	NCT03032107	A Study Of Pembrolizumab In Combination With Trastuzumab-DM1. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03032107	Nicht E6
(50)	NCT03036488	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy in Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-522/KEYNOTE-522). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036488	Nicht E1
(51)	NCT03044730	Pembrolizumab and Capecitabine in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Triple Negative or Hormone-Refractory Breast Cancer That Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03044730	Nicht E6
(52)	NCT03051659	A Randomized Phase II Study Of Eribulin Mesylate With or Without Pembrolizumab For Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03051659	Nicht E1
(53)	NCT03051672	Phase II PEMBROLIZUMAB + PALLIATIVE RADIOTHERAPY IN BC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03051672	Nicht E6
(54)	NCT03058289	A Phase ½ Safety Study of Intratumorally Dosed INT230-6. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03058289	Nicht E6
(55)	NCT03095352	Pembrolizumab With Carboplatin Compared to Carboplatin Alone in Breast Cancer Patients With Chest Wall Disease. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095352	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(56)	NCT03106415	Pembrolizumab and Binimetinib in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03106415	Nicht E6
(57)	NCT03121352	Carboplatin, Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03121352	Nicht E6
(58)	NCT03139851	Evaluation of Pembrolizumab in Lymphopenic Metastatic Breast Cancer Patients Treated With Metronomic Cyclophosphamide. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03139851	Nicht E1
(59)	NCT03145961	A Trial Using ctDNA Blood Tests to Detect Cancer Cells After Standard Treatment to Trigger Additional Treatment in Early Stage Triple Negative Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03145961	Nicht E6
(60)	NCT03184558	Bemcentinib (BGB324) in Combination With Pembrolizumab in Patients With TNBC. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184558	Nicht E6
(61)	NCT03197389	Effect of Pembrolizumab (Keytruda®) on Biomarkers in Early Breast Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197389	Nicht E6
(62)	NCT03213041	Pembrolizumab and Carboplatin in Treating Patients With Circulating Tumor Cells Positive Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03213041	Nicht E6
(63)	NCT03222856	Ph II Study of Pembrolizumab & Eribulin in Patients With HR+/HER2- MBC Previously Treated With Anthracyclines & Taxanes. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03222856	Nicht E1
(64)	NCT03225547	Study of Pembrolizumab and Mifepristone in Patients With Advanced HER2-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225547	Nicht E2
(65)	NCT03237572	Focused Ultrasound and Pembrolizumab in Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237572	Nicht E2
(66)	NCT03272334	Her2-BATS and Pembrolizumab in Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272334	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(67)	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 E6
(68)	NCT03289819	Neoadjuvant Pembrolizumab(Pbr)/Nab-Paclitaxel Followed by Pbr/Epirubicin/Cyclophosphamide in TNBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289819	Nicht E6
(69)	NCT03310957	Safety and Efficacy of SGN-LIV1A Plus Pembrolizumab for Patients With Locally-Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310957	Nicht E6
(70)	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 E6
(71)	NCT03362060	PVX-410 Vaccine Plus Pembrolizumab in HLA-A2+ Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03362060	Nicht E6
(72)	NCT03366844	Breast Cancer Study of Preoperative Pembrolizumab + Radiation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03366844	Nicht E2
(73)	NCT03393845	Study of Pembrolizumab Plus Fulvestrant in Hormone Receptor Positive, HER-2 Negative Advanced/Metastatic Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03393845	Nicht E1
(74)	NCT03396445	Study of MK-5890 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Advanced Solid Tumors (MK-5890-001). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396445	Nicht E2
(75)	NCT03412877	Administration of Autologous T-Cells Genetically Engineered to Express T-Cell Receptors Reactive Against Neoantigens in People With Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03412877	Nicht E2
(76)	NCT03428802	Pembrolizumab in Treating Participants With Metastatic, Recurrent or Locally Advanced Cancer and Genomic Instability. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03428802	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(77)	NCT03432741	Direct Tumor Microinjection and FDG-PET in Testing Drug Sensitivity in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma, Hodgkin Lymphoma, or Stage IV Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432741	Nicht E6
(78)	NCT03435952	Pembrolizumab With Intratumoral Injection of Clostridium Novyi-NT. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435952	Nicht E6
(79)	NCT03449238	Pembrolizumab And Stereotactic Radiosurgery (Srs) Of Selected Brain Metastases In Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03449238	Nicht E1
(80)	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454451	Nicht E3
(81)	NCT03492918	Pembrolizumab in Hormone Receptor-positive, hyperMUTATted Metastatic Breast Cancer Identified by Whole exOme sequeNcing (‚MUTATION2‘). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492918	Nicht E1
(82)	NCT03514121	FPA150 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514121	Nicht E3
(83)	NCT03515798	Study of Immunotherapy in Combination With Chemotherapy in HER2-negative Inflammatory Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515798	Nicht E1
(84)	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 E3
(85)	NCT03565445	A Study of ASP1948, Targeting an Immune Modulatory Receptor as a Single Agent and in Combination With a PD-l Inhibitor (Nivolumab or Pembrolizumab) in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565445	Nicht E2
(86)	NCT03567720	Tavo and Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Patients With Inoperable Locally Advanced or Metastatic TNBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03567720	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(87)	NCT03591276	Phase 1b Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin and Pembrolizumab in Endocrine-resistant Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591276	Nicht E1
(88)	NCT03599453	Chemokine Modulation Therapy and Pembrolizumab in Treating Participants With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03599453	Nicht E6
(89)	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 E1
(90)	NCT03632941	A Study to Evaluate Concurrent VRP-HER2 Vaccination and Pembrolizumab for Patients With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03632941	Nicht E1
(91)	NCT03639948	Neoadjuvant Phase II Study of Pembrolizumab And Carboplatin Plus Docetaxel in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639948	Nicht E6
(92)	NCT03644589	Effect of Pembrolizumab and Cisplatin on Metastatic, Locally Recurrent or Inoperable Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03644589	Nicht E6
(93)	NCT03674567	Dose Escalation and Expansion Study of FLX475 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674567	Nicht E6
(94)	NCT03720431	TTAC-0001 and Pembrolizumab Phase Ib Combination Trial in Metastatic Triple-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03720431	Nicht E2
(95)	NCT03725059	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Combination With Neoadjuvant Chemotherapy & Adjuvant Endocrine Therapy in the Treatment of Early-Stage Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (ER+/HER2-) Breast Cancer (MK-3475-756/KEYNOTE-756). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03725059	Nicht E1
(96)	NCT03732391	Phase 2 Study of Pembrolizumab+Carboplatin in Breast Related Cancer Antigens-related Metastatic Breast Cancer (PEMBRACA). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732391	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(97)	NCT03747120	Neoadjuvant Her2-targeted Therapy and Immunotherapy With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747120	Nicht E1
(98)	NCT03752723	Study of GX-I7 in Combination With Pembrolizumab in Refractory or Relapsed (R/R) TNBC Subjects(GX-I7-CA-006/KEYNOTE-899). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03752723	Nicht E6
(99)	NCT03755739	Trans-Artery/Intra-Tumor Infusion of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755739	Nicht E6
(100)	NCT03761914	Galinpepimut-S in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03761914	Nicht E6
(101)	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 E6
(102)	NCT03789097	Vaccination With Flt3L, Radiation, and Poly-ICLC. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03789097	Nicht E6
(103)	NCT03797326	Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Previously Treated Participants With Select Solid Tumors (MK-7902-005/E7080-G000-224/LEAP-005). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03797326	Nicht E2
(104)	NCT03804944	Converting HR+ Breast Cancer Into an Individualized Vaccine. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03804944	Nicht E1
(105)	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110	Nicht E6
(106)	NCT03841747	Paclitaxel Plus Pembrolizumab vs. Paclitaxel Weekly in ER+ Luminal B Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841747	Nicht E1
(107)	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 E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(108)	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878524	Nicht E6
(109)	NCT03879174	Pembrolizumab And Tamoxifen Among Women With Advanced Hormone Receptor Positive Breast Cancer And Esr1 Mutation. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03879174	Nicht E1
(110)	NCT03952325	Tesetaxel Plus 3 Different PD-(L)1 Inhibitors in Patients With Triple-Negative MBC and Tesetaxel Monotherapy in Patients With HER2-Negative MBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03952325	Nicht E1
(111)	NCT03971045	Pembrolizumab and Oral Metronomic Cyclophosphamide in Patients With Chest Wall Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971045	Nicht E6
(112)	NCT03982004	Epicutaneous Cryoimmunotherapy Combined With Pembrolizumab for Cutaneous Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03982004	Nicht E6
(113)	NCT03988036	A Study With Pembrolizumab in Combination With Dual Anti-HER2 Blockade With Trastuzumab and Pertuzumab in Early Breast Cancer Patients With Molecular HER2-enriched Intrinsic Subtype (Keyriched-1). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988036	Nicht E1
(114)	NCT03989089	Study of Pembrolizumab in Metastatic HER2-negative Breast Cancer Patients With APOBEC3B Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03989089	Nicht E6
(115)	NCT04024800	Establishing the Recommended Biological Dose for AE37 Peptide Vaccine in Combination With Pembrolizumab That Will Enhance the Tumor-specific Immune Response and Demonstrate Efficacy in Patients With Advanced Triple-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04024800	Nicht E6
(116)	NCT04042701	DS8201a and Pembrolizumab in Participants With Locally Advanced/Metastatic Breast or Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04042701	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(117)	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 E6
(118)	NCT04095689	Docetaxel Chemotherapy and Pembrolizumab Plus Interleukin-12 Gene Therapy and L-NMMA in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04095689	Nicht E6
(119)	NCT04099277	A Study of LY3435151 in Participants With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099277	Nicht E6
(120)	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 E3
(121)	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 E1
(122)	NCT04148937	A Study of the CD73 Inhibitor LY3475070 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04148937	Nicht E3
(123)	NCT04190056	Pembrolizumab and Tamoxifen With or Without Vorinostat for the Treatment of Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04190056	Nicht E6
(124)	NCT04191135	Study of Olaparib Plus Pembrolizumab Versus Chemotherapy Plus Pembrolizumab After Induction With First-Line Chemotherapy Plus Pembrolizumab in Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-7339-009/KEYLYNK-009). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04191135	Nicht E2
(125)	NCT04230109	Sacituzumab Govitecan In TNBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04230109	Nicht E3
(126)	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113	Nicht E6
(127)	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 E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(128)	NCT04251169	Pembrolizumab + Paclitaxel in Hormone Receptor-positive (HR+)/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative (HER2-) Non-luminal (by PAM50) Advanced Breast Cancer After Cyclin-dependent Kinase 4/6 (CDK4/6) Inhibitors Progression. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04251169	Nicht E1
(129)	NCT04265872	Bortezomib Followed by Pembrolizumab and Cisplatin in metTNBC. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04265872	Nicht E6
(130)	NCT04278144	A First-in-human Study Using BDC-1001 in Advanced HER2-Expressing Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04278144	Nicht E6
(131)	NCT04301011	Study of TBio-6517, Given Intratumorally, Alone or in Combination With Pembrolizumab, in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04301011	Nicht E6
(132)	NCT04332653	NT-I7 (Efineptakin Alfa) in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04332653	Nicht E6
(133)	NCT04348747	Dendritic Cell Vaccines Against Her2/Her3, Cytokine Modulation Regimen, and Pembrolizumab for the Treatment of Brain Metastasis From Triple Negative Breast Cancer or HER2+ Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04348747	Nicht E2
(134)	NCT04348916	Study of ONCR-177 Alone and in Combination With PD-1 Blockade in Adult Subjects With Advanced and/or Refractory Cutaneous, Subcutaneous or Metastatic Nodal Solid Tumors or With Liver Metastases of Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04348916	Nicht E6
(135)	NCT04373031	Pembrolizumab, IRX-2, and Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04373031	Nicht E1
(136)	NCT04418219	Breast Cancer Vaccine in Combination With Pembrolizumab for Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04418219	Nicht E2
(137)	NCT04427293	Preoperative Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer (TNBC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04427293	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(138)	NCT04429542	Study of Safety and Tolerability of BCA101 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With EGFR-driven Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04429542	Nicht E1
(139)	NCT04432857	AN0025 and Pembrolizumab Combination in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04432857	Nicht E1
(140)	NCT04443348	Pre-op Pembro + Radiation Therapy in Breast Cancer (P-RAD). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04443348	Nicht E1
(141)	NCT04448886	Sacituzumab Govitecan +/- Pembrolizumab In HR+ / HER2 - MBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04448886	Nicht E1
(142)	NCT04454528	BreastVax: Radiation Boost to Enhance Effectiveness of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Operable Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04454528	Nicht E1
(143)	NCT04460456	A Study of SBT6050 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced HER2 Expressing Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460456	Nicht E1
(144)	NCT04468061	Sacituzumab Govitecan +/- Pembrolizumab in Metastatic TNBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04468061	Nicht E1
(145)	NCT04512261	TOPAZ: Tucatinib in COmbination With Pembrolizumab And TrastuZumab in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04512261	Nicht E1
(146)	NCT04634747	Phase 2 Study to Evaluate PVX-410 + Pembrolizumab + Chemotherapy for Metastatic, PD-L1+ Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04634747	Nicht E2
(147)	NCT04638751	ARGONAUT: Stool and Blood Sample Bank for Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04638751	Nicht E6
(148)	NCT04683445	Efficacy and Safety of Eribulin in the Treatment of Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04683445	Nicht E2
(149)	NCT04683679	A Study of Radiation Therapy With Pembrolizumab and Olaparib in Women Who Have Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04683679	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(150)	NCT04691375	A Study of PY314 in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04691375	Nicht E1
(151)	NCT04725331	A Clinical Trial Assessing BT-001 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Metastatic or Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04725331	Nicht E2
(152)	NCT04789096	Tucatinib Together With Pembrolizumab and Trastuzumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04789096	Nicht E2
(153)	NCT04879849	A Study of TAK-676 With Pembrolizumab After Radiation Therapy to Treat a Number of Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04879849	Nicht E1
(154)	NCT04895358	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy for HR+/HER2- Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Breast Cancer (MK-3475-B49/KEYNOTE-B49). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895358	Nicht E1
(155)	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 E2
(156)	NCT04946227	Pembrolizumab and Paclitaxel in Hormone Receptor-positive, hyperMUTATted Metastatic Breast Cancer Identified by Whole exOme sequeNcing (‚MUTATION2‘). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04946227	Nicht E1
(157)	NCT04954599	Phase ½ Clinical Trial of CP-506 (HAP) in Monotherapy or With Carboplatin or ICI. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04954599	Nicht E2
(158)	NCT04986852	Olinvacimab With Pembrolizumab in Patients With mTNBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04986852	Nicht E2
(159)	NCT04990921	Study of Palliative Radiation Combined With Pembrolizumab in Unresectable Metastatic Stage IV Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04990921	Nicht E6
(160)	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 E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(161)	NCT05033756	Comprehensive Analysis of Predictors of the Treatment With Pembrolizumab and Olaparib in Patients With Unresectable or Metastatic HER2 Negative Breast Cancer and a Deleterious Germline Mutation or a Homologous Recombination Deficiency (COMPRENDO. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.09.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05033756	Nicht E1
EU-CTR			
(162)	2013-004770-10	A phase Ib/II trial evaluating the efficacy of MK-3475 and trastuzumab in patients with trastuzumab-resistant, HER2-positive metastatic breast cancers. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004770-10	Nicht E1
(163)	2014-005386-67	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Basket Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected into Liver Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab in Phase 1b an [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005386-67	Nicht E1
(164)	2015-000294-13	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC) - (KEYNOTE-086). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000294-13	Nicht E2
(165)	2015-001020-27	A Randomized Open-Label Phase III Study of Single Agent Pembrolizumab versus Single Agent Chemotherapy per Physician's Choice for Metastatic Triple Negative Breast Cancer (mTNBC) – (KEYNOTE-119). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001020-27	Nicht E2
(166)	2015-005156-94	Protocol I3Y-MC-JPCE A Phase 1b Study of Abemaciclib in Combination with Pembrolizumab for Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer or Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005156-94	Nicht E1
(167)	2016-001314-25	A phase II study of Pembrolizumab plus Carboplatin in BRCA-related metastatic breast cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001314-25	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(168)	2016-001779-54	A multicenter phase II trial to evaluate the efficacy and safety of pembrolizumab and gemcitabine in patients with HER2-negative Advanced Breast Cancer (ABC). "PANGEA-Breast". EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001779-54	Nicht E6
(169)	2016-001868-11	A prospective, multicentre, open-label, randomized, phase II study of Pembrolizumab in combination with neoadjuvante (F)EC-Paclitaxel regimen in HER2-negative inflammatory breast cancer.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001868-11	Nicht E2
(170)	2016-002736-33	CHEMOIMMUNE - A Phase II study evaluating an anti-PD1 monoclonal antibody (pembrolizumab) in lymphopenic metastatic breast cancer patients treated with metronomic cyclophosphamide. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002736-33	Nicht E3
(171)	2016-003102-14	A PHASE II ONE-ARM OPEN-LABEL NEOADJUVANT STUDY OF PEMBROLIZUMAB IN COMBINATION WITH NAB-PACLITAXEL FOLLOWED BY PEMBROLIZUMAB IN COMBINATION WITH EPIRUBICIN AND CYCLOPHOSPHAMIDE IN PATIENTS WITH TR [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003102-14	Nicht E2
(172)	2016-003608-30	A Phase II, Multi Center Study of BGB324 in combination with Pembrolizumab in Patients with Previously Treated, Locally Advanced and Unresectable or Mestastic Triple Negative Breast Cancer (TNBC) o [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003608-30	Nicht E2
(173)	2016-004372-22	A Phase 1-2 Study of Ti-061 Alone and in combination with other anti-cancer agents in Patients with Advanced Malignancies. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004372-22	Nicht E2
(174)	2016-004513-27	A phase II study of pembrolizumab and eribulin in patients with HR-positive/HER2-negative metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004513-27	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(175)	2016-004740-11	A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Trip [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004740-11	Nicht E2
(176)	2017-000508-92	c-TRAK TN: A clinical trial utilising ctDNA mutation tracking to detect minimal residual disease and trigger intervention in patients with moderate and high risk early stage triple negative breast [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000508-92	Nicht E6
(177)	2017-001111-36	An open label, dose escalation followed by dose expansion, safety and tolerability trial of CAN04, a fully humanized monoclonal antibody against IL1RAP, in subjects with solid malignant tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001111-36	Nicht E2
(178)	2017-002289-35	Single Arm, Open Label Phase 1b/2 Study of SGN-LIV1A in Combination with Pembrolizumab for First-Line Treatment of Patients with Unresectable Locally-Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast C [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002289-35	Nicht E6
(179)	2017-003343-37	Combination of pembrolizumab with oral metronomic cyclophosphamide in patients with chest wall breast cancer (PERICLES): A phase II study.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003343-37	Nicht E1
(180)	2017-004869-27	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination with Neoadjuvant Chemotherapy and Adjuvant Endocrine Therapy for the Treatment of High-Risk Early-Stage Es [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004869-27	Nicht E1
(181)	2018-003352-20	An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentch and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003352-20	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(182)	2018-003367-58	Targeting non-Luminal disease by PAM50 with pembrolizumab + paclitaxel in Hormone Receptor-positive/HER2-negative advanced/metastatic breast cancer, who have progressed on or after CDK 4/6 inhibito [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003367-58	Nicht E1
(183)	2018-003612-45	TREATMENT RESISTANCE FOLLOWING ANTI-CANCER THERAPIES (TRANSLATE). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003612-45	Nicht E1
(184)	2018-003747-37	A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) in Previously Treated Subjects with Selected Solid Tumors (LEAP-005). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003747-37	Nicht E2
(185)	2018-003996-37	A prospective, multicenter, open label, neoadjuvant phase II single arm study with pembrolizumab in combination with dual anti-HER2 blockade with trastuzumab and pertuzumab in early breast cancer p [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003996-37	Nicht E6
(186)	2018-004715-41	A Multicenter, Phase 2 Study of Tesetaxel plus Three Different PD-(L)1 Inhibitors in Patients with Triple-Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer and Tesetaxel Monotherapy in Elderly [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004715-41	Nicht E3
(187)	2019-001892-35	An Open-label, Randomized, Phase 2/3 Study of Olaparib Plus Pembrolizumab Versus Chemotherapy Plus Pembrolizumab After Induction of Clinical Benefit With First-line Chemotherapy Plus Pembrolizumab [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001892-35	Nicht E3
(188)	2019-004046-16	A Phase ½ First-in-Human Study of the Safety and Efficacy of IMC-F106C as a Single Agent and in Combination with Checkpoint Inhibitors in HLA-A*02:01-Positive Participants with Advanced PRAME-Pos [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004046-16	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(189)	2020-000505-80	A phase I/IIa study of intra-tumoral BT-001 (TG6030) administered alone and in combination with pembrolizumab in patients with cutaneous or, subcutaneous lesions or easily injectable lymph nodes of [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000505-80	Nicht E6
(190)	2020-001940-25	A PHASE II OPEN-LABEL STUDY FOR THE COMPREHENSIVE ANALYSIS OF PREDICTORS OF THE TREATMENT WITH PEMBROLIZUMAB AND OLAPARIB IN PATIENTS WITH UNRESECTABLE OR METASTATIC HER2 NEGATIVE BREAST CANCER AND [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001940-25	Nicht E6
(191)	2020-005407-38	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study of Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy for the Treatment of Chemotherapy-Candidate Hormone Receptor-Positi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005407-38	Nicht E1
(192)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001009-56	Nicht E2
ICTRP			
(193)	ACTRN12614001181695	A pilot study of patients with oligometastases from breast cancer treated with stereotactic ablative body radiosurgery in combination with the anti-PD-1 antibody MK-3475. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001181695	Nicht E3
(194)	EUCTR2015-000294-13-ES	A Phase II Study of Pembrolizumab in Subjects with Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000294-13-ES	Nicht E6
(195)	EUCTR2015-001020-27-SE	A Study of Single Agent Pembrolizumab versus Single Agent Chemotherapy for Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001020-27-SE	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(196)	EUCTR2015-005156-94-BE	Study of Abemaciclib with Pembrolizumab in Patients with Stage IV Lung Cancer or Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005156-94-BE	Nicht E6
(197)	EUCTR2016-001314-25-IT	A phase II study of Pembrolizumab plus Carboplatin in BRCA-related metastatic breast cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001314-25-IT	Nicht E6
(198)	EUCTR2016-001779-54-ES	A clinical trial to evaluate the efficacy and safety of pembrolizumab and gemcitabine in patients with HER2-negative Advanced Breast Cancer. “PANGEA-Breast”. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001779-54-ES	Nicht E6
(199)	EUCTR2016-001868-11-FR	Phase 2 study in patient with HER2-negative inflammatory breast cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001868-11-FR	Nicht E2
(200)	EUCTR2016-003608-30-GB	A Phase II, Multi Center Study of BGB324 in combination with Pembrolizumab in Patients with Previously Treated, Locally Advanced and Unresectable or Mestastic Triple Negative Breast Cancer (TNBC) or Triple Negative Inflammatory Breast Cancer (TN-IBC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003608-30-GB	Nicht E2
(201)	EUCTR2016-003608-30-NO	BGB324 and immunotherapy for triple negative breast cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003608-30-NO	Nicht E2
(202)	EUCTR2016-004513-27-ES	A phase II study of pembrolizumab and eribulin in patients with HR-positive/HER2-negative metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004513-27-ES	Nicht E1
(203)	EUCTR2016-004740-11-SE	A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Chemotherapy plus Pembrolizumab vs Chemotherapy plus Placebo as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004740-11-SE	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(204)	EUCTR2017-002289-35-ES	Safety and Efficacy of SGN-LIV1A Plus Pembrolizumab for Patients With Locally-Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002289-35-ES	Nicht E6
(205)	EUCTR2017-004869-27-DE	A Clinical Trial for Newly Diagnosed High Risk ER+/HER2– (Estrogen Receptor Positive/ Human Epidermal growth factor receptor Negative) Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004869-27-DE	Nicht E1
(206)	EUCTR2017-004869-27-ES	A Clinical Trial for Newly Diagnosed High Risk ER+/HER2– (Estrogen Receptor Positive/ Human Epidermal growth factor receptor Negative) Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004869-27-ES	Nicht E1
(207)	EUCTR2017-004869-27-FR	A Clinical Trial for Newly Diagnosed High Risk ER+/HER2– (Estrogen Receptor Positive/ Human Epidermal growth factor receptor Negative) Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004869-27-FR	Nicht E1
(208)	EUCTR2017-004869-27-PT	A Clinical Trial for Newly Diagnosed High Risk ER+/HER2– (Estrogen Receptor Positive/ Human Epidermal growth factor receptor Negative) Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004869-27-PT	Nicht E1
(209)	EUCTR2018-003352-20-FR	A continuation study of atezolizumab in different tumor types. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003352-20-FR	Nicht E2
(210)	EUCTR2018-003367-58-ES	Clinical Trial to evaluate the efficacy of immunotherapy in a subset of Hormonal Receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer patients who have progressed to standard therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003367-58-ES	Nicht E1
(211)	EUCTR2018-003747-37-DE	Pembrolizumab plus lenvatinib as second-line plus intervention for select solid tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-DE	Nicht E2
(212)	EUCTR2018-003747-37-FR	Pembrolizumab plus lenvatinib as second-line plus intervention for select solid tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-FR	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(213)	EUCTR2018-004715-41-ES	N/A. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004715-41-ES	Nicht E2
(214)	EUCTR2018-004715-41-PL	N/A. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004715-41-PL	Nicht E2
(215)	EUCTR2019-001892-35-ES	Olaparib Plus Pembrolizumab as Post-Induction Therapy in Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001892-35-ES	Nicht E3
(216)	EUCTR2019-001892-35-HU	Olaparib Plus Pembrolizumab as Post-Induction Therapy in Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001892-35-HU	Nicht E3
(217)	EUCTR2019-004046-16-GB	Phase ½ Study of IMC-F106C in Advanced PRAME-Positive Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004046-16-GB	Nicht E2
(218)	EUCTR2020-000505-80-BE	A phase I/IIa clinical study of BT-001 in the treatment of patients with metastatic or advanced solid cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000505-80-BE	Nicht E2
(219)	KCT0003274	Phase II trial of pembrolizumab in hormone receptor-positive, hyperMUTATted metastatic breast cancer Identified by whole exOme sequeNcing (‘MUTATION2’). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003274	Nicht E1
(220)	KCT0005975	Phase II trial of pembrolizumab and paclitaxel in hormone receptor-positive, hyperMUTATted metastatic breast cancer Identified by whole exOme sequeNcing (‘MUTATION2’). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005975	Nicht E2
(221)	NCT01042379	I-SPY TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01042379	Nicht E2
(222)	NCT01174121	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01174121	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(223)	NCT01676753	Phase 1b Trial of Dinaciclib With Pembrolizumab for Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01676753	Nicht E6
(224)	NCT01986426	LTX-315 in Patients With Transdermally Accessible Tumours as Monotherapy or Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986426	Nicht E6
(225)	NCT02009449	A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449	Nicht E6
(226)	NCT02129556	Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Advanced, Trastuzumab-resistant, HER2-positive Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02129556	Nicht E1
(227)	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722	Nicht E6
(228)	NCT02303366	Pilot Study of Stereotactic Ablation for Oligometastatic Breast Neoplasia in Combination With the Anti-PD-1 Antibody MK-3475. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02303366	Nicht E6
(229)	NCT02318901	Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Advanced Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318901	Nicht E3
(230)	NCT02331251	Study of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Advanced Cancer (PembroPlus). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02331251	Nicht E6
(231)	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393248	Nicht E6
(232)	NCT02395627	Reversing Therapy Resistance With Epigenetic-Immune Modification. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02395627	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(233)	NCT02411656	Pembrolizumab in Treating Patients With Stage IV Metastatic or Recurrent Inflammatory Breast Cancer or Triple-Negative Breast Cancer Who Have Achieved Clinical Response or Stable Disease to Prior Chemotherapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02411656	Nicht E6
(234)	NCT02414269	Malignant Pleural Disease Treated With Autologous T Cells Genetically Engineered to Target the Cancer-Cell Surface Antigen Mesothelin. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414269	Nicht E6
(235)	NCT02419495	Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419495	Nicht E2
(236)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432963	Nicht E2
(237)	NCT02447003	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (MK-3475-086/KEYNOTE-086). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02447003	Nicht E6
(238)	NCT02513472	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eribulin Mesylate in Combination With Pembrolizumab in Participants With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02513472	Nicht E6
(239)	NCT02555657	Study of Single Agent Pembrolizumab (MK-3475) Versus Single Agent Chemotherapy for Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-119/KEYNOTE-119). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02555657	Nicht E1
(240)	NCT02622074	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment for Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-173/KEYNOTE-173). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02622074	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(241)	NCT02644369	Study of the Effects of Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644369	Nicht E6
(242)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748	Nicht E6
(243)	NCT02648477	Pembrolizumab and Doxorubicin Hydrochloride or Anti-Estrogen Therapy in Treating Patients With Triple-Negative or Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02648477	Nicht E6
(244)	NCT02657889	Niraparib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Triple-negative Breast Cancer or Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02657889	Nicht E6
(245)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661100	Nicht E1
(246)	NCT02730130	Study to Assess the Efficacy of Pembrolizumab Plus Radiotherapy in Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02730130	Nicht E6
(247)	NCT02734290	Standard of Care Chemotherapy Plus Pembrolizumab for Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02734290	Nicht E6
(248)	NCT02752685	Phase II Study of Pembrolizumab and Nab-paclitaxel in HER-2 Negative Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02752685	Nicht E6
(249)	NCT02755272	A Study of Pembrolizumab With Carboplatin and Gemcitabine in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02755272	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(250)	NCT02768701	Study Of Single-dose Cyclophosphamide +Pembrolizumab In Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02768701	Nicht E6
(251)	NCT02778685	Pembrolizumab, Letrozole, and Palbociclib in Treating Postmenopausal Patients With Newly Diagnosed Metastatic Stage IV Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02778685	Nicht E1
(252)	NCT02779751	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02779751	Nicht E6
(253)	NCT02909452	Continuation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02909452	Nicht E2
(254)	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989	Nicht E6
(255)	NCT02954874	Testing MK-3475 (Pembrolizumab) as Adjuvant Therapy for Triple Receptor-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02954874	Nicht E2
(256)	NCT02957968	Neoadjuvant Pembrolizumab + Decitabine Followed by Std Neoadj Chemo for Locally Advanced HER2- Breast Ca. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02957968	Nicht E6
(257)	NCT02971748	Pembrolizumab in Treating Patients With Hormone Receptor Positive, Localized Inflammatory Breast Cancer Who Are Receiving Hormone Therapy and Did Not Achieve a Pathological Complete Response to Chemotherapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02971748	Nicht E6
(258)	NCT02971761	Pembrolizumab and Enobosarm in Treating Patients With Androgen Receptor Positive Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02971761	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(259)	NCT02977468	Effects of MK-3475 (Pembrolizumab) on the Breast Tumor Microenvironment in Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02977468	Nicht E6
(260)	NCT02981303	Study of Imprime PGG and Pembrolizumab in Advanced Melanoma and Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981303	Nicht E6
(261)	NCT02990845	Pembrolizumab and Exemestane/ Leuprolide in Premenopausal HR+/ HER2- Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02990845	Nicht E1
(262)	NCT02999477	A Study Of Changes In PD-L1 Expression During Preoperative Treatment With Nab-Paclitaxel And Pembrolizumab In Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02999477	Nicht E1
(263)	NCT03004183	SBRT and Oncolytic Virus Therapy Before Pembrolizumab for Metastatic TNBC and NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03004183	Nicht E6
(264)	NCT03012230	Pembrolizumab and Ruxolitinib Phosphate in Treating Patients With Metastatic Stage IV Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03012230	Nicht E6
(265)	NCT03018080	Pilot Study of Paclitaxel Plus Pembrolizumab in Metastatic HER2-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03018080	Nicht E6
(266)	NCT03025035	Pembrolizumab in Combination With Olaparib in Advanced BRCA-mutated Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03025035	Nicht E6
(267)	NCT03025880	Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab and Gemcitabine in HER2-negative ABC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03025880	Nicht E6
(268)	NCT03032107	A Study Of Pembrolizumab In Combination With Trastuzumab-DM1. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03032107	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(269)	NCT03036488	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy in Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-522/KEYNOTE-522). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03036488	Nicht E1
(270)	NCT03044730	Pembrolizumab and Capecitabine in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Triple Negative or Hormone-Refractory Breast Cancer That Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03044730	Nicht E6
(271)	NCT03051659	A Randomized Phase II Study Of Eribulin Mesylate With or Without Pembrolizumab For Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03051659	Nicht E1
(272)	NCT03051672	Phase II PEMBROLIZUMAB + PALLIATIVE RADIOTHERAPY IN BC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03051672	Nicht E6
(273)	NCT03095352	Pembrolizumab With Carboplatin Compared to Carboplatin Alone in Breast Cancer Patients With Chest Wall Disease. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03095352	Nicht E3
(274)	NCT03106415	Pembrolizumab and Binimetinib in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03106415	Nicht E6
(275)	NCT03121352	Carboplatin, Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03121352	Nicht E6
(276)	NCT03139851	Evaluation of Pembrolizumab in Lymphopenic Metastatic Breast Cancer Patients Treated With Metronomic Cyclophosphamide. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03139851	Nicht E1
(277)	NCT03145961	A Trial Using ctDNA Blood Tests to Detect Cancer Cells After Standard Treatment to Trigger Additional Treatment in Early Stage Triple Negative Breast Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03145961	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(278)	NCT03197389	Effect of Pembrolizumab (Keytruda®) on Biomarkers in Early Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197389	Nicht E6
(279)	NCT03213041	Pembrolizumab and Carboplatin in Treating Patients With Circulating Tumor Cells Positive Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03213041	Nicht E6
(280)	NCT03222856	Ph II Study of Pembrolizumab & Eribulin in Patients With HR+/HER2- MBC Previously Treated With Anthracyclines & Taxanes. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03222856	Nicht E1
(281)	NCT03225547	Study of Pembrolizumab and Mifepristone in Patients With Advanced HER2-negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03225547	Nicht E2
(282)	NCT03237572	Focused Ultrasound and Pembrolizumab in Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03237572	Nicht E2
(283)	NCT03272334	Her2-BATS and Pembrolizumab in Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03272334	Nicht E6
(284)	NCT03289819	Neoadjuvant Pembrolizumab(Pbr)/Nab-Paclitaxel Followed by Pbr/Epirubicin/Cyclophosphamide in TNBC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03289819	Nicht E6
(285)	NCT03310957	Safety and Efficacy of SGN-LIV1A Plus Pembrolizumab for Patients With Locally-Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310957	Nicht E6
(286)	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950	Nicht E6
(287)	NCT03362060	PVX-410 Vaccine Plus Pembrolizumab in HLA-A2+ Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03362060	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(288)	NCT03366844	Breast Cancer Study of Preoperative Pembrolizumab + Radiation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03366844	Nicht E2
(289)	NCT03393845	Study of Pembrolizumab Plus Fulvestrant in Hormone Receptor Positive, HER-2 Negative Advanced/Metastatic Breast Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03393845	Nicht E1
(290)	NCT03396445	Study of MK-5890 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Advanced Solid Tumors (MK-5890-001). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396445	Nicht E2
(291)	NCT03412877	Administration of Autologous T-Cells Genetically Engineered to Express T-Cell Receptors Reactive Against Neoantigens in People With Metastatic Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03412877	Nicht E2
(292)	NCT03428802	Pembrolizumab in Treating Participants With Metastatic, Recurrent or Locally Advanced Cancer and Genomic Instability. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03428802	Nicht E6
(293)	NCT03432741	Direct Tumor Microinjection and FDG-PET in Testing Drug Sensitivity in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma, Hodgkin Lymphoma, or Stage IV Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03432741	Nicht E6
(294)	NCT03435952	Pembrolizumab With Intratumoral Injection of Clostridium Novyi-NT. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03435952	Nicht E6
(295)	NCT03449238	Pembrolizumab And Stereotactic Radiosurgery (Srs) Of Selected Brain Metastases In Breast Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03449238	Nicht E1
(296)	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(297)	NCT03492918	Pembrolizumab in Hormone Receptor-positive, hyperMUTATted Metastatic Breast Cancer Identified by Whole exOme sequeNcing (‚MUTATION2'). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03492918	Nicht E1
(298)	NCT03514121	FPA150 in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03514121	Nicht E3
(299)	NCT03515798	Study of Immunotherapy in Combination With Chemotherapy in HER2-negative Inflammatory Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03515798	Nicht E2
(300)	NCT03567720	Tavo and Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Patients With Inoperable Locally Advanced or Metastatic TNBC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03567720	Nicht E6
(301)	NCT03591276	Phase 1b Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin and Pembrolizumab in Endocrine-resistant Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03591276	Nicht E1
(302)	NCT03599453	Chemokine Modulation Therapy and Pembrolizumab in Treating Participants With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03599453	Nicht E6
(303)	NCT03621982	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982	Nicht E6
(304)	NCT03632941	A Study to Evaluate Concurrent VRP-HER2 Vaccination and Pembrolizumab for Patients With Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03632941	Nicht E1
(305)	NCT03639948	Neoadjuvant Phase II Study of Pembrolizumab And Carboplatin Plus Docetaxel in Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03639948	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(306)	NCT03644589	Effect of Pembrolizumab and Cisplatin on Metastatic, Locally Recurrent or Inoperable Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03644589	Nicht E6
(307)	NCT03720431	TTAC-0001 and Pembrolizumab Phase Ib Combination Trial in Metastatic Triple-negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03720431	Nicht E2
(308)	NCT03725059	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Combination With Neoadjuvant Chemotherapy & Adjuvant Endocrine Therapy in the Treatment of Early-Stage Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (ER+/HER2-) Breast Cancer (MK-3475-756/KEYNOTE-756). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03725059	Nicht E1
(309)	NCT03732391	Phase 2 Study of Pembrolizumab+Carboplatin in Breast Related Cancer Antigens-related Metastatic Breast Cancer (PEMBRACA). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732391	Nicht E6
(310)	NCT03747120	Neoadjuvant Her2-targeted Therapy and Immunotherapy With Pembrolizumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747120	Nicht E1
(311)	NCT03752723	Study of GX-I7 in Combination With Pembrolizumab in Refractory or Relapsed (R/R) TNBC Subjects(GX-I7-CA-006/KEYNOTE-899). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03752723	Nicht E6
(312)	NCT03755739	Trans-Artery/Intra-Tumor Infusion of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755739	Nicht E6
(313)	NCT03761914	Galinpepimut-S in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761914	Nicht E6
(314)	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(315)	NCT03789097	Vaccination With Flt3L, Radiation, and Poly-ICLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03789097	Nicht E6
(316)	NCT03797326	Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Previously Treated Participants With Select Solid Tumors (MK-7902-005/E7080-G000-224/LEAP-005). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03797326	Nicht E6
(317)	NCT03804944	Converting HR+ Breast Cancer Into an Individualized Vaccine. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03804944	Nicht E1
(318)	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110	Nicht E6
(319)	NCT03841747	Paclitaxel Plus Pembrolizumab vs. Paclitaxel Weekly in ER+ Luminal B Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841747	Nicht E1
(320)	NCT03849469	A Study of XmAb®22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469	Nicht E3
(321)	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524	Nicht E6
(322)	NCT03879174	Pembrolizumab And Tamoxifen Among Women With Advanced Hormone Receptor Positive Breast Cancer And Esr1 Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03879174	Nicht E1
(323)	NCT03952325	Tesetaxel Plus 3 Different PD-(L)1 Inhibitors in Patients With Triple-Negative MBC and Tesetaxel Monotherapy in Patients With HER2-Negative MBC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03952325	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(324)	NCT03971045	Pembrolizumab and Oral Metronomic Cyclophosphamide in Patients With Chest Wall Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03971045	Nicht E6
(325)	NCT03982004	Epicutaneous Cryoimmunotherapy Combined With Pembrolizumab for Cutaneous Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03982004	Nicht E6
(326)	NCT03988036	A Study With Pembrolizumab in Combination With Dual Anti-HER2 Blockade With Trastuzumab and Pertuzumab in Early Breast Cancer Patients With Molecular HER2-enriched Intrinsic Subtype (Keyriched-1). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03988036	Nicht E1
(327)	NCT03989089	Study of Pembrolizumab in Metastatic HER2-negative Breast Cancer Patients With APOBEC3B Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03989089	Nicht E6
(328)	NCT04024800	Establishing the Recommended Biological Dose for AE37 Peptide Vaccine in Combination With Pembrolizumab That Will Enhance the Tumor-specific Immune Response and Demonstrate Efficacy in Patients With Advanced Triple-negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04024800	Nicht E6
(329)	NCT04042701	DS8201a and Pembrolizumab in Participants With Locally Advanced/Metastatic Breast or Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04042701	Nicht E6
(330)	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: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04060342	Nicht E6
(331)	NCT04095689	TAC Chemotherapy and Pembrolizumab Plus Interleukin-12 Gene Therapy and L-NMMA in Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04095689	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(332)	NCT04099277	A Study of LY3435151 in Participants With Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099277	Nicht E6
(333)	NCT04140526	Safety, PK and Efficacy of ONC-392 in Monotherapy and in Combination of Anti-PD-1 in Advanced Solid Tumors and NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526	Nicht E6
(334)	NCT04158336	A Study of ZN-c3 in Participants With Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04158336	Nicht E6
(335)	NCT04190056	Pembrolizumab and Tamoxifen With or Without Vorinostat for the Treatment of Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04190056	Nicht E1
(336)	NCT04230109	Sacituzumab Govitecan In TNBC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04230109	Nicht E6
(337)	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113	Nicht E6
(338)	NCT04244552	A Dose Escalation Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244552	Nicht E2
(339)	NCT04251169	Pembrolizumab + Paclitaxel in Hormone Receptor-positive (HR+)/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative (HER2-) Non-luminal (by PAM50) Advanced Breast Cancer After Cyclin-dependent Kinase 4/6 (CDK4/6) Inhibitors Progression. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04251169	Nicht E1
(340)	NCT04265872	Bortezomib Followed by Pembrolizumab and Cisplatin in metTNBC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04265872	Nicht E6
(341)	NCT04301011	Study of TBio-6517, Given Intratumorally, Alone or in Combination With Pembrolizumab, in Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04301011	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(342)	NCT04332653	NT-I7 (Efineptakin Alfa) in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04332653	Nicht E6
(343)	NCT04348747	Dendritic Cell Vaccines Against Her2/Her3, Cytokine Modulation Regimen, and Pembrolizumab for the Treatment of Brain Metastasis From Triple Negative Breast Cancer or HER2+ Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04348747	Nicht E2
(344)	NCT04348916	Study of ONCR-177 Alone and in Combination With PD-1 Blockade in Adult Subjects With Advanced and/or Refractory Cutaneous, Subcutaneous or Metastatic Nodal Solid Tumors or With Liver Metastases of Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04348916	Nicht E6
(345)	NCT04373031	Pembrolizumab, IRX-2, and Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04373031	Nicht E2
(346)	NCT04418219	Breast Cancer Vaccine in Combination With Pembrolizumab for Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04418219	Nicht E2
(347)	NCT04427293	Preoperative Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer (TNBC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04427293	Nicht E6
(348)	NCT04429542	Study of Safety and Tolerability of BCA101 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With EGFR-driven Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04429542	Nicht E6
(349)	NCT04432857	AN0025 and Pembrolizumab Combination in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432857	Nicht E6
(350)	NCT04443348	Pre-op Pembro + Radiation Therapy in Breast Cancer (P-RAD). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04443348	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(351)	NCT04448886	Sacituzumab Govitecan +/- Pembrolizumab In HR+ / HER2 - MBC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04448886	Nicht E1
(352)	NCT04454528	BreastVax: Radiation Boost to Enhance Effectiveness of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Operable Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04454528	Nicht E1
(353)	NCT04468061	Sacituzumab Govitecan +/- Pembrolizumab in Metastatic TNBC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04468061	Nicht E1
(354)	NCT04512261	TOPAZ: Tucatinib in COmbination With Pembrolizumab And TrastuZumab in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Brain Metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04512261	Nicht E1
(355)	NCT04634747	A Single-Arm, Open-Label, Multi-Center Phase II Study to Evaluate the Combination of PVX-410 + Pembrolizumab + Chemotherapy for Frontline Therapy of Metastatic, PD-L1+ Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) in HLA-A2-Positive Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04634747	Nicht E6
(356)	NCT04683679	A Study of Radiation Therapy With Pembrolizumab and Olaparib in Women Who Have Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04683679	Nicht E2
(357)	NCT04691375	A Study of PY314 in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04691375	Nicht E6
(358)	NCT04725331	A Clinical Trial Assessing BT-001 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Metastatic or Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04725331	Nicht E6
(359)	NCT04789096	Tucatinib Together With Pembrolizumab and Trastuzumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04789096	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(360)	NCT04879849	A Study of TAK-676 With Pembrolizumab After Radiation Therapy to Treat a Number of Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04879849	Nicht E2
(361)	NCT04895358	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy for Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Breast Cancer (MK-3475-B49/KEYNOTE-B49). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04895358	Nicht E1
(362)	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337	Nicht E6
(363)	NCT04946227	Pembrolizumab and Paclitaxel in Hormone Receptor-positive, hyperMUTATted Metastatic Breast Cancer Identified by Whole exOme sequeNcing (‚MUTATION2‘). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04946227	Nicht E6
(364)	PER-066-15	A RANDOMIZED OPEN-LABEL PHASE III STUDY OF SINGLE AGENT PEMBROLIZUMAB VERSUS SINGLE AGENT CHEMOTHERAPY PER PHYSICIAN’S CHOICE FOR METASTATIC TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER (MTNBC) – (KEYNOTE-119). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 21.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-066-15	Nicht E1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-120 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 4-120 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-120 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 355

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäre Studienziel während des Run-Ins (Teil 1 der Studie): - Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von drei Pembrolizumab + Chemotherapie Kombinationen (Pembrolizumab + Paclitaxel, Pembrolizumab + nab-Paclitaxel und Pembrolizumab + Gemcitabin/Carboplatin). Primäre Studienziele während der Phase-III-Studie (Teil 2 der Studie) für die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von drei Pembrolizumab + Chemotherapie Kombinationen (Pembrolizumab + Paclitaxel, Pembrolizumab + nab-Paclitaxel und Pembrolizumab + Gemcitabin/Carboplatin): - Vergleich des PFS in allen Patienten (erhoben durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee [Blinded Central Imaging Vendor, CIV] nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors RECIST 1.1) Hypothese: Die Kombination aus Pembrolizumab und Chemotherapie verlängert das Progressionsfreies Überleben (PFS) im Vergleich zu Placebo und Chemotherapie in allen Patienten. - Vergleich des PFS in Patienten mit Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-positiven Tumoren (Combined Positive Score (CPS) ≥ 1) (erhoben durch ein verblindetes CIV nach RECIST 1.1) Hypothese: Die Kombination aus Pembrolizumab und Chemotherapie verlängert das PFS im Vergleich zu Placebo und Chemotherapie in Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 1) - Vergleich des PFS in Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 10) (erhoben durch ein verblindetes CIV nach RECIST 1.1) Hypothese: Die Kombination aus Pembrolizumab und Chemotherapie verlängert das PFS im Vergleich zu Placebo und Chemotherapie in Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 10) - Vergleich des Gesamtüberleben (OS) in allen Patienten Hypothese: Die Kombination aus Pembrolizumab und Chemotherapie verlängert das OS im Vergleich zu Placebo und Chemotherapie in allen Patienten. - Vergleich des OS in Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 1) Hypothese: Die Kombination aus Pembrolizumab und Chemotherapie verlängert das OS im Vergleich zu Placebo und Chemotherapie in Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 1). - Vergleich des OS in Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 10)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Hypothese: Die Kombination aus Pembrolizumab und Chemotherapie verlängert das OS im Vergleich zu Placebo und Chemotherapie in Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 10). Sekundäre Studienziele: - Vergleich der objektive Ansprechrate (ORR) in allen Patienten (erhoben durch ein verblindetes CIV nach RECIST 1.1) Hypothese: Die Kombination aus Pembrolizumab und Chemotherapie verlängert das ORR im Vergleich zu Placebo und Chemotherapie in allen Patienten - Vergleich der ORR in Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 1) (erhoben durch ein verblindetes CIV nach RECIST 1.1) Hypothese: Die Kombination aus Pembrolizumab und Chemotherapie verlängert das ORR im Vergleich zu Placebo und Chemotherapie in Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 1). - Vergleich der ORR in Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 10) (erhoben durch ein verblindetes CIV nach RECIST 1.1) Vergleich der DOR in allen Patienten und in Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 1 und CPS ≥ 10) (erhoben durch ein verblindetes CIV nach RECIST 1.1) - Vergleich der DCR in allen Patienten und in Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 1 und CPS ≥ 10) (erhoben durch ein verblindetes CIV nach RECIST 1.1) - Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von 3 Pembrolizumab-Chemotherapie-Kombinationen - Bewertungen von QoL-Änderungen gegenüber der Baseline in allen Patienten und Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 1 und CPS ≥ 10) durch European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (EORTC QLQ-C30) und European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23 (EORTC QLQ-BR23) Explorative Studienziele: - Charakterisierung des Nutzens bei allen Patienten und bei Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 1 und CPS ≥ 10) mithilfe des EuroQol-5 Dimension Questionnaire (EQ-5D™). - Untersuchung der Assoziation(en) zwischen der Antitumoraktivität der Studienbehandlungen und den Biomarkern für Wirksamkeit/Resistenz anhand von Tumor- und Blutproben, die vor der Randomisierung, während der Behandlung und bei Fortschreiten der Erkrankung entnommen wurden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Identifizierung molekularer (genomischer, metabolischer und/oder proteomischer) Determinanten des Ansprechens oder der Resistenz auf Pembrolizumab und andere Behandlungen in dieser Studie, um neue prädiktive und pharmakodynamische Biomarker zu definieren und den Wirkmechanismus von Pembrolizumab zu verstehen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, placebo-kontrollierte, Phase III, doppelblinde, multizentrische Studie mit Safety Run In für Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem Triple-negativer Brustkrebs (TNBC), die keine vorherige Chemotherapie erhalten haben. Die Patienten wurden in den Verhältnissen 1:1:1 (Safty Run In) und 2:1 (Phase-III-Studie) randomisiert. **Safety Run In** Arm 1: Pembrolizumab + nab-Paclitaxel Arm 2: Pembrolizumab + Paclitaxel Arm 3: Pembrolizumab + Gemcitabin/Carboplatin **Phase-III-Studie** Arm 1: Pembrolizumab + Chemotherapie Arm 2: Placebo + Chemotherapie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 4** - Der Zeitpunkt der finalen Analyse wurde von Eventbasiert auf eine Kombination aus Eventbasiert und Follow-up-Zeit geändert um eine adäquate Länge der Nachbeobachtungszeit sicherzustellen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie unterzeichnet. Der Patient kann zusätzlich auch eine Einverständniserklärung zur zukünftigen biomedizinischen Forschung erteilen. 2. Am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung ist der Patient ≥ 18 Jahre alt gewesen. 3. Der Patient hat einen lokal rezidivierenden inoperablen Brustkrebs, der zuvor nicht mit einer Chemotherapie behandelt werden konnte und bei denen eine kurative Behandlung nicht möglich war. ODER der Patient hat metastasierenden Brustkrebs, der zuvor nicht mit einer Chemotherapie behandelt wurde. (*Hinweis*: Patienten mit einer Vorgeschichte von lokal rezidivierendem Brustkrebs, der zuvor mit kurativer Absicht behandelt wurde, können teilnahmeberechtigt sein.)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		4. TNBC mit zentraler Bestätigung gemäß der neuesten American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Leitlinien. (*Hinweis*: Patienten mit der Erstdiagnose eines Hormonrezeptor-positiven und/oder HER2-positiven Brustkrebs müssen durch eine Tumorbiopsie aus einem Lokalrezidiv oder einer Fernmetastase bestätigt werden.) 5. Patienten müssen eine Behandlung für Brustkrebs im Stadium I-III abgeschlossen haben, falls angezeigt und es müssen ≥ 6 Monate zwischen dem Abschluss der Behandlung mit kurativer Absicht (z. B. Datum der Operation des primären Brusttumors oder Datum der letzten adjuvanten Chemotherapie, je nachdem, was zuletzt eintrat) und dem ersten dokumentierten lokalen oder entfernten Wiederauftreten der Krankheit liegen. (*Hinweis I*: Adjuvante Strahlentherapie gilt nicht als Behandlung mit kurativer Absicht für die Berechnung des oben beschriebenen Intervalls von ≥ 6 Monaten gilt. *Hinweis II*: Der erste Nachweis eines lokalen oder entfernten Wiederauftretens der Krankheit muss in Form eines datierten Biopsie-, Pathologie- oder Bildgebungsberichts dokumentiert sein. Ein Laborbericht, der auf eine Tumormarker-Erhöhung hinweist kann nicht als Beleg für ein lokales oder entferntes Wiederauftreten der Krankheit verwendet werden, es sei denn, es liegt ein datierter Biopsie-, Pathologie- oder bildgebender Untersuchungsbericht bei. *Hinweis III*: Patienten, die mit Taxane, Gemcitabin oder Platinwirkstoffe behandelt wurden, können mit derselben Klasse von Chemotherapie (Taxan oder Gemcitabin/Carboplatin) behandelt werden, wenn ≥ 12 Monate zwischen dem Abschluss der Behandlung mit kurativer Absicht (z. B. Datum der primären Brusttumoroperation oder dem Datum der letzten adjuvanten Chemotherapie, je nachdem, was zuletzt erfolgte) und dem ersten dokumentierten lokalen oder entfernten Wiederauftreten der Krankheit liegen.) 6. Patienten die mit (neo) adjuvanten Anthrazyklinen behandelt worden sind, wenn sie eine systemische (neo)adjuvante Behandlung erhalten haben, es sei denn, Anthrazyklin war kontraindiziert oder wurde oder nach Ansicht des behandelnden Arztes nicht die beste Behandlungsoption für den Patienten. (*Hinweis*: Patienten mit de novo metastasiertem TNBC kommen für die Studie in Frage, wenn Anthracyclin kontraindiziert ist oder nach Meinung des behandelnden Arztes nicht die beste Behandlungsoption für den Patienten darstellt.)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		7. Eine messbare Erkrankung gemäß RECIST 1.1, die durch eine lokale radiologische Untersuchung festgestellt wurde. (*Hinweis I*: Zielläsionen, die sich in einem zuvor bestrahlten Gebiet befinden, gelten nur dann als messbar, wenn sie nach der Strahlentherapie eine eindeutige Progression gemäß RECIST 1.1 gezeigt haben. *Hinweis II*: Ein Brustwandrezidiv kann nur dann als Zielläsion verwendet werden, wenn es mit bildgebenden Verfahren von diagnostischer Qualität messbar ist [Digitalfotografie allein ist nicht ausreichend].) 8. Patienten haben eine kürzlich oder neu entnommene Kern- oder Exzisionsbiopsie einer lokal rezidivierenden inoperablen oder metastasierten Tumorläsion zur zentralen Bestimmung des TNBC-Status und der PD-L1-Expression vorgelegt, es sei denn, es besteht eine Kontraindikation aufgrund der Unzugänglichkeit der Stelle und/oder Sicherheitsbedenken des Patienten. (*Hinweis I*: Die Eignung der Biopsieprobe für die oben genannten Analysen muss vom Zentrallabor bestätigt werden. Die Einreichung einer weiteren Tumorprobe kann erforderlich sein, wenn beim ersten Mal kein ausreichendes Tumorgewebe zur Verfügung gestellt wurde. *Hinweis II*: Eine vor der Diagnose von lokal rezidivierendem inoperablem oder metastasierendem Brustkrebs gewonnene Tumorprobe kann nach Rücksprache mit dem Sponsor eingereicht werden, wenn weder eine kürzlich noch eine neu gewonnene Biopsie aus einer lokal rezidivierenden inoperablen oder metastasierenden Stelle verfügbar ist.) 9. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) von 0 oder 1 (innerhalb von 10 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung ermittelt). 10. Lebenserwartung von ≥ 12 Wochen ab Randomisierung. 11. Nachweis einer adäquaten Organfunktion innerhalb von 10 Tagen vor Beginn der Studie wie im Studienprotokoll definiert. 12. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen innerhalb von 72 Stunden vor Erhalt der ersten Dosis einen negativen Urin- oder Serumschwangerschaftstest vorlegen. 13. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen bereit sein, für die Dauer der Studie bis 120 Tage nach der letzten Pembrolizumabdosis, eine adäquate Methode der Empfängnisverhütung zu nutzen. (*Hinweis*: Abstinenz ist akzeptabel, wenn dies der übliche Lebensstil und die bevorzugte Verhütungsmethode des Patienten ist.)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		14. Zeugungsfähige männliche Patienten müssen sich verpflichten, eine adäquate Methode der Empfängnisverhütung anzuwenden, beginnend mit der ersten Dosis der Studientherapie bis 120 Tage (oder länger, wie in den lokalen institutionellen Richtlinien festgelegt) nach der letzten Dosis der Studientherapie. (*Hinweis*: Abstinenz ist akzeptabel, wenn dies der übliche Lebensstil und die bevorzugte Verhütungsmethode des Patienten ist.) <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Sind derzeit Patient und erhielten eine Studientherapie oder hatten an einer Studie mit einem Prüfpräparat teilgenommen und erhielten eine Studientherapie oder verwendeten ein Prüfpräparat innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung. (*Hinweis*: Patienten, die in die Nachbeobachtungsphase einer klinischen Studie eingetreten sind, können teilnehmen, wenn seit der letzten Dosis des Prüfpräparats und/oder der Entfernung des Geräts 4 Wochen vergangen sind. Nach einer Strahlentherapie ist eine Wartezeit von zwei Wochen einzuhalten.) 2. Hat sich nicht von unerwünschtes Ereignisse (UEs) aufgrund einer zuvor verabreichten Therapie erholt (z. B. auf ≤ Grad 1 oder Baseline). (*Hinweis I*: Alopezie jeden Grades ist eine Ausnahme von diesem Kriterium. *Hinweis II*: Vor der Randomisierung muss sich der Patient von allen Toxizitäten und/oder Komplikationen im Zusammenhang mit einem kürzlich durchgeführten Verfahren ausreichend erholt haben.) 3. Hat eine Neuropathie ≥ Grad 2. 4. Eine aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten 2 Jahren eine systemische Behandlung erfordert hat (z. B. mit krankheitsmodifizierenden Mitteln, Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten). Eine Ersatztherapie (z. B. Thyroxin, Insulin oder eine physiologische Kortikosteroid Ersatztherapie bei Nebennieren- oder Hypophyseninsuffizienz) gilt nicht als Form der systemischen Behandlung. 5. Eine Diagnose einer Immunschwäche oder Erhalt einer systemischen Steroidtherapie oder einer anderen Form der immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung. 6. Eine weitere bekannte bösartige Erkrankung, die in den letzten 5 Jahren fortgeschritten ist oder eine aktive Behandlung erfordert. Ausnahmen sind Basalzellkarzinome der Haut, Plattenepithelkarzinome

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der Haut, die einer potenziell kurativen Therapie unterzogen wurden und Gebärmutterhalskrebs in situ. 7. Es sind aktive Zentralnervensystem (ZNS)-Metastasen und/oder karzinomatöse Meningitis bekannt. Patienten mit bereits behandelten Hirnmetastasen können teilnehmen, sofern sie stabile Hirnmetastasen haben und keine Chemotherapie für metastasierten Brustkrebs erhalten haben.(*Hinweis*: Bekannte Hirnmetastasen gelten als aktiv, wenn eines der folgenden Kriterien zutrifft: a. Die Bildgebung des Gehirns während des Screenings zeigt ein Fortschreiten bestehender Metastasen und/oder das Auftreten neuer Läsionen im Vergleich zur Bildgebung des Gehirns, die mindestens 4 Wochen zuvor durchgeführt wurde. Die radiologische Stabilität von zuvor behandelten Hirnmetastasen basiert auf der Überprüfung durch den lokalen Radiologen, doch müssen dem Sponsor datierte Berichte über 2 bildgebende Untersuchungen (davon eine während des Screenings durchgeführte) vorgelegt werden, die die Stabilität der Hirnmetastase(n) über ≥ 4 Wochen zu dokumentieren. Diese bildgebenden Untersuchungen des Gehirns sollten am Prüfzentrum verfügbar sein, damit sie dem CIV vorgelegt werden können, falls dies später erforderlich ist. b. Neurologische Symptome, die auf Hirnmetastasen zurückzuführen sind, sind nicht auf Baselineniveau zurückgekehrt. c. Steroide wurden innerhalb von 28 Tagen nach der Randomisierung zur Behandlung von Symptomen im Zusammenhang mit Hirnmetastasen eingesetzt. 8. Pneumonitis (nicht infektiös) in der Vorgeschichte, die Steroide erforderte oder aktuelle Pneumonitis. 9. Aktive oder in der Vergangenheit aufgetretene interstitielle Lungenerkrankung. 10. Mit einer bekannten Vorgeschichte von aktiver Tuberkulose 11. Eine aktive Infektion, die eine systemische Therapie erfordert. 12. Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz der Klasse II-IV oder eines Myokardinfarkts innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung. 13. Eine Vorgeschichte oder aktuelle Anzeichen einer Erkrankung, Therapie oder Laboranomalie, die die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ergebnisse der Studie verfälschen könnten, bzw. die Teilnahme des Patienten während der gesamten Dauer der Studie beeinträchtigen oder die Teilnahme an der Studie nach Ansicht des behandelnden Prüfarztes nicht mit dem Wohl des Patienten vereinbar machen könnte. 14. Bekannte psychiatrische Störungen oder Drogenmissbrauch, die die Kooperation mit den Anforderungen der Studie beeinträchtigen würden. 15. Die Patientin ist schwanger, stillt oder erwartet, innerhalb der geplanten Studiendauer schwanger zu werden bzw. der Patient erwartet Kinder zu zeugen. Die Patientin plant innerhalb des Zeitraumes: beginnend mit dem Screening bis 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung, schwanger zu werden, bzw. der Patient plant ein Kind zu zeugen. 16. Der Patient 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 ko-inhibitorischen T-Zell-Rezeptor (wie CTLA-4, OX-40, CD137) gerichtet ist oder hat an einer klinischen Studien von Merck Pembrolizumab (MK-3475) teilgenommen. 17. Es gibt eine bekannte Vorgeschichte mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV 1/2-Antikörper). 18. Bekannte aktive Hepatitis B (z. B. HBsAg reaktiv) oder Hepatitis C (z. B. Hepatitis-C-Virus-Erbgut [HCV-RNA] [qualitativ] nachgewiesen). 19. Hat innerhalb von 30 Tagen vor dem geplanten Beginn der Studientherapie einen Lebendimpfstoff erhalten. 20. Bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegen Pembrolizumab und einen seiner Bestandteile und/oder gegen eine der Chemotherapien der Studie (z. B. nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Gemcitabin oder Carboplatin) und einen ihrer Bestandteile. 21. Der Patient erhält Medikamente, die in Kombination mit den Chemotherapien der Studie verboten sind, wie in den jeweiligen Produktbeschreibungen beschrieben, es sei denn, die Medikamente wurden innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung abgesetzt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Es gab 251 Zentren in den folgenden 29 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Irland, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Malaysia, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Polen, Republik Korea, Russische Föderation, Spanien, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika und Vereinigtes Königreich.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen	**<u>Safety Run In</u>** **Arm 1:** Pembrolizumab 200 mg Q3W + nab-Paclitaxel 100 mg/m^2 an Tage 1, 8, 15 und dann alle 28 Tage

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Arm 2:** Pembrolizumab 200 mg Q3W + Paclitaxel 90 mg/m^2 an Tage 1, 8, 15 und dann alle 28 Tage **Arm 3:** Pembrolizumab 200 mg Q3W + Gemcitabin/Carboplatin 1000 mg/m^2 und AUC 2, jeweils Tag 1 und 8 und dann alle 21 Tage **<u>Phase-III-Studie</u>** **Arm 1:** Pembrolizumab + Chemotherapie:Pembrolizumab 200 mg als 30 minütige i.v. Infusion an Tag 1 alle 21 Tage für 24 Monate oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität + Paclitaxel 90 mg/m2 i.v. Infusion an Tag 1, 8 und 15 alle 28 Tage *oder* nab-Paclitaxel 100 mg/m2 i.v. Infusion Tag 1, 8 und 15 alle 28 Tage *oder* Gemcitabin/Carboplatinb 1000 mg/m2 i.v. Infusion bzw. AUC 2 an Tag 1 und 8 alle 21 Tage **Arm 2:** Placebo + Chemotherapie: Placebo i.v. Infusion an Tag 1 alle 21 Tage + Paclitaxel 90 mg/m2 i.v. Infusion an Tag 1, 8 und 15 alle 28 Tage *oder* nab-Paclitaxel 100 mg/m2 i.v. Infusion an Tag 1, 8 und 15 alle 28 Tage *oder* Gemcitabin/Carboplatinb 1000 mg/m2 i.v. Infusion bzw. AUC 2 an Tag 1 und 8 alle 21 Tage
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	Primäres Studienziel während des Safety Run In: - Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von drei Pembrolizumab + Chemotherapie Kombinationen (Pembrolizumab + Paclitaxel, Pembrolizumab + nab-Paclitaxel und Pembrolizumab + Gemcitabin/Carboplatin). Primäre Studienziele während der Phase-III-Studie für die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von drei Pembrolizumab + Chemotherapie Kombinationen (Pembrolizumab + Paclitaxel, Pembrolizumab + nab-Paclitaxel und Pembrolizumab + Gemcitabin/Carboplatin): - Vergleich des PFS in allen Patienten (erhoben durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee [Blinded Central Imaging Vendor, CIV] nach Response

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Evaluation Criteria in Solid Tumors RECIST 1.1) Hypothese: Die Kombination aus Pembrolizumab und Chemotherapie verlängert das PFS im Vergleich zu Placebo und Chemotherapie in allen Patienten. - Vergleich des PFS in Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 1) (erhoben durch ein verblindetes CIV nach RECIST 1.1) Hypothese: Die Kombination aus Pembrolizumab und Chemotherapie verlängert das PFS im Vergleich zu Placebo und Chemotherapie in Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 1) - Vergleich des PFS in Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 10) (erhoben durch ein verblindetes CIV nach RECIST 1.1) Hypothese: Die Kombination aus Pembrolizumab und Chemotherapie verlängert das PFS im Vergleich zu Placebo und Chemotherapie in Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 10) - Vergleich des OS in allen Patienten Hypothese: Die Kombination aus Pembrolizumab und Chemotherapie verlängert das OS im Vergleich zu Placebo und Chemotherapie in allen Patienten. - Vergleich des OS in Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 1) Hypothese: Die Kombination aus Pembrolizumab und Chemotherapie verlängert das OS im Vergleich zu Placebo und Chemotherapie in Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 1). - Vergleich des OS in Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 10) Hypothese: Die Kombination aus Pembrolizumab und Chemotherapie verlängert das OS im Vergleich zu Placebo und Chemotherapie in Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 10). Sekundäre Studienziele: - Vergleich der ORR in allen Patienten (erhoben durch ein verblindetes CIV nach RECIST 1.1) Hypothese: Die Kombination aus Pembrolizumab und Chemotherapie verlängert das ORR im Vergleich zu Placebo und Chemotherapie in allen Patienten - Vergleich der ORR in Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 1) (erhoben durch ein verblindetes CIV nach RECIST 1.1) Hypothese: Die Kombination aus Pembrolizumab und Chemotherapie verlängert das ORR im Vergleich zu Placebo und Chemotherapie in Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 1).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Vergleich der ORR in Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 10) (erhoben durch ein verblindetes CIV nach RECIST 1.1) - Vergleich der DOR in allen Patienten und in Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 1 und CPS ≥ 10) (erhoben durch ein verblindetes CIV nach RECIST 1.1) - Vergleich der DCR in allen Patienten und in Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 1 und CPS ≥ 10) (erhoben durch ein verblindetes CIV nach RECIST 1.1) - Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von 3 Pembrolizumab-Chemotherapie-Kombinationen - Bewertungen von QoL-Änderungen gegenüber der Baseline in allen Patienten und Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 1 und CPS ≥ 10) durch EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 Explorative Studienziele: - Charakterisierung des Nutzens bei allen Patienten und bei Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 1 und CPS ≥ 10) mithilfe des EuroQol-5 Dimension Questionnaire (EQ-5D™). - Untersuchung der Assoziation(en) zwischen der Antitumoraktivität der Studienbehandlungen und den Biomarkern für Wirksamkeit/Resistenz anhand von Tumor- und Blutproben, die vor der Randomisierung, während der Behandlung und bei Fortschreiten der Erkrankung entnommen wurden. - Identifizierung molekularer (genomischer, metabolischer und/oder proteomischer) Determinanten des Ansprechens oder der Resistenz auf Pembrolizumab und andere Behandlungen in dieser Studie, um neue prädiktive und pharmakodynamische Biomarker zu definieren und den Wirkmechanismus von Pembrolizumab zu verstehen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Amendment 3** - Die Bewertung des EORTC QLQC30 und des EORTC QLQ-BR23 wurde von einem explorativen zu einem sekundären Ziel erhoben. - Das folgende Ziel wurde als explorativer Endpunkt entfernt: "Bewertung von PFS, ORR, DOR und DCR auf der Grundlage von immunbezogenen RECIST (irRECIST), wie von einem verblindeten CIV bei allen Patienten und bei Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren bewertet". - Die zugewiesenen Alpha-Fehlergrenzen für die primären und key-sekundären Endpunkte wurden angepasst um die ursprüngliche Zuweisung des Alphas zu den ORR Hypothesen zu ermöglichen. Die neue Zuweisung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ermöglicht es ORR Hypothesen zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse 1, unabhängig von den Ergebnissen der anderen Hypothesen, zu testen. **Amendment 5** - Überarbeitung der Ziele, Hypothesen und des statistischen Analyseplans um Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren mit einem höheren CPS-Grenzwert von ≥ 10 (CPS ≥ 10) einzuschließen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**Safety Run In** Es werden etwa 30 Patienten aufgenommen um die Sicherheit und Verträglichkeit zu untersuchen. **Phase-3-Studie** Es werden etwa 828 Patienten in einem Verhältnis von 2:1 zwischen dem Pembrolizumab + Chemotherapie und dem Placebo + Chemotherapie-Arm randomisiert. Mit den ursprünglich zugewiesenen Alphas hat die Studie eine Gesamtpower von 99,1 % für PFS bei allen Patienten, unter der Annahme, dass die wahre Hazard Ratio (HR) 0,64 beträgt; eine Gesamtpower von 98,9 % für PFS bei Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren, unter der Annahme, dass die wahre HR 0,56 beträgt; eine Gesamtpower von 92,9 % für OS bei allen Patienten, unter der Annahme, dass die wahre HR 0,70 beträgt; und eine Gesamtpower von 92,2 % für OS bei Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren, unter der Annahme, dass die wahre HR 0,63 beträgt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Studie hat eine geplante Zwischenanalyse zur Sicherheit für den Safety Run In und zwei geplante Zwischenanalyse zur Wirksamkeit für die Phase-III-Studie vorgesehen. **Safety Run In** Eine Zwischenanalyse zur Sicherheit wird nach 21 oder 28 Tage (je nach Chemotherapie-Behandlung) Studienbehandlung durchgeführt, d. h. 21 Tage nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments, für Patienten im Pembrolizumab + Gemcitabin/Carboplatin-Arm oder 28 Tage nach der ersten Studienbehandlung für die Patienten der anderen Arme. **Phase-III-Studie** *Interim-Analyse 1:* Der primäre Zweck der Wirksamkeits-Zwischenanalyse 1 (IA1) besteht darin, vorläufige PFS- und OS Ergebnisse zu erlangen. IA1 wird durchgeführt, nachdem: (1) die Einschreibung abgeschlossen ist und (2) über alle Patienten ungefähr 493 PFS-Ereignisse beobachtet wurden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Interim-Analyse 2: Der primäre Zweck der Wirksamkeits-Zwischenanalyse 2 (IA2) besteht darin, die Überlegenheit von Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie hinsichtlich des OS zu evaluieren und die finalen PFS Ergebnisse statistisch zu prüfen. Die Analyse wird nach ca. 374 beobachteten OS-Ereignisse erfolgen, kann sich jedoch um bis zu 4 Monate verzögern, wenn (1) weniger als 215 OS-Ereignisse bei Patienten mit PD-L1 positiv Tumoren beobachtet wurden oder (2) bei allen Patienten weniger als 609 PFS-Ereignisse beobachtet wurden oder (3) bei Patienten mit PD-L1-positiv Tumoren wurden weniger als 351 PFS-Ereignisse beobachtet wurden. IA2 wird voraussichtlich ~ 28 Monate nach der ersten randomisierten Person erfolgen. *Interim-Analyse 3:* Der primäre Zweck der Wirksamkeits-Zwischenanalyse 3 (IA3) besteht darin, die Überlegenheit von Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie hinsichtlich des OS zu untersuchen. Finale Analyse: Der primäre Zweck der Finalen Analyse (FA) besteht darin, die Überlegenheit von Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie hinsichtlich des OS zu untersuchen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung und Randomisierung der Behandlung erfolgt zentral über ein IVRS/IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Zuteilung/Randomisierung der Behandlung wird nach den folgenden Faktoren stratifiziert: **Safety Run In** Für Teil 1 gibt es keinen Stratifikationsfaktor. **Phase-III-Studie** 1. Chemotherapie (Taxane vs. Gemcitabin/Carboplatin) 2. PD-L1 CPS Status (≥ 1 vs. < 1). 3. Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (ja vs. nein)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob	Die Zuteilung und Randomisierung der Behandlung erfolgt zentral über ein Interaktives Voice Response System (IVRS) / Interaktives Web Response System (IWRS).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Alle in Frage kommenden Patienten werden nach dem Zufallsprinzip zugewiesen und erhalten eine Behandlungs-/Randomisierungsnummer. Diese identifiziert den Patienten für alle Verfahren, die nach der Behandlungszuweisung/Randomisierung durchgeführt werden. Sobald eine Behandlungs-/Randomisierungsnummer einem Patienten zugewiesen wurde, kann sie nicht erneut vergeben werden.
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?	**Safety Run In** a) nein b) nein c) nein **Phase-III-Studie** a) ja b) ja c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Medikamente wurden intravenös verabreicht und waren, wenn erforderlich, nicht voneinander zu unterscheiden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Statistische Methoden für Wirksamkeitsanalysen</u> *Phase-III-Studie*: Die primären Hypothesen werden durch den Vergleich von Pembrolizumab + Chemotherapie mit Placebo + Chemotherapie in Bezug auf PFS und OS mit einem stratifizierten Log-Rank-Test bewertet. Die HR wird anhand eines stratifizierten Cox-Modells geschätzt. Die wichtigsten sekundären Hypothesen zur ORR werden durch den Vergleich von Pembrolizumab + Chemotherapie mit Placebo + Chemotherapie in Bezug auf die ORR unter Verwendung einer stratifizierten Miettinen- und Nurminen-Methode bewertet. <u>Statistische Methoden für Sicherheits Auswertungen</u> *Safety Run In*: Für die Sicherheitsendpunkte werden gegebenenfalls deskriptive zusammenfassende Statistiken nach Behandlung vorgelegt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Phase-III-Studie: Die Analyse der Sicherheit wird nach einem mehrstufigen Ansatz erfolgen. Für diese Studie gibt es keinen Sicherheitsendpunkt der Stufe 1. Punktschätzungen und 95 %-Konfidenzintervalle (KI) für Vergleiche zwischen den Behandlungen nach der Miettinen- und Nurminen-Methode werden für Sicherheitsendpunkte der Stufe 2 vorgelegt; für Sicherheitsendpunkte der Stufe 3 werden nur Punktschätzungen nach Behandlungsgruppe vorgelegt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurde eine Subgruppenanalyse bei allen Patienten und bei Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren mit folgenden Variablen durchgeführt: - Chemotherapie in der Studie (nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel vs. Gemcitabin/Carboplatin; Taxan vs. Gemcitabin/Carboplatin) - Tumor-PD-L1-Status (CPS ≥ 1 vs. CPS < 1; CPS ≥ 5 vs. CPS < 5; CPS ≥ 10 vs. CPS < 10; CPS ≥ 15 vs. CPS < 15; CPS ≥ 20 vs. CPS < 20). (*Hinweis*: Diese Subgruppenanalysen werden nur in der Gesamtpopulation der Patienten durchgeführt.) - Vorherige Behandlung mit derselben Klasse von Chemotherapie in der (neo)adjuvanten Situation (ja vs. nein) - Vorherige (neo)adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein) - Vorherige (neo)adjuvante Taxanbehandlung (ja vs. nein) - Vorherige (neo)adjuvante Platinbehandlung (ja vs. nein) - Menopausenstatus (nur für Frauen; prä- vs. post-menopausal) - Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) - Geografische Region (Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) - Ethnische Herkunft (hispanisch vs. nicht-hispanisch) - ECOG-Status (0 vs. 1) - HER2-Status (2+ durch Immunhistochemie (IHC) vs. 0-1+ durch IHC) - Krankheitsfreies Intervall (de novo-Metastasen vs. < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate) - Anzahl der metastatischen Stellen (< 3 vs. ≥ 3) - Viszerale Erkrankung (ja vs. nein) - LDH (≥ 2,0 x ULN vs. < 2,0 x ULN)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart für Phase-III-Studie.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	Siehe Flow-Chart für Phase-III-Studie. Phase-III-Studie <u>Arm 1: Pembrolizumab + Chemotherapie</u> a) 566 b) 562 c) 562

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Arm 2: Placebo + Chemotherapie a) 281 b) 281 c) 281
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart für Phase-III-Studie.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	**1. August 2016** Erster Patient, erste Visite **15. Juni 2021** Datenschnitt für die vorliegenden Analysen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Diese Studie ist noch nicht abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

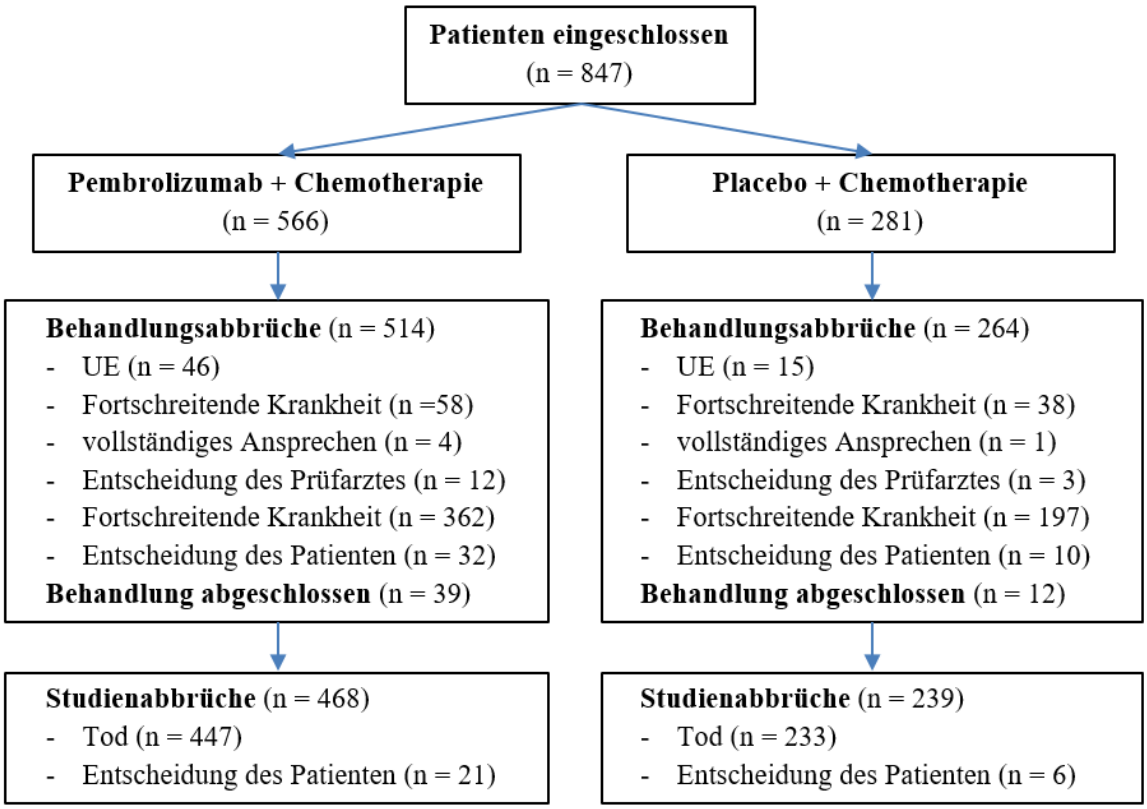

Abbildung 66: Flow-Chart zur Studie KEYNOTE 355

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 4-121 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 355

Studie: KEYNOTE 355

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Merck Sharp & Dohme Corp. Clinical Study Report – A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer – (KEYNOTE-355). Data-Cutoff 15-JUN-2021. Report Date 13-SEP-2021.	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
<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:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 355 adäquat durchgeführt.

<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, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt.

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:

In dieser doppelblinden Studie waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In dieser doppelblinden Studie waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

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 355 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser doppelblinden Studie waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.
Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 355 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität - Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren 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:

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 355 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl 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. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Morbidität - Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren 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:

Die Endpunkte Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) wurden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) wurden innerhalb der ITT Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 355 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) als niedrig bewertet.

Endpunkt: Morbidität - Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Da die Fragebögen: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D VAS beim Verzerrungspotential konsistent bewertet werden, erfolgt eine zusammengefasste Einstufung.

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren 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:

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.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 355 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die Rücklaufquoten betrugen bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, EQ-5D VAS) bis Woche 15 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 24 betrugen die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen erstmals unter 70% Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und der EQ-5D VAS, befindet sich inAnhang 4-G.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ 5D VAS) ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Morbidität - Ergänzende Morbiditätsendpunkte

Da die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrate,Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens beim Verzerrungspotential konsistent bewertet werden, erfolgt eine zusammengefasste Einstufung.

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren 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:

Die ergänzenden Morbiditätsendpunkte wurden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 355 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Die Bewertung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). 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 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

Da die Fragebögen: EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 beim Verzerrungspotential konsistent bewertet werden, erfolgt eine zusammengefasste Einstufung.

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren 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:

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.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 355 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die Rücklaufquoten betrugen bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, EQ-5D VAS) bis Woche 15 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 24 betrugen die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen erstmals unter 70% Eine detaillierte Übersicht der

Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und der EQ-5D VAS, befindet sich in Anhang 4-G.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ 5D VAS) ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Nebenwirkkungen - Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT), Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Da die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) und Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) konsistent bewertet werden, erfolgt eine zusammengefasste Einstufung.

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren 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:

Die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) und Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) wurden innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 355 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) und Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) wurden innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist somit als niedrig anzusehen.

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.