

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4 B

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse

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

Stand: 12.11.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	14
Anhang 4-G1: Patientenfluss der nutzenbewertungsrelevanten Population.....	26
Anhang 4-G2: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, des EORTC QLQ-BR23 und des EQ-5D VAS.....	27
Anhang 4-G2.1: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30.....	27
Anhang 4-G2.2: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-BR23	31
Anhang 4-G2.3: Rücklaufquoten des EQ-5D VAS.....	36
Anhang 4-G3: Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppen mit signifikantem Interaktionstest ($p < 0,05$)	41
Anhang 4-G3.1: Morbidität.....	41
Anhang 4-G3.2: Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	47
Anhang 4-G3.3: Nebenwirkungen.....	49
Anhang 4-G4: Ergebnisse der Subgruppen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$)	50
Anhang 4-G4.1: Mortalität	50
Anhang 4-G4.2: Morbidität	52
Anhang 4-G4.3: Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	69
Anhang 4-G4.4: Nebenwirkungen.....	82
Anhang 4-G5: Definition der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI)	95
Anhang 4-G6: Ergebnisse der Hauptanalysen für die nutzenbewertungsrelevante Population für die Interimsanalyse II (11. Dezember 2019).....	98
Anhang 4-G6.1: Mortalität – RCT (11. Dezember 2019)	98
Anhang 4-G6.1.1: Gesamtüberleben – RCT (11. Dezember 2019)	98
Anhang 4-G6.2: Morbidität – RCT (11. Dezember 2019)	100
Anhang 4-G6.2.1: Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) – RCT (11. Dezember 2019).....	100
Anhang 4-G6.2.2: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – RCT (11. Dezember 2019).....	104
Anhang 4-G6.2.3: Ergänzende Morbiditätsendpunkte – RCT (11. Dezember 2019)	155
Anhang 4-G6.3: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT (11. Dezember 2019).....	157
Anhang 4-G6.3.1: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT (11. Dezember 2019)	158
Anhang 4-G6.4: Nebenwirkungen – RCT (11. Dezember 2019).....	197
Anhang 4-G6.4.1: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – RCT (11. Dezember 2019).....	197
Anhang 4-G6.4.2: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – RCT (11. Dezember 2019).....	202
Anhang 4-G6.4.3: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – RCT (11. Dezember 2019).....	213
Anhang 4-G7: Ergebnisse für die Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 für den finalen Datenschnitt (15. Juni 2021).....	215
Anhang 4-G7.1: Patientenfluss der Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	215

Anhang 4-G7.2: Mortalität – RCT (15. Juni 2021).....	216
Anhang 4-G7.2.1: Gesamtüberleben – RCT (15. Juni 2021)	216
Anhang 4-G7.3: Morbidität – RCT (15. Juni 2021).....	217
Anhang 4-G7.3.1: Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) – RCT (15. Juni 2021).....	217
Anhang 4-G7.3.2: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – RCT (15. Juni 2021).....	222
Anhang 4-G7.3.3: Ergänzende Morbiditätsendpunkte – RCT (15. Juni 2021).....	276
Anhang 4-G7.4: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT (15. Juni 2021).....	279
Anhang 4-G7.4.1: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT (15. Juni 2021).....	279
Anhang 4-G7.5: Nebenwirkungen – RCT (15. Juni 2021)	320
Anhang 4-G7.5.1: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – RCT (15. Juni 2021)	320
Anhang 4-G7.5.2: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – RCT (15. Juni 2021).....	325
Anhang 4-G7.5.3: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – RCT (15. Juni 2021).....	340
Anhang 4-G7.6: Subgruppenanalysen – RCT (15. Juni 2021).....	343
Anhang 4-G7.6.1: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – RCT (15. Juni 2021).....	343
Anhang 4-G7.6.2: Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) – RCT (15. Juni 2021).....	356

Tabellenverzeichnis

Tabelle 4G-1: Patientenfluss der nutzenbewertungsrelevanten Population	26
Tabelle 4G-2: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30	27
Tabelle 4G-3: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-BR23.....	31
Tabelle 4G-4: Gründe für das Fehlen von Werten in der EQ-5D VAS	36
Tabelle 4G-5: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4G-6: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4G-7: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4G-8: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4G-9: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4G-10: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4G-11: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4G-12: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4G-13: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4G-14: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4G-15: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4G-16: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64

Tabelle 4G-17: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4G-18: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4G-19: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Gesundheitszustand für die EQ-5D VAS (7 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4G-20: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Gesundheitszustand für die EQ-5D VAS (10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4G-21: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4G-22: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4G-23: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4G-24: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4G-25: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4G-26: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4G-27: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4G-28: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4G-29: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Sexueller Genuss des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4G-30: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81

Tabelle 4G-31: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4G-32: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4G-33: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4G-34: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4G-35: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4G-36: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4G-37: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4G-38: Definition der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) Version 20.0 basierend auf MedDRA Version 24.0 anhand der zugeordneten PT in der Studie KEYNOTE 355.....	95
Tabelle 4G-39: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	98
Tabelle 4G-40: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	100
Tabelle 4G-41: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	101
Tabelle 4G-42: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 355 (11. Dezember 2019).....	102
Tabelle 4G-43: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 355 (11. Dezember 2019).....	103
Tabelle 4G-44: 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 (11. Dezember 2019).....	104
Tabelle 4G-45: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	118
Tabelle 4G-46: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	121

Tabelle 4G-47: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	124
Tabelle 4G-48: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	127
Tabelle 4G-49: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)	130
Tabelle 4G-50: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)	132
Tabelle 4G-51: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	135
Tabelle 4G-52: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	138
Tabelle 4G-53: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	141
Tabelle 4G-54: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	144
Tabelle 4G-55: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23 mit (11. Dezember 2019)	146
Tabelle 4G-56: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	149
Tabelle 4G-57: Auswertung über den Studienverlauf des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)	152
Tabelle 4G-58: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)	155
Tabelle 4G-59: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)	156
Tabelle 4G-60: 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 (11. Dezember 2019).....	158
Tabelle 4G-61: Auswertung über den Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	169
Tabelle 4G-62: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	171
Tabelle 4G-63: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)	174

Tabelle 4G-64: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	176
Tabelle 4G-65: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	179
Tabelle 4G-66: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)	182
Tabelle 4G-67: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)	185
Tabelle 4G-68: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	188
Tabelle 4G-69: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Sexueller Genuss des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	191
Tabelle 4G-70: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	194
Tabelle 4G-71: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)	197
Tabelle 4G-72: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	202
Tabelle 4G-73: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	209
Tabelle 4G-74: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	210
Tabelle 4G-75: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	211
Tabelle 4G-76: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	213
Tabelle 4G-77: Patientenfluss aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10.....	215
Tabelle 4G-78: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10.....	216
Tabelle 4G-79: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10.....	217
Tabelle 4G-80: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10.....	218

Tabelle 4G-81: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 355 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	220
Tabelle 4G-82: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 355 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	220
Tabelle 4G-83: 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 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	222
Tabelle 4G-84: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	236
Tabelle 4G-85: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	239
Tabelle 4G-86: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	242
Tabelle 4G-87: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	245
Tabelle 4G-88: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	248
Tabelle 4G-89: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	251
Tabelle 4G-90: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	254
Tabelle 4G-91: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	257
Tabelle 4G-92: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	260
Tabelle 4G-93: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	263
Tabelle 4G-94: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23 mit (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	266

Tabelle 4G-95: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10.....	269
Tabelle 4G-96: Auswertung über den Studienverlauf des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10	272
Tabelle 4G-97: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10.....	276
Tabelle 4G-98: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10	277
Tabelle 4G-99: Ergebnisse für die Zeit bis zu ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10	279
Tabelle 4G-100: Auswertung über den Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10	289
Tabelle 4G-101: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10	292
Tabelle 4G-102: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10	295
Tabelle 4G-103: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10	298
Tabelle 4G-104: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10	301
Tabelle 4G-105: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10	304
Tabelle 4G-106: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10	307
Tabelle 4G-107: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10	310
Tabelle 4G-108: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Sexueller Genuss des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10	313

Tabelle 4G-109: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10.....	316
Tabelle 4G-110: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD- L1 CPS $\geq$ 10	320
Tabelle 4G-111: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10	325
Tabelle 4G-112: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10	335
Tabelle 4G-113: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10.....	336
Tabelle 4G-114: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10	338
Tabelle 4G-115: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10	340
Tabelle 4G-116: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10 (Teil 1)	343
Tabelle 4G-117: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10 (Teil 2)	343
Tabelle 4G-118: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10 (Teil 3)	344
Tabelle 4G-119: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10 (Teil 1).....	344
Tabelle 4G-120: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10 (Teil 2).....	345
Tabelle 4G-121: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10 (Teil 1)	346
Tabelle 4G-122: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-BR23)	

und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 (Teil 2)	346
Tabelle 4G-123: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 (Teil 1) ...	348
Tabelle 4G-124: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 (Teil 2) ...	348
Tabelle 4G-125: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 (Teil 1)	350
Tabelle 4G-126: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 (Teil 2)	351
Tabelle 4G-127: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 (Teil 1)	352
Tabelle 4G-128: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 (Teil 2)	353
Tabelle 4G-129: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 (Teil 1)	354
Tabelle 4G-130: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 (Teil 2)	354
Tabelle 4G-131: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Gesamtüberleben) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	356
Tabelle 4G-132: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	358
Tabelle 4G-133: 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 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	359
Tabelle 4G-134: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	360

Tabelle 4G-135: 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 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	362
Tabelle 4G-136: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	362
Tabelle 4G-137: 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 Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	364
Tabelle 4G-138: 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 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	366
Tabelle 4G-139: 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 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	367
Tabelle 4G-140: 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 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	368
Tabelle 4G-141: 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 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	369
Tabelle 4G-142: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	370
Tabelle 4G-143: 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 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	372

Tabelle 4G-144: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die SOC Herzerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 373

Tabelle 4G-145: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den PT Diarrhö für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 374

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4G-1: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (IVRS) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	41
Abbildung 4G-2: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Metastasen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30	42
Abbildung 4G-3: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Chemotherapie (IVRS) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30	42
Abbildung 4G-4: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Alter für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30	43
Abbildung 4G-5: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Metastasen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie des EORTC QLQ-BR23....	43
Abbildung 4G-6: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Metastasen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23	44
Abbildung 4G-7: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Metastasen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23	44
Abbildung 4G-8: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Alter für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (7 Punkte)	45
Abbildung 4G-9: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Region für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (7 Punkte)	45
Abbildung 4G-10: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Alter für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (10 Punkte)	46
Abbildung 4G-11: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Region für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (10 Punkte)	46
Abbildung 4G-12: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Krankheitsfreies Intervall für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (10 Punkte).....	47
Abbildung 4G-13: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Metastasen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30	47
Abbildung 4G-14: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Metastasen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23	48
Abbildung 4G-15: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Chemotherapie (IVRS) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-BR23	48

Abbildung 4G-16: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach ECOG-Leistungsstatus für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt.....	49
Abbildung 4G-17: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Krankheitsfreies Intervall für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.....	49
Abbildung 4G-18: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (11. Dezember 2019).....	99
Abbildung 4G-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (11. Dezember 2019)	101
Abbildung 4G-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (11. Dezember 2019).....	102
Abbildung 4G-21: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 (11. Dezember 2019).....	105
Abbildung 4G-22: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (11. Dezember 2019).....	106
Abbildung 4G-23: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (11. Dezember 2019).....	107
Abbildung 4G-24: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (11. Dezember 2019).....	108
Abbildung 4G-25: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (11. Dezember 2019).....	109
Abbildung 4G-26: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (11. Dezember 2019).....	110
Abbildung 4G-27: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (11. Dezember 2019).....	111
Abbildung 4G-28: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (11. Dezember 2019)	112
Abbildung 4G-29: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie des EORTC QLQ-BR23 (11. Dezember 2019)	113
Abbildung 4G-30: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 (11. Dezember 2019).....	114
Abbildung 4G-31: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23 (11. Dezember 2019).....	115

Abbildung 4G-32: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23 (11. Dezember 2019).....	116
Abbildung 4G-33: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (7 Punkte) (11. Dezember 2019).....	117
Abbildung 4G-34: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (10 Punkte) (11. Dezember 2019).....	118
Abbildung 4G-35: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	121
Abbildung 4G-36: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	124
Abbildung 4G-37: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	127
Abbildung 4G-38: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	129
Abbildung 4G-39: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	132
Abbildung 4G-40: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	135
Abbildung 4G-41: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	138
Abbildung 4G-42: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	141
Abbildung 4G-43: 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 (11. Dezember 2019).....	143
Abbildung 4G-44: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Symptome im Brustbereich zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	146
Abbildung 4G-45: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Symptome im Armbereich zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	149

Abbildung 4G-46: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Belastung durch Haarausfall zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	152
Abbildung 4G-47: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)	154
Abbildung 4G-48: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (11. Dezember 2019).....	156
Abbildung 4G-49: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (11. Dezember 2019).....	159
Abbildung 4G-50: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (11. Dezember 2019).....	160
Abbildung 4G-51: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (11. Dezember 2019).....	161
Abbildung 4G-52: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (11. Dezember 2019).....	162
Abbildung 4G-53: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (11. Dezember 2019).....	163
Abbildung 4G-54: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (11. Dezember 2019).....	164
Abbildung 4G-55: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23 (11. Dezember 2019).....	165
Abbildung 4G-56: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-BR23 (11. Dezember 2019).....	166
Abbildung 4G-57: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Sexueller Genuss des EORTC QLQ-BR23 (11. Dezember 2019).....	167
Abbildung 4G-58: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-BR23 (11. Dezember 2019).....	168
Abbildung 4G-59: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	171

Abbildung 4G-60: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	173
Abbildung 4G-61: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	176
Abbildung 4G-62: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	179
Abbildung 4G-63: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	182
Abbildung 4G-64: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019).....	185
Abbildung 4G-65: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperbild zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)	188
Abbildung 4G-66: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexuelle Aktivität zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)	191
Abbildung 4G-67: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexueller Genuss zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)	194
Abbildung 4G-68: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Zukunftsperspektive zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)	196
Abbildung 4G-69: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (11. Dezember 2019).....	198
Abbildung 4G-70: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (11. Dezember 2019).....	199
Abbildung 4G-71: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTAC-Grad 3-5) (11. Dezember 2019).....	200
Abbildung 4G-72: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (11. Dezember 2019).....	201
Abbildung 4G-73: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (11. Dezember 2019).....	205
Abbildung 4G-74: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (11. Dezember 2019).....	206

Abbildung 4G-75: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Diarrhö für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (11. Dezember 2019).....	207
Abbildung 4G-76: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dysgeusie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (11. Dezember 2019).....	208
Abbildung 4G-77: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Periphere Neuropathie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (11. Dezember 2019).....	209
Abbildung 4G-78: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Gastrointestinale Erkrankungen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (11. Dezember 2019).....	210
Abbildung 4G-79: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (11. Dezember 2019).....	213
Abbildung 4G-80: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) (11. Dezember 2019).....	214
Abbildung 4G-81: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (15 Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	216
Abbildung 4G-82: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	218
Abbildung 4G-83: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	219
Abbildung 4G-84: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	223
Abbildung 4G-85: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	224
Abbildung 4G-86: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	225
Abbildung 4G-87: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	226
Abbildung 4G-88: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	227
Abbildung 4G-89: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	228
Abbildung 4G-90: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	229

Abbildung 4G-91: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	230
Abbildung 4G-92: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	231
Abbildung 4G-93: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	232
Abbildung 4G-94: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	233
Abbildung 4G-95: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	234
Abbildung 4G-96: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (7 Punkte) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	235
Abbildung 4G-97: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (10 Punkte) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	236
Abbildung 4G-98: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	239
Abbildung 4G-99: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	242
Abbildung 4G-100: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	245
Abbildung 4G-101: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	248
Abbildung 4G-102: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	251
Abbildung 4G-103: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des	

EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	254
Abbildung 4G-104: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	257
Abbildung 4G-105: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	260
Abbildung 4G-106: 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 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	263
Abbildung 4G-107: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Symptome im Brustbereich zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	266
Abbildung 4G-108: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Symptome im Armbereich zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	269
Abbildung 4G-109: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Belastung durch Haarausfall zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	272
Abbildung 4G-110: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	275
Abbildung 4G-111: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	277
Abbildung 4G-112: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	280
Abbildung 4G-113: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	281
Abbildung 4G-114: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	282
Abbildung 4G-115: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	283

Abbildung 4G-116: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	284
Abbildung 4G-117: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	285
Abbildung 4G-118: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23(15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	286
Abbildung 4G-119: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	287
Abbildung 4G-120: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Sexueller Genuss des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	288
Abbildung 4G-121: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-BR23(15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	289
Abbildung 4G-122: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	292
Abbildung 4G-123: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	295
Abbildung 4G-124: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	298
Abbildung 4G-125: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	301
Abbildung 4G-126: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	304
Abbildung 4G-127: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	307
Abbildung 4G-128: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperbild zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	310
Abbildung 4G-129: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexuelle Aktivität zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	313

Abbildung 4G-130: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexueller Genuss zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	316
Abbildung 4G-131: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Zukunftsperspektive zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021).....	319
Abbildung 4G-132: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	321
Abbildung 4G-133: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	322
Abbildung 4G-134: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTAC-Grad 3-5) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	323
Abbildung 4G-135: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	324
Abbildung 4G-136: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Herzerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	329
Abbildung 4G-137: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Palpitationen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	330
Abbildung 4G-138: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	331
Abbildung 4G-139: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperthyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	332
Abbildung 4G-140: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	333
Abbildung 4G-141: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Diarrhö für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	334
Abbildung 4G-142: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dysgeusie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	335
Abbildung 4G-143: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Thrombozytopenie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	338

Abbildung 4G-144: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	341
Abbildung 4G-145: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	342
Abbildung 4G-146: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Ethnie für den Endpunkt Gesamtüberleben (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	357
Abbildung 4G-147: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Krankheitsfreies Intervall für den Endpunkt Gesamtüberleben (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	357
Abbildung 4G-148: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Viszerale Erkrankung für den Endpunkt Gesamtüberleben (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	358
Abbildung 4G-149: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Chemotherapie (IVRS) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	359
Abbildung 4G-150: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Metastasen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	360
Abbildung 4G-151: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Chemotherapie (IVRS) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	361
Abbildung 4G-152: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Metastasen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	361
Abbildung 4G-153: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (IVRS) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	362
Abbildung 4G-154: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Chemotherapie (IVRS) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	363
Abbildung 4G-155: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Chemotherapie (IVRS) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	364

Abbildung 4G-156: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Chemotherapie (IVRS) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	365
Abbildung 4G-157: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Chemotherapie (IVRS) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	365
Abbildung 4G-158: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Region für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021).....	366
Abbildung 4G-159: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Metastasen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021).....	367
Abbildung 4G-160: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Metastasen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	368
Abbildung 4G-161: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Metastasen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	369
Abbildung 4G-162: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Krankheitsfreies Intervall den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	370
Abbildung 4G-163: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Metastasen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	371
Abbildung 4G-164: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Region für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	372
Abbildung 4G-165: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Metastasen für die SOC Herzerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	373
Abbildung 4G-166: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Chemotherapie (IVRS) für den PT Diarrhö für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10	374

Anhang 4-G1: Patientenfluss der nutzenbewertungsrelevanten Population

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.2.1 der Patientenfluss der nutzenbewertungsrelevanten Population (PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung) bezogen auf den finalen Datenschnitt (15. Juni 2021) dargestellt.

Tabelle 4G-1: Patientenfluss der nutzenbewertungsrelevanten Population

	Pembrolizumab + Chemotherapie		Placebo + Chemotherapie	
	n	(%)	n	(%)
Patienten in der Population	96		47	
Status der Studie				
Abgebrochen	66	(68,8)	39	(83,0)
Todesfall	59	(61,5)	38	(80,9)
Rücknahme der Einverständniserklärung	7	(7,3)	1	(2,1)
Status nicht berichtet	30	(31,3)	8	(17,0)
Status der Studienmedikation				
Begonnen	95		47	
Vollständig	10	(10,5)	2	(4,3)
Abgebrochen	83	(87,4)	43	(91,5)
Unerwünschtes Ereignis	10	(10,5)	2	(4,3)
Klinische Progression	6	(6,3)	4	(8,5)
Komplettes Ansprechen	1	(1,1)	1	(2,1)
Entscheidung des Prüfarztes	6	(6,3)	0	(0,0)
Krankheitsprogression	53	(55,8)	36	(76,6)
Rücknahme der Einverständniserklärung	7	(7,4)	0	(0,0)
Status nicht berichtet	2	(2,1)	2	(4,3)
Datenschnitt: 15. Juni 2021				
Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel				
Intention-To-Treat Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung				
Klinische Progression und Krankheitsprogression beruhen auf der Beurteilung des Prüfers und können von den Daten der Primäranalyse abweichen..				
Krankheitsprogression bezieht sich auf die Progression der Erkrankung nach RECIST1.1 und beinhaltet nicht klinische Progression.				
Unterbrechung der Studienmedikation bezieht sich auf den Abbruch aller Studienmedikamente.				
Status nicht berichtet: Patienten ohne vollständigen Erhebungsfragebogen zum Medikationsabbruch oder ohne vollständigen Erhebungsfragebogen zur Disposition.				
CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors				

Anhang 4-G2: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, des EORTC QLQ-BR23 und des EQ-5D VAS

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 bzw. Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-BR23 und die Rücklaufquoten des EQ-5D VAS dargestellt.

Alle Ergebnisse beziehen sich auf den finalen Datenschnitt (15. Juni 2021).

Anhang 4-G2.1: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4G-2: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30

Studie: KEYNOTE 355		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	Placebo + Chemotherapie ^b
Visite	EORTC QLQ-C30	N ^c = 94 n (%)	N ^c = 45 n (%)
Baseline	Erwartete Vollständigkeit ^d	94 (100,0)	45 (100,0)
	Vollständig	88 (93,6)	44 (97,8)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	88 (93,6)	44 (97,8)
	Nicht abgeschlossen	6 (6,4)	1 (2,2)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	2 (2,1)	0 (0,0)
	Trotz Visite keine Angabe	4 (4,3)	1 (2,2)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 3	Erwartete Vollständigkeit ^d	92 (97,9)	44 (97,8)
	Vollständig	86 (91,5)	38 (84,4)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	86 (93,5)	38 (86,4)
	Nicht abgeschlossen	6 (6,4)	6 (13,3)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	3 (3,2)	3 (6,7)
	Andere	2 (2,1)	0 (0,0)
	Unvollständig aufgrund Erkrankung während der Studie	0 (0,0)	1 (2,2)
	Trotz Visite keine Angabe	1 (1,1)	2 (4,4)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	2 (2,1)	1 (2,2)
	Keine geplante Visite	1 (1,1)	1 (2,2)
	Patient verstorben	1 (1,1)	0 (0,0)
Woche 6	Erwartete Vollständigkeit ^d	91 (96,8)	44 (97,8)
	Vollständig	85 (90,4)	39 (86,7)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	85 (93,4)	39 (88,6)
	Nicht abgeschlossen	6 (6,4)	5 (11,1)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	3 (3,2)	3 (6,7)
	Andere	2 (2,1)	1 (2,2)
	Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	0 (0,0)	1 (2,2)
	Trotz Visite keine Angabe	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	3 (3,2)	1 (2,2)
	Keine geplante Visite	1 (1,1)	0 (0,0)
	Patient verstorben	2 (2,1)	1 (2,2)
Woche 15	Erwartete Vollständigkeit ^d	86 (91,5)	41 (91,1)
	Vollständig	77 (81,9)	34 (75,6)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	77 (89,5)	34 (82,9)
	Nicht abgeschlossen	9 (9,6)	7 (15,6)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	3 (3,2)	1 (2,2)
	Andere	3 (3,2)	2 (4,4)
	Unvollständig aufgrund Erkrankung während der Studie	0 (0,0)	2 (4,4)
	Patient im Krankenhaus oder Hospiz	1 (1,1)	0 (0,0)
	Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	1 (1,1)	0 (0,0)
	Trotz Visite keine Angabe	1 (1,1)	2 (4,4)

Studie: KEYNOTE 355		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	Placebo + Chemotherapie ^b
Visite	EORTC QLQ-C30	N ^c = 94 n (%)	N ^c = 45 n (%)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	8 (8,5)	4 (8,9)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	0 (0,0)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	1 (1,1)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	3 (3,2)	1 (2,2)
	Patient verstorben	3 (3,2)	1 (2,2)
Woche 24	Erwartete Vollständigkeit ^d	65 (69,1)	26 (57,8)
	Vollständig	58 (61,7)	23 (51,1)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	58 (89,2)	23 (88,5)
	Nicht abgeschlossen	7 (7,4)	3 (6,7)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	1 (1,1)	1 (2,2)
	Andere	2 (2,1)	0 (0,0)
	Patient im Krankenhaus oder Hospiz	1 (1,1)	0 (0,0)
	Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	1 (1,1)	2 (4,4)
	Unvollständig aufgrund physischer Verfassung	1 (1,1)	0 (0,0)
	Trotz Visite keine Angabe	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	29 (30,9)	19 (42,2)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	0 (0,0)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	0 (0,0)	3 (6,7)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	15 (16,0)	11 (24,4)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	2 (2,1)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	8 (8,5)	3 (6,7)
	Patient verstorben	4 (4,3)	1 (2,2)
Woche 33	Erwartete Vollständigkeit ^d	51 (54,3)	17 (37,8)
	Vollständig	46 (48,9)	15 (33,3)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	46 (90,2)	15 (88,2)
	Nicht abgeschlossen	5 (5,3)	2 (4,4)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	4 (4,3)	0 (0,0)
	Andere	0 (0,0)	1 (2,2)
	Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	1 (1,1)	0 (0,0)
	Trotz Visite keine Angabe	0 (0,0)	1 (2,2)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	43 (45,7)	28 (62,2)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	4 (4,3)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	1 (1,1)	3 (6,7)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	1 (1,1)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	23 (24,5)	22 (48,9)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	2 (2,1)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	7 (7,4)	0 (0,0)
	Patient verstorben	4 (4,3)	1 (2,2)
Woche 42	Erwartete Vollständigkeit ^d	52 (55,3)	13 (28,9)
	Vollständig	45 (47,9)	13 (28,9)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	45 (86,5)	13 (100,0)
	Nicht abgeschlossen	7 (7,4)	0 (0,0)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	4 (4,3)	0 (0,0)
	Andere	2 (2,1)	0 (0,0)
	Trotz Visite keine Angabe	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	42 (44,7)	32 (71,1)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	4 (4,3)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	1 (1,1)	3 (6,7)

Studie: KEYNOTE 355		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	Placebo + Chemotherapie ^b
Visite	EORTC QLQ-C30	N ^c = 94 n (%)	N ^c = 45 n (%)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	1 (1,1)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	26 (27,7)	26 (57,8)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	5 (5,3)	0 (0,0)
	Patient verstorben	4 (4,3)	1 (2,2)
Woche 51	Erwartete Vollständigkeit ^d	40 (42,6)	10 (22,2)
	Vollständig	35 (37,2)	10 (22,2)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	35 (87,5)	10 (100,0)
	Nicht abgeschlossen	5 (5,3)	0 (0,0)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	3 (3,2)	0 (0,0)
	Andere	1 (1,1)	0 (0,0)
	Trotz Visite keine Angabe	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	54 (57,4)	35 (77,8)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	5 (5,3)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	1 (1,1)	3 (6,7)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	1 (1,1)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	36 (38,3)	29 (64,4)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	5 (5,3)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	1 (1,1)	0 (0,0)
	Patient verstorben	4 (4,3)	1 (2,2)
Woche 63	Erwartete Vollständigkeit ^d	32 (34,0)	9 (20,0)
	Vollständig	28 (29,8)	9 (20,0)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	28 (87,5)	9 (100,0)
	Nicht abgeschlossen	4 (4,3)	0 (0,0)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	1 (1,1)	0 (0,0)
	Andere	2 (2,1)	0 (0,0)
	Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	62 (66,0)	36 (80,0)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	5 (5,3)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	1 (1,1)	3 (6,7)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	1 (1,1)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	42 (44,7)	29 (64,4)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	5 (5,3)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	3 (3,2)	1 (2,2)
	Patient verstorben	4 (4,3)	1 (2,2)
Woche 75	Erwartete Vollständigkeit ^d	22 (23,4)	7 (15,6)
	Vollständig	21 (22,3)	7 (15,6)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	21 (95,5)	7 (100,0)
	Nicht abgeschlossen	1 (1,1)	0 (0,0)
	Trotz Visite keine Angabe	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	72 (76,6)	38 (84,4)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	5 (5,3)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	3 (3,2)	3 (6,7)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	3 (3,2)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	48 (51,1)	32 (71,1)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	7 (7,4)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 355		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	Placebo + Chemotherapie ^b
Visite	EORTC QLQ-C30	N ^c = 94 n (%)	N ^c = 45 n (%)
	Keine geplante Visite	1 (1,1)	0 (0,0)
	Patient verstorben	4 (4,3)	1 (2,2)
Woche 87	Erwartete Vollständigkeit ^d	17 (18,1)	6 (13,3)
	Vollständig	14 (14,9)	6 (13,3)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	14 (82,4)	6 (100,0)
	Nicht abgeschlossen	3 (3,2)	0 (0,0)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	1 (1,1)	0 (0,0)
	Andere	1 (1,1)	0 (0,0)
	Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	77 (81,9)	39 (86,7)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	8 (8,5)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	3 (3,2)	3 (6,7)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	5 (5,3)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	48 (51,1)	33 (73,3)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	7 (7,4)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	1 (1,1)	0 (0,0)
	Patient verstorben	4 (4,3)	1 (2,2)
Woche 99	Erwartete Vollständigkeit ^d	14 (14,9)	4 (8,9)
	Vollständig	13 (13,8)	4 (8,9)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	13 (92,9)	4 (100,0)
	Nicht abgeschlossen	1 (1,1)	0 (0,0)
	Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	80 (85,1)	41 (91,1)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	8 (8,5)	2 (4,4)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	3 (3,2)	3 (6,7)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	5 (5,3)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	51 (54,3)	34 (75,6)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	7 (7,4)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	1 (1,1)	0 (0,0)
	Patient verstorben	4 (4,3)	1 (2,2)
Woche 111	Erwartete Vollständigkeit ^d	12 (12,8)	4 (8,9)
	Vollständig	11 (11,7)	4 (8,9)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	11 (91,7)	4 (100,0)
	Nicht abgeschlossen	1 (1,1)	0 (0,0)
	Andere	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	82 (87,2)	41 (91,1)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	8 (8,5)	2 (4,4)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	3 (3,2)	3 (6,7)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	6 (6,4)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	51 (54,3)	34 (75,6)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	7 (7,4)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	1 (1,1)	0 (0,0)
	Patient verstorben	5 (5,3)	1 (2,2)
Woche 123	Erwartete Vollständigkeit ^d	3 (3,2)	2 (4,4)
	Vollständig	3 (3,2)	1 (2,2)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	3 (100,0)	1 (50,0)

Studie: KEYNOTE 355		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	Placebo + Chemotherapie ^b
Visite	EORTC QLQ-C30	N ^c = 94 n (%)	N ^c = 45 n (%)
	Nicht abgeschlossen	0 (0,0)	1 (2,2)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	0 (0,0)	1 (2,2)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	91 (96,8)	43 (95,6)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	8 (8,5)	2 (4,4)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	4 (4,3)	3 (6,7)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	6 (6,4)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	51 (54,3)	34 (75,6)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	7 (7,4)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	9 (9,6)	2 (4,4)
	Patient verstorben	5 (5,3)	1 (2,2)
Woche 135	Erwartete Vollständigkeit ^d	2 (2,1)	2 (4,4)
	Vollständig	1 (1,1)	2 (4,4)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	1 (50,0)	2 (100,0)
	Nicht abgeschlossen	1 (1,1)	0 (0,0)
	Trotz Visite keine Angabe	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	92 (97,9)	43 (95,6)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	8 (8,5)	2 (4,4)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	4 (4,3)	2 (4,4)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	6 (6,4)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	51 (54,3)	34 (75,6)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	7 (7,4)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	10 (10,6)	2 (4,4)
	Patient verstorben	5 (5,3)	2 (4,4)

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: Zu erwartende Rückläufe beinhalten alle Patienten, welche keine fehlenden Werte aufgrund des Studiendesigns aufweisen.
e: Die Compliance Rate ist definiert als das Verhältnis zwischen den Patienten, die den Fragebogen beantwortet haben und denjenigen, von denen eine Antwort erwartet werden konnte. Fehlende Werte aufgrund des Studiendesigns wurden nicht berücksichtigt. Alle weiteren Kategorien sind definiert als der Anteil an Patienten in der Analysis-Population (N)
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Anhang 4-G2.2: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-BR23

Tabelle 4G-3: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-BR23

Studie: KEYNOTE 355 ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	Placebo + Chemotherapie ^b
Visite	EORTC QLQ-BR23	N ^c = 94 n (%)	N ^c = 45 n (%)
Baseline	Erwartete Vollständigkeit ^d	94 (100,0)	45 (100,0)
	Vollständig	88 (93,6)	44 (97,8)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	88 (93,6)	44 (97,8)
	Nicht abgeschlossen	6 (6,4)	1 (2,2)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	2 (2,1)	0 (0,0)
	Trotz Visite keine Angabe	4 (4,3)	1 (2,2)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 3	Erwartete Vollständigkeit ^d	92 (97,9)	44 (97,8)

Studie: KEYNOTE 355 ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	Placebo + Chemotherapie ^b
Visite	EORTC QLQ-BR23	N ^c = 94 n (%)	N ^c = 45 n (%)
	Vollständig	85 (90,4)	38 (84,4)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	85 (92,4)	38 (86,4)
	Nicht abgeschlossen	7 (7,4)	6 (13,3)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	3 (3,2)	3 (6,7)
	Andere	3 (3,2)	0 (0,0)
	Unvollständig aufgrund Erkrankung während der Studie	0 (0,0)	1 (2,2)
	Trotz Visite keine Angabe	1 (1,1)	2 (4,4)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	2 (2,1)	1 (2,2)
	Keine geplante Visite	1 (1,1)	1 (2,2)
	Patient verstorben	1 (1,1)	0 (0,0)
Woche 6	Erwartete Vollständigkeit ^d	91 (96,8)	44 (97,8)
	Vollständig	85 (90,4)	39 (86,7)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	85 (93,4)	39 (88,6)
	Nicht abgeschlossen	6 (6,4)	5 (11,1)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	3 (3,2)	3 (6,7)
	Andere	2 (2,1)	1 (2,2)
	Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	0 (0,0)	1 (2,2)
	Trotz Visite keine Angabe	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	3 (3,2)	1 (2,2)
	Keine geplante Visite	1 (1,1)	0 (0,0)
	Patient verstorben	2 (2,1)	1 (2,2)
Woche 15	Erwartete Vollständigkeit ^d	86 (91,5)	41 (91,1)
	Vollständig	77 (81,9)	34 (75,6)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	77 (89,5)	34 (82,9)
	Nicht abgeschlossen	9 (9,6)	7 (15,6)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	3 (3,2)	1 (2,2)
	Andere	3 (3,2)	2 (4,4)
	Unvollständig aufgrund Erkrankung während der Studie	0 (0,0)	2 (4,4)
	Patient im Krankenhaus oder Hospiz	1 (1,1)	0 (0,0)
	Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	1 (1,1)	0 (0,0)
	Trotz Visite keine Angabe	1 (1,1)	2 (4,4)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	8 (8,5)	4 (8,9)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	0 (0,0)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	1 (1,1)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	3 (3,2)	1 (2,2)
	Patient verstorben	3 (3,2)	1 (2,2)
Woche 24	Erwartete Vollständigkeit ^d	65 (69,1)	26 (57,8)
	Vollständig	58 (61,7)	23 (51,1)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	58 (89,2)	23 (88,5)
	Nicht abgeschlossen	7 (7,4)	3 (6,7)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	1 (1,1)	1 (2,2)
	Andere	2 (2,1)	0 (0,0)
	Patient im Krankenhaus oder Hospiz	1 (1,1)	0 (0,0)
	Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	1 (1,1)	2 (4,4)
	Unvollständig aufgrund physischer Verfassung	1 (1,1)	0 (0,0)
	Trotz Visite keine Angabe	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	29 (30,9)	19 (42,2)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	0 (0,0)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	0 (0,0)	3 (6,7)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß	15 (16,0)	11 (24,4)

Studie: KEYNOTE 355 ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	Placebo + Chemotherapie ^b
Visite	EORTC QLQ-BR23	N ^c = 94 n (%)	N ^c = 45 n (%)
	Studienprotokoll		
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	2 (2,1)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	8 (8,5)	3 (6,7)
	Patient verstorben	4 (4,3)	1 (2,2)
Woche 33	Erwartete Vollständigkeit ^d	51 (54,3)	17 (37,8)
	Vollständig	46 (48,9)	15 (33,3)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	46 (90,2)	15 (88,2)
	Nicht abgeschlossen	5 (5,3)	2 (4,4)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	4 (4,3)	0 (0,0)
	Andere	0 (0,0)	1 (2,2)
	Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	1 (1,1)	0 (0,0)
	Trotz Visite keine Angabe	0 (0,0)	1 (2,2)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	43 (45,7)	28 (62,2)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	4 (4,3)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	1 (1,1)	3 (6,7)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	1 (1,1)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	23 (24,5)	22 (48,9)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	2 (2,1)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	7 (7,4)	0 (0,0)
	Patient verstorben	4 (4,3)	1 (2,2)
Woche 42	Erwartete Vollständigkeit ^d	52 (55,3)	13 (28,9)
	Vollständig	45 (47,9)	13 (28,9)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	45 (86,5)	13 (100,0)
	Nicht abgeschlossen	7 (7,4)	0 (0,0)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	4 (4,3)	0 (0,0)
	Andere	2 (2,1)	0 (0,0)
	Trotz Visite keine Angabe	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	42 (44,7)	32 (71,1)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	4 (4,3)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	1 (1,1)	3 (6,7)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	1 (1,1)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	26 (27,7)	26 (57,8)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	5 (5,3)	0 (0,0)
	Patient verstorben	4 (4,3)	1 (2,2)
Woche 51	Erwartete Vollständigkeit ^d	40 (42,6)	10 (22,2)
	Vollständig	35 (37,2)	10 (22,2)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	35 (87,5)	10 (100,0)
	Nicht abgeschlossen	5 (5,3)	0 (0,0)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	3 (3,2)	0 (0,0)
	Andere	1 (1,1)	0 (0,0)
	Trotz Visite keine Angabe	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	54 (57,4)	35 (77,8)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	5 (5,3)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	1 (1,1)	3 (6,7)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	1 (1,1)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	36 (38,3)	29 (64,4)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	5 (5,3)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 355 ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	Placebo + Chemotherapie ^b
Visite	EORTC QLQ-BR23	N ^c = 94 n (%)	N ^c = 45 n (%)
	Keine geplante Visite	1 (1,1)	0 (0,0)
	Patient verstorben	4 (4,3)	1 (2,2)
Woche 63	Erwartete Vollständigkeit ^d	32 (34,0)	9 (20,0)
	Vollständig	28 (29,8)	9 (20,0)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	28 (87,5)	9 (100,0)
	Nicht abgeschlossen	4 (4,3)	0 (0,0)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	1 (1,1)	0 (0,0)
	Andere	2 (2,1)	0 (0,0)
	Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	62 (66,0)	36 (80,0)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	5 (5,3)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	1 (1,1)	3 (6,7)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	1 (1,1)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	42 (44,7)	29 (64,4)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	5 (5,3)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	3 (3,2)	1 (2,2)
	Patient verstorben	4 (4,3)	1 (2,2)
Woche 75	Erwartete Vollständigkeit ^d	22 (23,4)	7 (15,6)
	Vollständig	21 (22,3)	7 (15,6)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	21 (95,5)	7 (100,0)
	Nicht abgeschlossen	1 (1,1)	0 (0,0)
	Trotz Visite keine Angabe	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	72 (76,6)	38 (84,4)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	5 (5,3)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	3 (3,2)	3 (6,7)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	3 (3,2)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	48 (51,1)	32 (71,1)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	7 (7,4)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	1 (1,1)	0 (0,0)
	Patient verstorben	4 (4,3)	1 (2,2)
Woche 87	Erwartete Vollständigkeit ^d	17 (18,1)	6 (13,3)
	Vollständig	14 (14,9)	6 (13,3)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	14 (82,4)	6 (100,0)
	Nicht abgeschlossen	3 (3,2)	0 (0,0)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	1 (1,1)	0 (0,0)
	Andere	1 (1,1)	0 (0,0)
	Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	77 (81,9)	39 (86,7)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	8 (8,5)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	3 (3,2)	3 (6,7)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	5 (5,3)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	48 (51,1)	33 (73,3)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	7 (7,4)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	1 (1,1)	0 (0,0)
	Patient verstorben	4 (4,3)	1 (2,2)
Woche 99	Erwartete Vollständigkeit ^d	14 (14,9)	4 (8,9)

Studie: KEYNOTE 355 ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	Placebo + Chemotherapie ^b
Visite	EORTC QLQ-BR23	N ^c = 94 n (%)	N ^c = 45 n (%)
	Vollständig	13 (13,8)	4 (8,9)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	13 (92,9)	4 (100,0)
	Nicht abgeschlossen	1 (1,1)	0 (0,0)
	Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	80 (85,1)	41 (91,1)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	8 (8,5)	2 (4,4)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	3 (3,2)	3 (6,7)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	5 (5,3)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	51 (54,3)	34 (75,6)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	7 (7,4)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	1 (1,1)	0 (0,0)
	Patient verstorben	4 (4,3)	1 (2,2)
Woche 111	Erwartete Vollständigkeit ^d	12 (12,8)	4 (8,9)
	Vollständig	11 (11,7)	4 (8,9)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	11 (91,7)	4 (100,0)
	Nicht abgeschlossen	1 (1,1)	0 (0,0)
	Andere	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	82 (87,2)	41 (91,1)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	8 (8,5)	2 (4,4)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	3 (3,2)	3 (6,7)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	6 (6,4)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	51 (54,3)	34 (75,6)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	7 (7,4)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	1 (1,1)	0 (0,0)
	Patient verstorben	5 (5,3)	1 (2,2)
Woche 123	Erwartete Vollständigkeit ^d	3 (3,2)	2 (4,4)
	Vollständig	3 (3,2)	1 (2,2)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	3 (100,0)	1 (50,0)
	Nicht abgeschlossen	0 (0,0)	1 (2,2)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	0 (0,0)	1 (2,2)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	91 (96,8)	43 (95,6)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	8 (8,5)	2 (4,4)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	4 (4,3)	3 (6,7)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	6 (6,4)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	51 (54,3)	34 (75,6)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	7 (7,4)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	9 (9,6)	2 (4,4)
	Patient verstorben	5 (5,3)	1 (2,2)
Woche 135	Erwartete Vollständigkeit ^d	2 (2,1)	2 (4,4)
	Vollständig	1 (1,1)	2 (4,4)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	1 (50,0)	2 (100,0)
	Nicht abgeschlossen	1 (1,1)	0 (0,0)
	Trotz Visite keine Angabe	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	92 (97,9)	43 (95,6)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	8 (8,5)	2 (4,4)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	4 (4,3)	2 (4,4)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)

Studie: KEYNOTE 355 ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	Placebo + Chemotherapie ^b
Visite	EORTC QLQ-BR23	N ^c = 94 n (%)	N ^c = 45 n (%)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	6 (6,4)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	51 (54,3)	34 (75,6)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	7 (7,4)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	10 (10,6)	2 (4,4)
	Patient verstorben	5 (5,3)	2 (4,4)

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: Zu erwartende Rückläufe beinhalten alle Patienten, welche keine fehlenden Werte aufgrund des Studiendesigns aufweisen.
e: Die Compliance Rate ist definiert als das Verhältnis zwischen den Patienten, die den Fragebogen beantwortet haben und denjenigen, von denen eine Antwort erwartet werden konnte. Fehlende Werte aufgrund des Studiendesigns wurden nicht berücksichtigt. Alle weiteren Kategorien sind definiert als der Anteil an Patienten in der Analysis-Population (N)
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Anhang 4-G2.3: Rücklaufquoten des EQ-5D VAS

Tabelle 4G-4: Gründe für das Fehlen von Werten in der EQ-5D VAS

Studie: KEYNOTE 355 ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	Placebo + Chemotherapie ^b
Visite	EQ-5D	N ^c = 94 n (%)	N ^c = 45 n (%)
Baseline	Erwartete Vollständigkeit ^d	94 (100,0)	45 (100,0)
	Vollständig	89 (94,7)	44 (97,8)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	89 (94,7)	44 (97,8)
	Nicht abgeschlossen	5 (5,3)	1 (2,2)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	1 (1,1)	0 (0,0)
	Trotz Visite keine Angabe	4 (4,3)	1 (2,2)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 3	Erwartete Vollständigkeit ^d	92 (97,9)	44 (97,8)
	Vollständig	86 (91,5)	38 (84,4)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	86 (93,5)	38 (86,4)
	Nicht abgeschlossen	6 (6,4)	6 (13,3)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	3 (3,2)	3 (6,7)
	Andere	2 (2,1)	0 (0,0)
	Unvollständig aufgrund Erkrankung während der Studie	0 (0,0)	1 (2,2)
	Trotz Visite keine Angabe	1 (1,1)	2 (4,4)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	2 (2,1)	1 (2,2)
	Keine geplante Visite	1 (1,1)	1 (2,2)
Woche 6	Erwartete Vollständigkeit ^d	91 (96,8)	44 (97,8)
	Vollständig	85 (90,4)	39 (86,7)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	85 (93,4)	39 (88,6)
	Nicht abgeschlossen	6 (6,4)	5 (11,1)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	3 (3,2)	3 (6,7)
	Andere	2 (2,1)	1 (2,2)
	Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	0 (0,0)	1 (2,2)
	Trotz Visite keine Angabe	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	3 (3,2)	1 (2,2)
	Keine geplante Visite	1 (1,1)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 355 ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	Placebo + Chemotherapie ^b
Visite	EQ-5D	N ^c = 94 n (%)	N ^c = 45 n (%)
	Patient verstorben	2 (2,1)	1 (2,2)
Woche 15	Erwartete Vollständigkeit ^d	86 (91,5)	41 (91,1)
	Vollständig	77 (81,9)	34 (75,6)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	77 (89,5)	34 (82,9)
	Nicht abgeschlossen	9 (9,6)	7 (15,6)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	3 (3,2)	1 (2,2)
	Andere	3 (3,2)	2 (4,4)
	Unvollständig aufgrund Erkrankung während der Studie	0 (0,0)	2 (4,4)
	Patient im Krankenhaus oder Hospiz	1 (1,1)	0 (0,0)
	Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	1 (1,1)	0 (0,0)
	Trotz Visite keine Angabe	1 (1,1)	2 (4,4)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	8 (8,5)	4 (8,9)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	0 (0,0)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	1 (1,1)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	3 (3,2)	1 (2,2)
	Patient verstorben	3 (3,2)	1 (2,2)
Woche 24	Erwartete Vollständigkeit ^d	65 (69,1)	26 (57,8)
	Vollständig	58 (61,7)	23 (51,1)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	58 (89,2)	23 (88,5)
	Nicht abgeschlossen	7 (7,4)	3 (6,7)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	1 (1,1)	1 (2,2)
	Andere	2 (2,1)	0 (0,0)
	Patient im Krankenhaus oder Hospiz	1 (1,1)	0 (0,0)
	Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	1 (1,1)	2 (4,4)
	Unvollständig aufgrund physischer Verfassung	1 (1,1)	0 (0,0)
	Trotz Visite keine Angabe	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	29 (30,9)	19 (42,2)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	0 (0,0)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	0 (0,0)	3 (6,7)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	15 (16,0)	11 (24,4)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	2 (2,1)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	8 (8,5)	3 (6,7)
	Patient verstorben	4 (4,3)	1 (2,2)
Woche 33	Erwartete Vollständigkeit ^d	51 (54,3)	17 (37,8)
	Vollständig	46 (48,9)	15 (33,3)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	46 (90,2)	15 (88,2)
	Nicht abgeschlossen	5 (5,3)	2 (4,4)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	4 (4,3)	0 (0,0)
	Andere	0 (0,0)	1 (2,2)
	Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	1 (1,1)	0 (0,0)
	Trotz Visite keine Angabe	0 (0,0)	1 (2,2)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	43 (45,7)	28 (62,2)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	4 (4,3)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	1 (1,1)	3 (6,7)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	1 (1,1)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	23 (24,5)	22 (48,9)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	2 (2,1)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	7 (7,4)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 355 ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	Placebo + Chemotherapie ^b
Visite	EQ-5D	N ^c = 94 n (%)	N ^c = 45 n (%)
	Patient verstorben	4 (4,3)	1 (2,2)
Woche 42	Erwartete Vollständigkeit ^d	52 (55,3)	13 (28,9)
	Vollständig	46 (48,9)	13 (28,9)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	46 (88,5)	13 (100,0)
	Nicht abgeschlossen	6 (6,4)	0 (0,0)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	4 (4,3)	0 (0,0)
	Andere	1 (1,1)	0 (0,0)
	Trotz Visite keine Angabe	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	42 (44,7)	32 (71,1)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	4 (4,3)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	1 (1,1)	3 (6,7)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	1 (1,1)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	26 (27,7)	26 (57,8)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	5 (5,3)	0 (0,0)
	Patient verstorben	4 (4,3)	1 (2,2)
Woche 51	Erwartete Vollständigkeit ^d	40 (42,6)	10 (22,2)
	Vollständig	35 (37,2)	10 (22,2)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	35 (87,5)	10 (100,0)
	Nicht abgeschlossen	5 (5,3)	0 (0,0)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	3 (3,2)	0 (0,0)
	Andere	1 (1,1)	0 (0,0)
	Trotz Visite keine Angabe	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	54 (57,4)	35 (77,8)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	5 (5,3)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	1 (1,1)	3 (6,7)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	1 (1,1)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	36 (38,3)	29 (64,4)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	5 (5,3)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	1 (1,1)	0 (0,0)
	Patient verstorben	4 (4,3)	1 (2,2)
Woche 63	Erwartete Vollständigkeit ^d	32 (34,0)	9 (20,0)
	Vollständig	28 (29,8)	9 (20,0)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	28 (87,5)	9 (100,0)
	Nicht abgeschlossen	4 (4,3)	0 (0,0)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	1 (1,1)	0 (0,0)
	Andere	2 (2,1)	0 (0,0)
	Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	62 (66,0)	36 (80,0)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	5 (5,3)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	1 (1,1)	3 (6,7)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	1 (1,1)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	42 (44,7)	29 (64,4)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	5 (5,3)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	3 (3,2)	1 (2,2)
	Patient verstorben	4 (4,3)	1 (2,2)
Woche 75	Erwartete Vollständigkeit ^d	22 (23,4)	7 (15,6)

Studie: KEYNOTE 355 ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	Placebo + Chemotherapie ^b
Visite	EQ-5D	N ^c = 94 n (%)	N ^c = 45 n (%)
	Vollständig	21 (22,3)	7 (15,6)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^c	21 (95,5)	7 (100,0)
	Nicht abgeschlossen	1 (1,1)	0 (0,0)
	Trotz Visite keine Angabe	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	72 (76,6)	38 (84,4)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	5 (5,3)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	3 (3,2)	3 (6,7)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	3 (3,2)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	48 (51,1)	32 (71,1)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	7 (7,4)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	1 (1,1)	0 (0,0)
	Patient verstorben	4 (4,3)	1 (2,2)
Woche 87	Erwartete Vollständigkeit ^d	17 (18,1)	6 (13,3)
	Vollständig	14 (14,9)	6 (13,3)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^c	14 (82,4)	6 (100,0)
	Nicht abgeschlossen	3 (3,2)	0 (0,0)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	1 (1,1)	0 (0,0)
	Andere	1 (1,1)	0 (0,0)
	Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	77 (81,9)	39 (86,7)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	8 (8,5)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	3 (3,2)	3 (6,7)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	5 (5,3)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	48 (51,1)	33 (73,3)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	7 (7,4)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	1 (1,1)	0 (0,0)
	Patient verstorben	4 (4,3)	1 (2,2)
Woche 99	Erwartete Vollständigkeit ^d	14 (14,9)	4 (8,9)
	Vollständig	13 (13,8)	4 (8,9)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^c	13 (92,9)	4 (100,0)
	Nicht abgeschlossen	1 (1,1)	0 (0,0)
	Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	80 (85,1)	41 (91,1)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	8 (8,5)	2 (4,4)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	3 (3,2)	3 (6,7)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	5 (5,3)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	51 (54,3)	34 (75,6)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	7 (7,4)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	1 (1,1)	0 (0,0)
	Patient verstorben	4 (4,3)	1 (2,2)
Woche 111	Erwartete Vollständigkeit ^d	12 (12,8)	4 (8,9)
	Vollständig	11 (11,7)	4 (8,9)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^c	11 (91,7)	4 (100,0)
	Nicht abgeschlossen	1 (1,1)	0 (0,0)
	Andere	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	82 (87,2)	41 (91,1)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	8 (8,5)	2 (4,4)

Studie: KEYNOTE 355 ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	Placebo + Chemotherapie ^b
Visite	EQ-5D	N ^c = 94 n (%)	N ^c = 45 n (%)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	3 (3,2)	3 (6,7)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	6 (6,4)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	51 (54,3)	34 (75,6)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	7 (7,4)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	1 (1,1)	0 (0,0)
	Patient verstorben	5 (5,3)	1 (2,2)
Woche 123	Erwartete Vollständigkeit ^d	3 (3,2)	2 (4,4)
	Vollständig	3 (3,2)	1 (2,2)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	3 (100,0)	1 (50,0)
	Nicht abgeschlossen	0 (0,0)	1 (2,2)
	Fehler auf Seiten des Studienpersonals	0 (0,0)	1 (2,2)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	91 (96,8)	43 (95,6)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	8 (8,5)	2 (4,4)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	4 (4,3)	3 (6,7)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	6 (6,4)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	51 (54,3)	34 (75,6)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	7 (7,4)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	9 (9,6)	2 (4,4)
	Patient verstorben	5 (5,3)	1 (2,2)
Woche 135	Erwartete Vollständigkeit ^d	2 (2,1)	2 (4,4)
	Vollständig	1 (1,1)	2 (4,4)
	Compliance (% der zu erwartenden Rückläufe) ^e	1 (50,0)	2 (100,0)
	Nicht abgeschlossen	1 (1,1)	0 (0,0)
	Trotz Visite keine Angabe	1 (1,1)	0 (0,0)
	Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	92 (97,9)	43 (95,6)
	Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	8 (8,5)	2 (4,4)
	Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	4 (4,3)	2 (4,4)
	Studienabbruch aufgrund von Sonstigem	1 (1,1)	1 (2,2)
	Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes	6 (6,4)	0 (0,0)
	Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression gemäß Studienprotokoll	51 (54,3)	34 (75,6)
	Studienabbruch aufgrund von Widerruf der Studienteilnahme	7 (7,4)	0 (0,0)
	Keine geplante Visite	10 (10,6)	2 (4,4)
	Patient verstorben	5 (5,3)	2 (4,4)

a: Datenschnitt: 15. Juni 2021
b: Chemotherapie: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS $\geq$ 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung
d: Zu erwartende Rückläufe beinhalten alle Patienten, welche keine fehlenden Werte aufgrund des Studiendesigns aufweisen.
e: Die Compliance Rate ist definiert als das Verhältnis zwischen den Patienten, die den Fragebogen beantwortet haben und denjenigen, von denen eine Antwort erwartet werden konnte. Fehlende Werte aufgrund des Studiendesigns wurden nicht berücksichtigt. Alle weiteren Kategorien sind definiert als der Anteil an Patienten in der Analyse-Population (N)
CPS: Combined Positive Score; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; VAS: Visuelle Analogskala

Anhang 4-G3: Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppen mit signifikantem Interaktionstest ($p < 0,05$)

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.2.2 die Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppenanalysen, für die ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt, dargestellt.

Alle Ergebnisse beziehen sich auf den finalen Datenschnitt (15. Juni 2021).

Anhang 4-G3.1: Morbidität

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

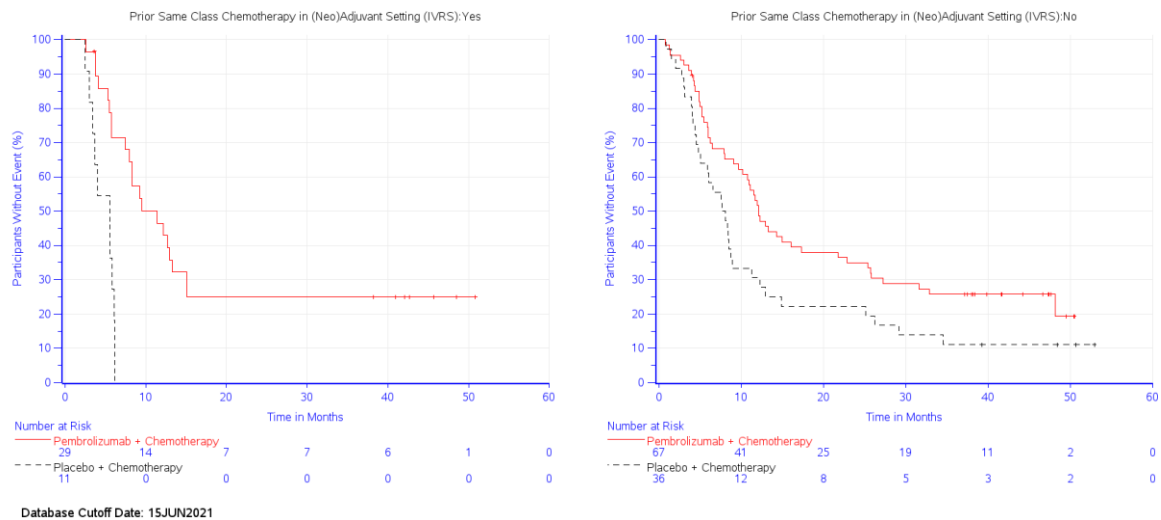


Abbildung 4G-1: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (IVRS) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Im Folgenden werden die Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppenanalysen für die Hauptanalyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung) dargestellt, für die ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt.

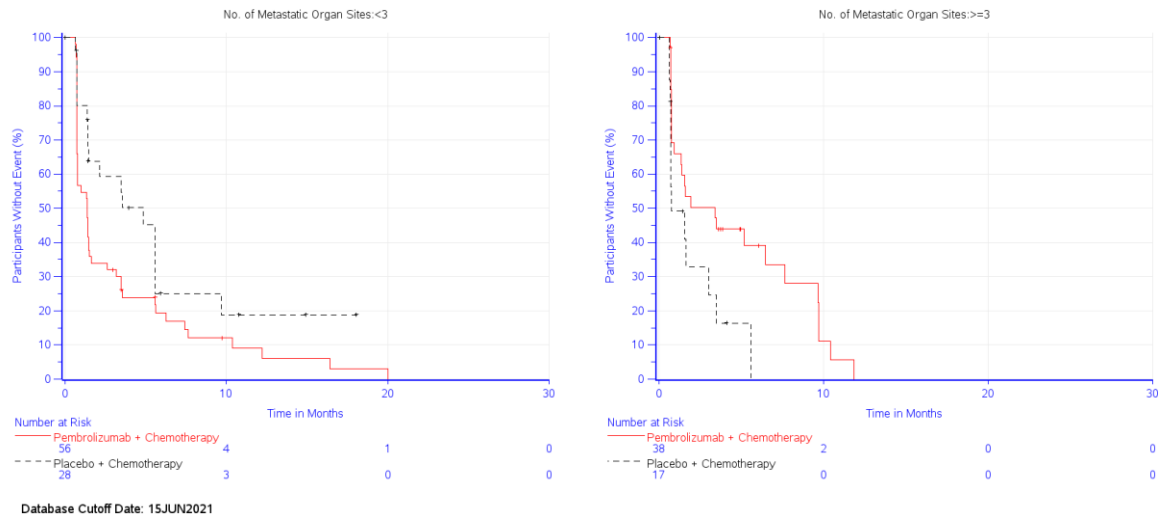
EORTC QLQ-C30*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung*

Abbildung 4G-2: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Metastasen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30

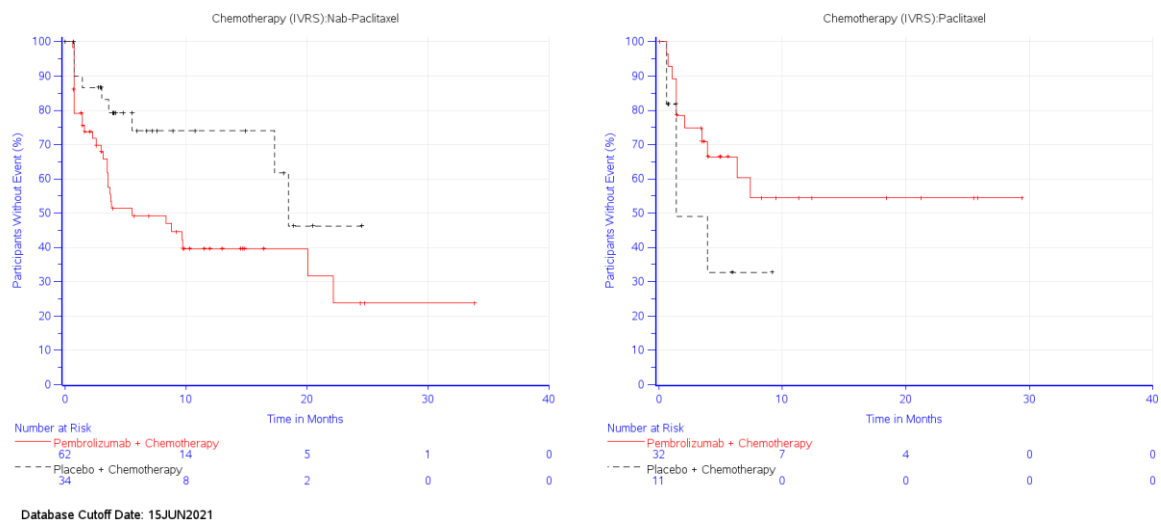
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Abbildung 4G-3: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Chemotherapie (IVRS) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30

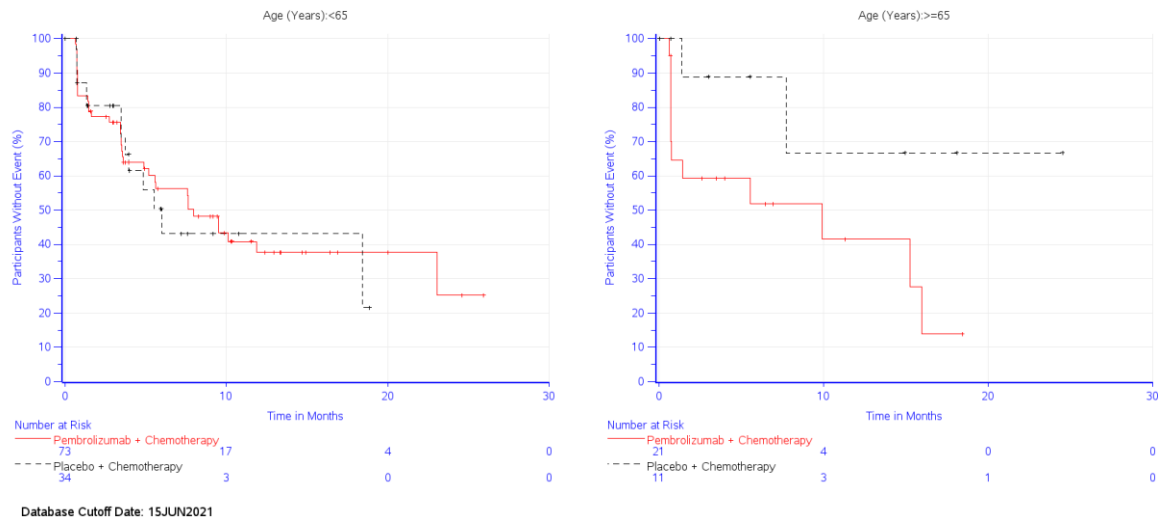
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

Abbildung 4G-4: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Alter für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30

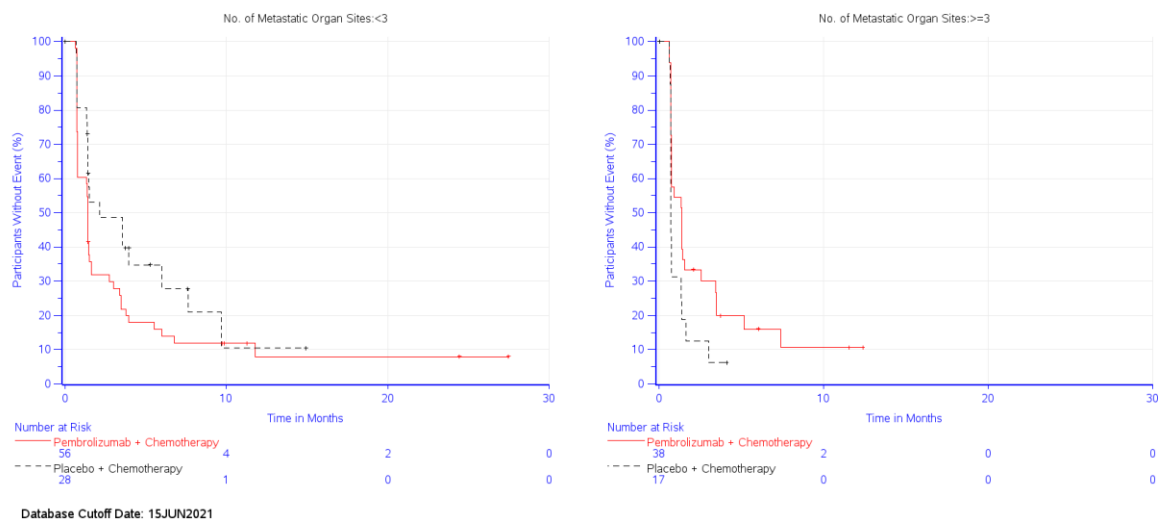
*EORTC QLQ-BR23**EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie*

Abbildung 4G-5: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Metastasen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie des EORTC QLQ-BR23

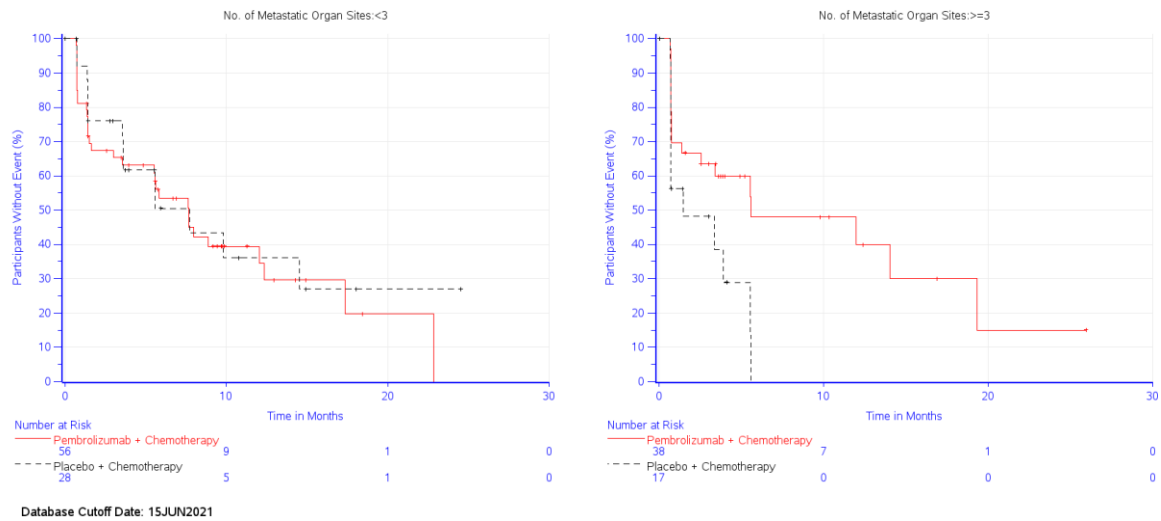
EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Symptome im Armbereich

Abbildung 4G-6: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Metastasen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23

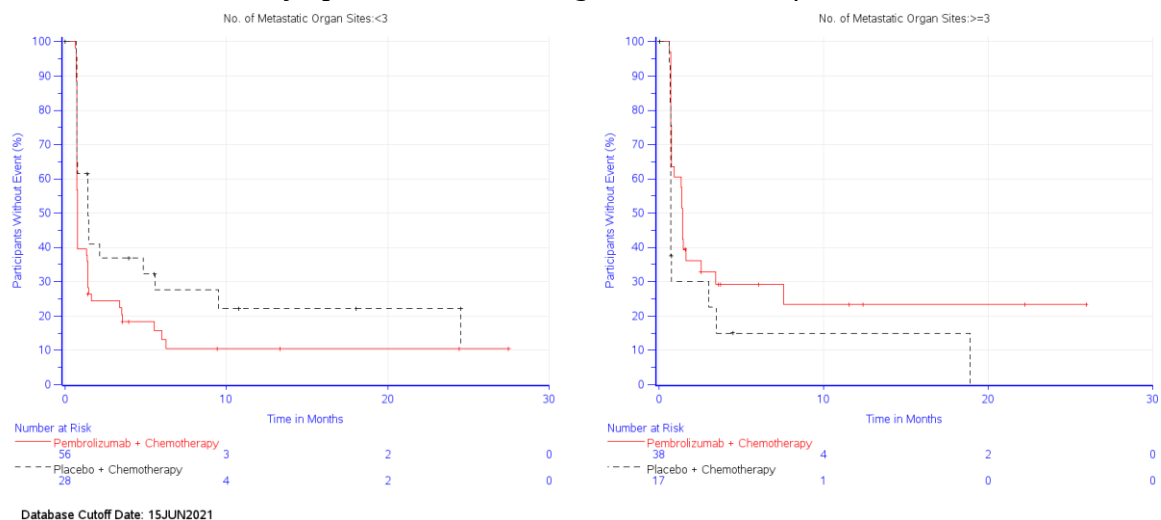
EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Belastung durch Haarausfall

Abbildung 4G-7: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Metastasen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23

EQ-5D VAS

EQ-5D VAS (7 Punkte)

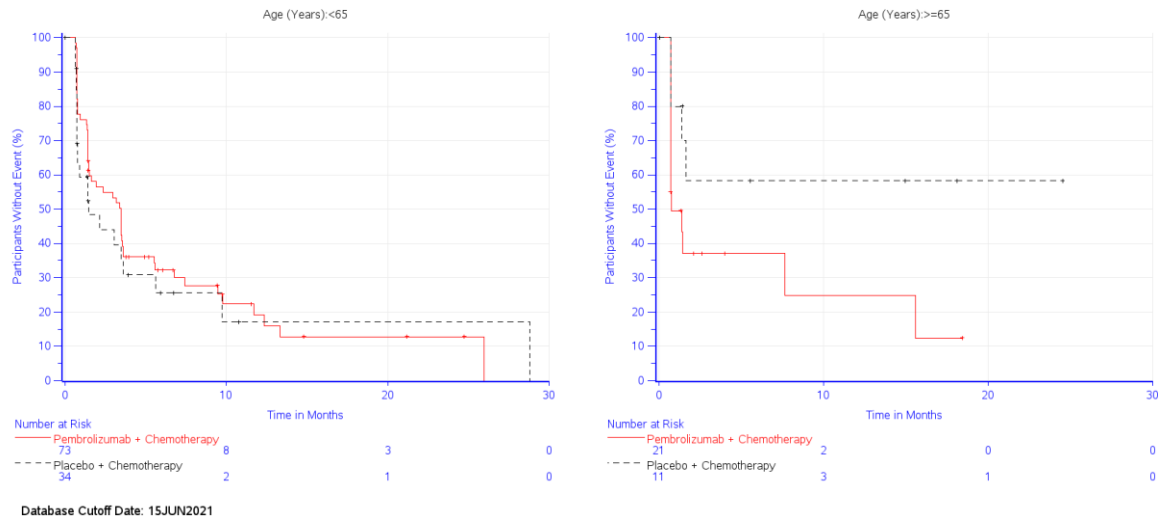


Abbildung 4G-8: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Alter für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (7 Punkte)

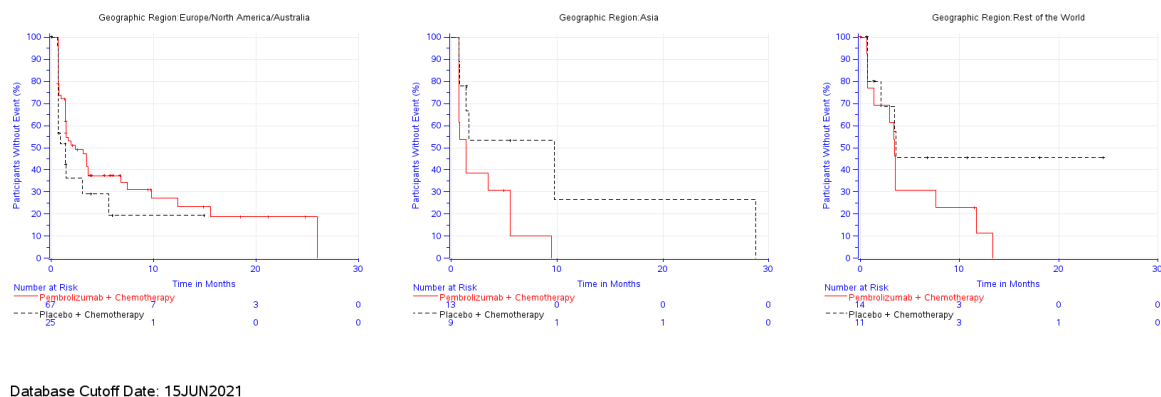


Abbildung 4G-9: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Region für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (7 Punkte)

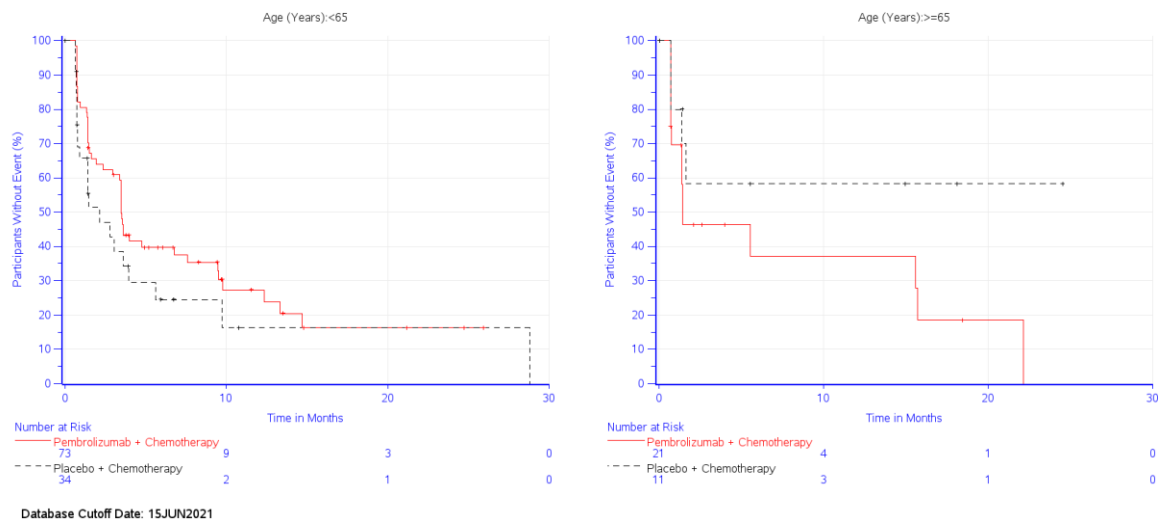
EQ-5D VAS (10 Punkte)

Abbildung 4G-10: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Alter für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (10 Punkte)

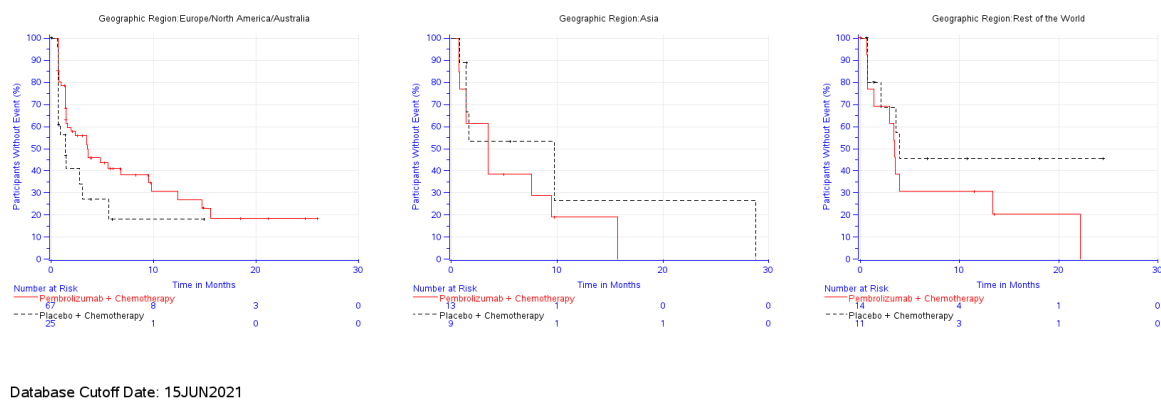


Abbildung 4G-11: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Region für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (10 Punkte)



Database Cutoff Date: 15JUN2021

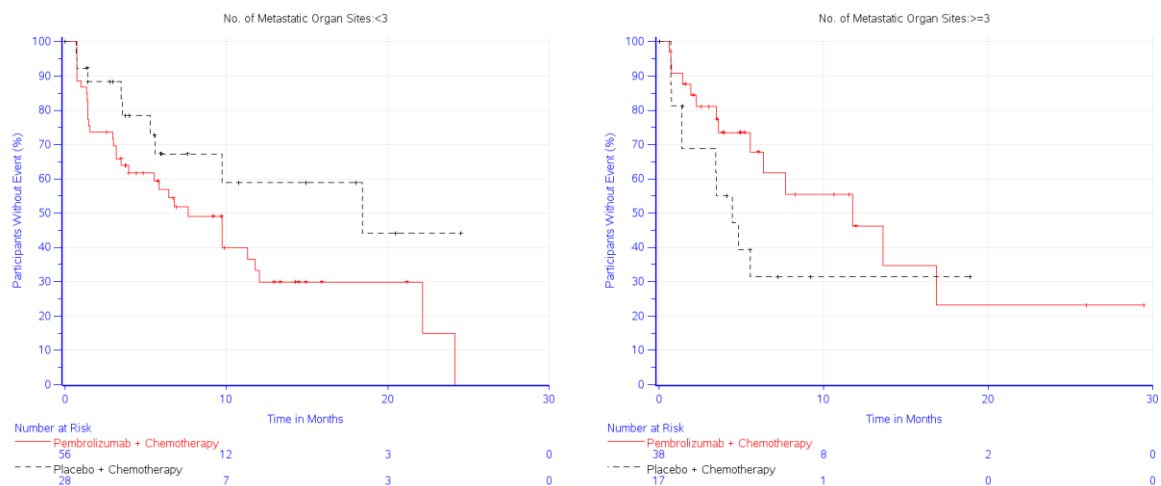
Abbildung 4G-12: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Krankheitsfreies Intervall für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (10 Punkte)

Anhang 4-G3.2: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Folgenden werden die Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppenanalysen für die Hauptanalyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung) dargestellt, für die ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt.

EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion



Database Cutoff Date: 15JUN2021

Abbildung 4G-13: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Metastasen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30

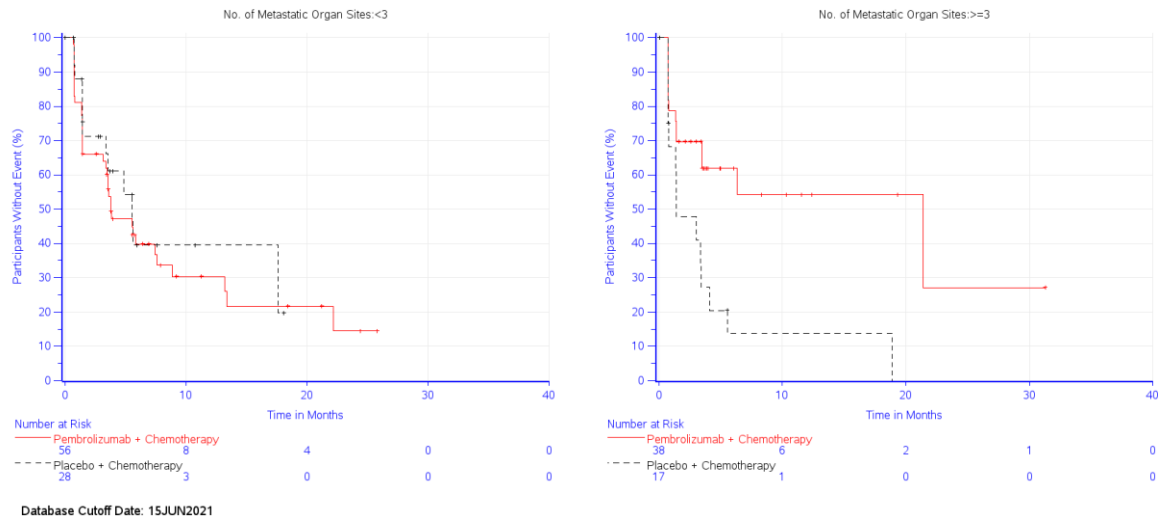
EORTC QLQ-BR23*EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Körperbild*

Abbildung 4G-14: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Metastasen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23

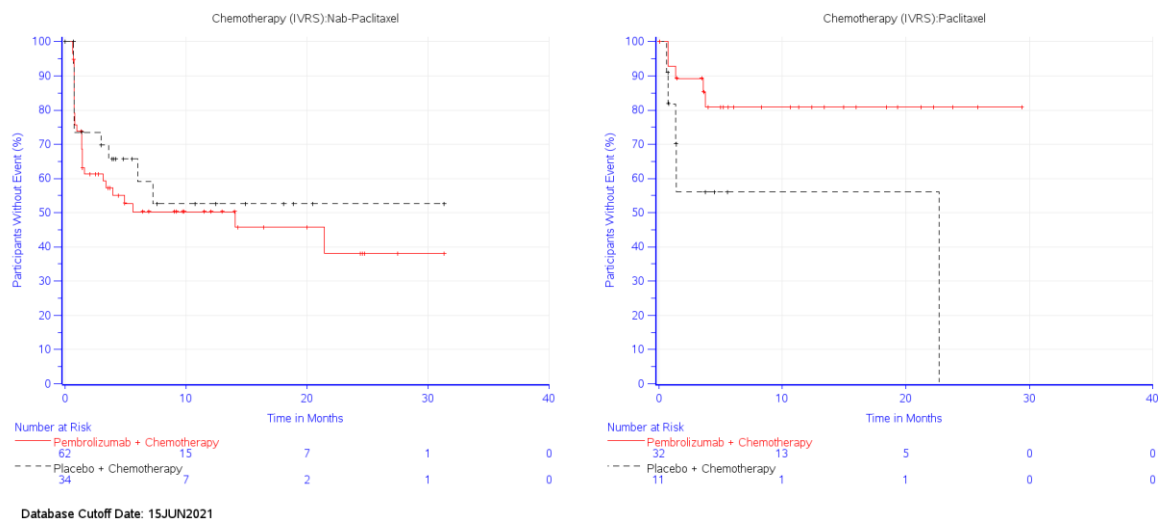
EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Sexuelle Aktivität

Abbildung 4G-15: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Chemotherapie (IVRS) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-BR23

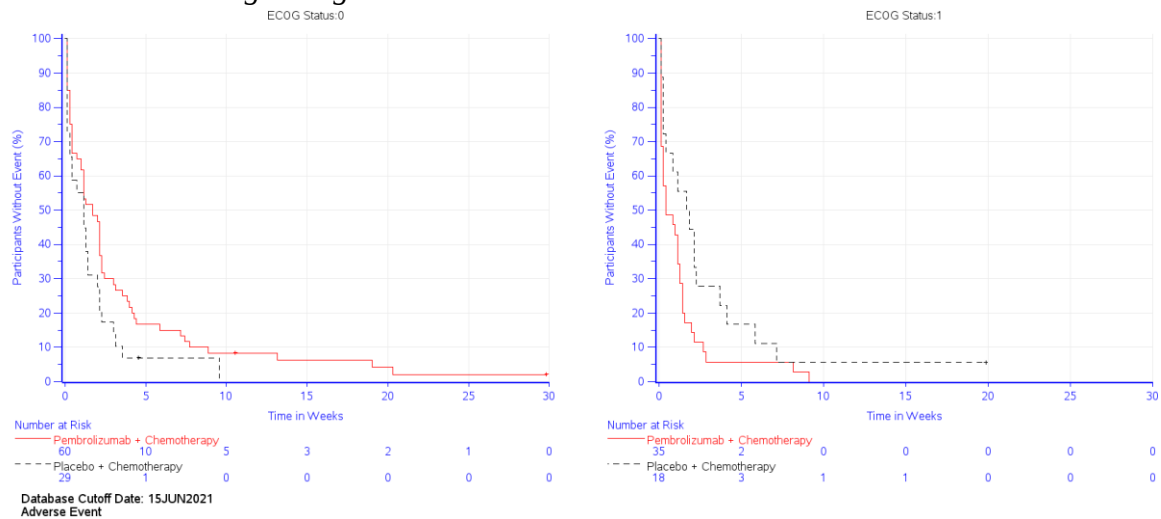
Anhang 4-G3.3: Nebenwirkungen***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten******Unerwünschte Ereignisse gesamt***

Abbildung 4G-16: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach ECOG-Leistungsstatus für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt

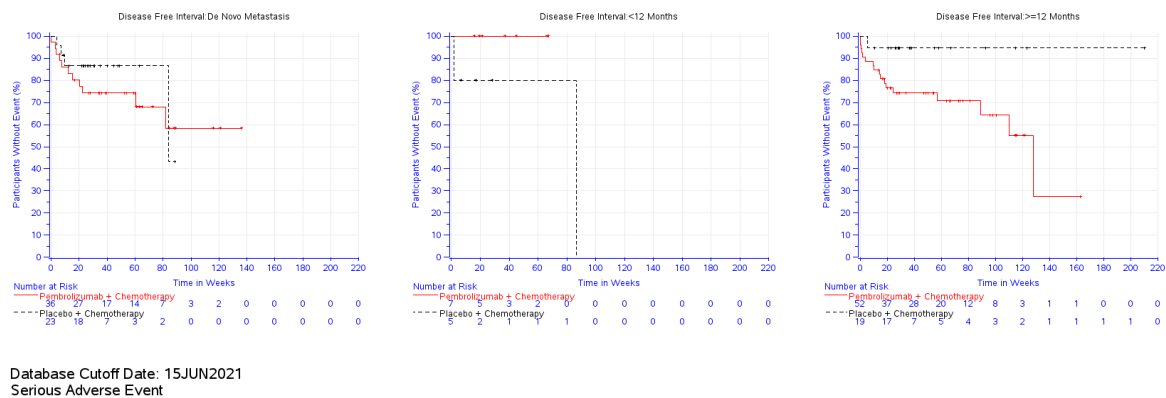
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Abbildung 4G-17: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Krankheitsfreies Intervall für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Anhang 4-G4: Ergebnisse der Subgruppen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$)

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.2 die Ergebnisse der Subgruppenanalysen, für die ein nicht signifikanter Interaktionstest ($p \geq 0,05$) vorliegt, dargestellt.

Alle Ergebnisse beziehen sich auf den finalen Datenschnitt (15. Juni 2021).

Anhang 4-G4.1: Mortalität

Gesamtüberleben

Tabelle 4G-5: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
Overall Survival	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Age (Years)									
<65	75	50 (66.7)	27.5 [18.7; 35.1]	35	30 (85.7)	16.1 [12.1; 21.1]	0.56 [0.35; 0.89]	0.013	0.688
≥65	21	11 (52.4)	38.3 [13.9; -]	12	9 (75.0)	13.4 [6.4; -]	0.48 [0.20; 1.19]	0.113	
ECOG Status									
0	61	34 (55.7)	38.0 [25.8; -]	29	24 (82.8)	20.8 [14.8; 25.1]	0.48 [0.28; 0.81]	0.007	0.554
1	35	27 (77.1)	22.8 [13.2; 28.6]	18	15 (83.3)	10.4 [6.6; 18.2]	0.61 [0.32; 1.16]	0.130	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	69	42 (60.9)	29.7 [22.8; 40.3]	27	22 (81.5)	16.4 [10.2; 26.3]	0.58 [0.35; 0.98]	0.043	0.749
Asia	13	8 (61.5)	30.5 [9.0; -]	9	8 (88.9)	15.3 [3.0; 22.6]	0.39 [0.14; 1.06]	0.066	
Rest of the World	14	11 (78.6)	24.0 [9.2; -]	11	9 (81.8)	12.1 [3.7; 25.1]	0.67 [0.28; 1.63]	0.378	
Ethnicity									
Hispanic or Latino	14	13 (92.9)	15.7 [8.3; 29.8]	11	10 (90.9)	12.1 [3.7; 25.1]	0.83 [0.36; 1.90]	0.651	0.282
Not Hispanic or Latino	79	47 (59.5)	30.5 [25.4; 40.3]	34	28 (82.4)	15.7 [10.2; 19.7]	0.50 [0.31; 0.80]	0.004	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	63	39 (61.9)	29.8 [17.7; 42.5]	36	29 (80.6)	18.4 [14.2; 22.6]	0.63 [0.39; 1.03]	0.065	0.180
Paclitaxel	33	22 (66.7)	28.6 [21.8; 40.3]	11	10 (90.9)	8.5 [3.2; 16.1]	0.34 [0.16; 0.72]	0.005	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	29	16 (55.2)	32.5 [13.2; -]	11	10 (90.9)	15.3 [5.6; 19.7]	0.37 [0.16; 0.84]	0.017	0.193
No	67	45 (67.2)	28.6 [20.7; 38.0]	36	29 (80.6)	16.4 [10.2; 22.8]	0.63 [0.39; 1.01]	0.055	
Prior (Neo)Adjuvant Chemotherapy									

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
Overall Survival	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Yes	47	28 (59.6)	29.9 [14.7; -]	21	16 (76.2)	19.7 [12.6; 26.3]	0.70 [0.38; 1.29]	0.251	0.313
No	49	33 (67.3)	28.6 [21.8; 34.7]	26	23 (88.5)	13.6 [7.3; 18.6]	0.43 [0.25; 0.75]	0.003	
Prior (Neo)Adjuvant Taxane Treatment									
Yes	38	24 (63.2)	23.5 [13.2; 39.3]	15	12 (80.0)	15.3 [7.6; 22.0]	0.66 [0.33; 1.33]	0.248	0.651
No	58	37 (63.8)	29.8 [25.4; 40.3]	32	27 (84.4)	16.4 [8.4; 22.6]	0.49 [0.30; 0.82]	0.006	
Prior (Neo)Adjuvant Platinum Treatment									
Yes	7	5 (71.4)	17.7 [8.1; -]	4	2 (50.0)	Not reached [5.6; -]	1.42 [0.27; 7.37]	0.675	0.146
No	89	56 (62.9)	29.8 [22.8; 38.3]	43	37 (86.0)	16.1 [10.2; 20.8]	0.49 [0.32; 0.75]	< 0.001	
Menopausal Status									
Pre-menopausal	26	16 (61.5)	37.2 [20.7; -]	13	10 (76.9)	15.0 [8.0; 30.6]	0.49 [0.22; 1.10]	0.083	0.856
Post-menopausal	70	45 (64.3)	26.7 [18.3; 34.5]	34	29 (85.3)	16.2 [8.5; 22.0]	0.55 [0.34; 0.89]	0.014	
HER2 Status									
0-1+ by IHC	65	43 (66.2)	26.4 [17.7; 38.0]	36	29 (80.6)	15.7 [8.6; 22.0]	0.63 [0.39; 1.01]	0.054	0.356
2+ by IHC	31	18 (58.1)	34.9 [25.8; -]	11	10 (90.9)	16.1 [6.6; 29.1]	0.39 [0.18; 0.87]	0.022	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	25 (69.4)	27.9 [16.7; 34.5]	23	21 (91.3)	12.1 [7.3; 18.2]	0.44 [0.25; 0.80]	0.007	0.379
<12 Months	7	5 (71.4)	19.7 [5.8; -]	5	3 (60.0)	19.7 [1.5; -]	1.21 [0.29; 5.09]	0.799	
≥12 Months	52	30 (57.7)	38.0 [18.7; -]	19	15 (78.9)	18.6 [12.6; 26.3]	0.62 [0.33; 1.17]	0.140	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	56	26 (46.4)	42.5 [30.5; -]	29	22 (75.9)	19.7 [12.6; 25.1]	0.43 [0.24; 0.76]	0.004	0.337
≥3	39	34 (87.2)	14.2 [9.2; 26.4]	18	17 (94.4)	10.4 [6.6; 16.4]	0.62 [0.34; 1.12]	0.111	
Visceral Disease									
Yes	89	57 (64.0)	28.3 [21.2; 38.0]	42	37 (88.1)	15.2 [8.6; 18.6]	0.47 [0.31; 0.72]	< 0.001	0.273
No	6	3 (50.0)	Not reached [12.6; -]	5	2 (40.0)	Not reached [14.8; -]	1.31 [0.22; 7.85]	0.769	
Baseline LDH									
< 2.0 x ULN	85	51 (60.0)	31.6 [26.4; 42.5]	38	30 (78.9)	18.4 [12.6; 22.6]	0.54 [0.34; 0.85]	0.008	0.107
≥ 2.0 x ULN	9	9 (100.0)	5.5 [0.8; 9.3]	5	5 (100.0)	3.0 [1.5; -]	1.15 [0.35; 3.80]	0.814	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021									
b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel									
c: Number of participants: intention-to-treat population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy									
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data									

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b		Placebo + Chemotherapy ^b		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
Overall Survival	Participants with Event N ^c n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Participants with Event N ^c n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval							
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)							
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)							
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; IHC: Immuno-histo Chemistry; IVRS: Interactive Voice Response System; LDH: Lactate Dehydrogenase; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; ULN: Upper Limit of Normal							

Anhang 4-G4.2: Morbidität

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Tabelle 4G-6: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
Time to Subsequent Therapy or Death	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Age (Years)									
<65	75	57 (76.0)	12.1 [9.2; 13.3]	35	32 (91.4)	6.1 [4.2; 8.0]	0.49 [0.31; 0.76]	0.001	0.772
≥65	21	14 (66.7)	25.4 [6.0; -]	12	11 (91.7)	6.3 [3.7; 26.3]	0.55 [0.25; 1.22]	0.141	
ECOG Status									
0	61	41 (67.2)	13.0 [9.7; 25.8]	29	26 (89.7)	6.2 [4.4; 9.0]	0.50 [0.30; 0.82]	0.006	0.740
1	35	30 (85.7)	10.8 [5.8; 13.0]	18	17 (94.4)	5.6 [3.7; 7.6]	0.56 [0.30; 1.02]	0.056	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	69	50 (72.5)	12.1 [8.0; 16.1]	27	24 (88.9)	6.6 [4.4; 8.8]	0.59 [0.36; 0.96]	0.035	0.799
Asia	13	10 (76.9)	10.8 [6.0; 32.8]	9	8 (88.9)	6.0 [3.0; 12.3]	0.49 [0.19; 1.25]	0.136	
Rest of the World	14	11 (78.6)	11.6 [8.3; 27.2]	11	11 (100.0)	5.1 [2.1; 14.9]	0.40 [0.17; 0.96]	0.039	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	63	45 (71.4)	12.0 [8.3; 13.3]	36	33 (91.7)	6.2 [4.8; 8.3]	0.55 [0.35; 0.87]	0.010	0.554
Paclitaxel	33	26 (78.8)	12.1 [8.0; 17.3]	11	10 (90.9)	5.8 [1.5; 8.5]	0.40 [0.19; 0.84]	0.016	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	27 (75.0)	11.9 [6.0; 16.1]	23	22 (95.7)	6.0 [4.4; 8.0]	0.41 [0.23; 0.73]	0.003	0.478
<12 Months	7	5 (71.4)	10.4 [5.8; -]	5	4 (80.0)	5.6 [1.5; -]	0.80 [0.21; 3.11]	0.752	
≥12 Months	52	38	12.2	19	17	6.2	0.57	0.054	

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
Time to Subsequent Therapy or Death	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
		(73.1)	[8.3; 22.9]		(89.5)	[4.0; 13.0]	[0.32; 1.01]		
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	56	35 (62.5)	15.0 [11.4; 27.2]	29	25 (86.2)	6.2 [4.4; 12.3]	0.48 [0.29; 0.81]	0.006	0.845
≥3	39	35 (89.7)	9.1 [5.3; 12.0]	18	18 (100.0)	5.8 [4.0; 7.6]	0.47 [0.26; 0.85]	0.013	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: intention-to-treat population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IVRS: Interactive Voice Response System; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Im Folgenden werden die Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppenanalysen für die Hauptanalyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung) dargestellt, für die ein nicht signifikanter Interaktionstest ($p \geq 0,05$) vorliegt.

EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Tabelle 4G-7: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Fatigue	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Age (Years)									
<65	73	57 (78.1)	1.4 [0.8; 3.5]	34	25 (73.5)	3.5 [1.4; 5.6]	0.96 [0.59; 1.55]	0.866	0.307
≥65	21	18 (85.7)	1.4 [0.8; 2.6]	11	6 (54.5)	1.4 [0.7; -]	1.41 [0.55; 3.57]	0.473	
ECOG Status									
0	60	49 (81.7)	1.4 [0.8; 1.9]	28	22 (78.6)	3.5 [1.4; 5.6]	1.30 [0.78; 2.15]	0.316	0.339
1	34	26 (76.5)	1.6 [1.3; 5.2]	17	9 (52.9)	1.6 [0.7; 5.6]	0.79 [0.37; 1.72]	0.557	

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Fatigue	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	67	52 (77.6)	1.0 [0.8; 1.4]	25	15 (60.0)	1.6 [0.7; 5.6]	1.35 [0.76; 2.41]	0.305	0.238
Asia	13	11 (84.6)	3.5 [0.8; 11.9]	9	9 (100.0)	1.6 [0.7; 5.6]	0.47 [0.18; 1.23]	0.125	
Rest of the World	14	12 (85.7)	6.3 [1.3; 9.7]	11	7 (63.6)	4.2 [0.7; -]	1.07 [0.42; 2.74]	0.893	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	52 (83.9)	1.4 [1.0; 3.5]	34	24 (70.6)	3.5 [1.4; 5.6]	1.14 [0.70; 1.85]	0.601	0.712
Paclitaxel	32	23 (71.9)	1.2 [0.7; 1.9]	11	7 (63.6)	1.4 [0.7; -]	0.94 [0.40; 2.22]	0.886	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	28	22 (78.6)	1.4 [0.8; 3.5]	11	7 (63.6)	2.8 [0.7; -]	1.26 [0.53; 2.98]	0.595	0.729
No	66	53 (80.3)	1.4 [0.8; 3.4]	34	24 (70.6)	1.6 [1.4; 5.6]	1.10 [0.68; 1.78]	0.706	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	27 (75.0)	1.4 [0.8; 2.6]	22	17 (77.3)	1.6 [0.7; 5.6]	1.12 [0.61; 2.06]	0.717	0.690
<12 Months	7	6 (85.7)	1.3 [0.7; -]	5	2 (40.0)	1.4 [0.8; -]	1.75 [0.35; 8.75]	0.496	
≥12 Months	51	42 (82.4)	1.6 [1.0; 3.5]	18	12 (66.7)	3.0 [0.7; 5.6]	1.07 [0.56; 2.05]	0.843	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021									
b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel									
c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy									
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data									
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval									
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)									
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; IVRS: Interactive Voice Response System; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 4G-8: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Nausea and vomiting	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Age (Years)									
<65	73	44	3.5	34	16	9.2	1.16	0.617	0.670

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Nausea and vomiting	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
≥65	21	(60.3) 12 (57.1)	[1.4; 7.6] 5.6 [0.8; 11.8]	11	(47.1) 6 (54.5)	[1.4; 11.8] 1.6 [0.7; -]	[0.65; 2.06] 0.92 [0.34; 2.46]	0.868	
ECOG Status									
0	60	33 (55.0)	3.6 [1.4; 11.8]	28	16 (57.1)	5.3 [1.4; 11.8]	1.02 [0.56; 1.85]	0.960	0.719
1	34	23 (67.6)	3.4 [1.4; 7.6]	17	6 (35.3)	1.6 [0.7; -]	1.14 [0.46; 2.82]	0.778	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	67	37 (55.2)	3.6 [1.4; 10.3]	25	10 (40.0)	9.2 [1.3; -]	1.23 [0.61; 2.49]	0.556	0.304
Asia	13	9 (69.2)	3.5 [0.7; 10.3]	9	4 (44.4)	11.8 [0.7; -]	1.92 [0.59; 6.32]	0.282	
Rest of the World	14	10 (71.4)	3.5 [0.8; 11.7]	11	8 (72.7)	1.1 [0.7; 10.2]	0.60 [0.23; 1.55]	0.294	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	40 (64.5)	3.5 [1.0; 7.6]	34	17 (50.0)	5.3 [0.8; -]	1.18 [0.67; 2.08]	0.570	0.730
Paclitaxel	32	16 (50.0)	5.6 [1.4; -]	11	5 (45.5)	9.2 [1.3; -]	0.92 [0.33; 2.57]	0.869	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	28	14 (50.0)	10.2 [0.8; -]	11	4 (36.4)	Not reached [0.7; -]	1.27 [0.42; 3.88]	0.672	0.879
No	66	42 (63.6)	3.5 [1.4; 5.6]	34	18 (52.9)	5.3 [1.3; 11.8]	1.08 [0.62; 1.88]	0.780	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	21 (58.3)	3.6 [1.4; 10.3]	22	11 (50.0)	9.2 [1.3; -]	1.19 [0.57; 2.48]	0.636	0.510
<12 Months	7	4 (57.1)	7.6 [0.7; -]	5	1 (20.0)	Not reached [3.5; -]	2.67 [0.29; 24.45]	0.386	
≥12 Months	51	31 (60.8)	3.5 [1.4; 10.3]	18	10 (55.6)	1.6 [0.7; -]	0.88 [0.42; 1.82]	0.728	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	56	33 (58.9)	3.5 [1.4; 10.3]	28	13 (46.4)	10.2 [1.4; -]	1.20 [0.63; 2.28]	0.576	0.621
≥3	38	23 (60.5)	3.5 [1.0; 9.7]	17	9 (52.9)	1.6 [0.7; -]	0.79 [0.36; 1.77]	0.569	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; IVRS: Interactive Voice Response System; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4G-9: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Pain	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Age (Years)									
<65	73	45 (61.6)	4.9 [3.2; 7.6]	34	26 (76.5)	3.5 [1.4; 3.9]	0.62 [0.38; 1.01]	0.057	0.308
≥65	21	12 (57.1)	3.5 [0.7; -]	11	6 (54.5)	3.9 [0.7; -]	1.20 [0.45; 3.19]	0.722	
ECOG Status									
0	60	34 (56.7)	5.5 [2.6; 13.3]	28	23 (82.1)	3.5 [1.4; 3.9]	0.59 [0.35; 1.01]	0.055	0.207
1	34	23 (67.6)	3.5 [1.4; 7.6]	17	9 (52.9)	3.7 [0.8; 5.6]	0.97 [0.44; 2.12]	0.934	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	67	38 (56.7)	3.5 [1.6; 7.6]	25	15 (60.0)	3.4 [1.4; 5.6]	0.81 [0.44; 1.48]	0.496	0.816
Asia	13	9 (69.2)	3.9 [1.4; -]	9	9 (100.0)	3.5 [0.7; 3.9]	0.60 [0.23; 1.58]	0.303	
Rest of the World	14	10 (71.4)	5.5 [0.8; 22.8]	11	8 (72.7)	3.6 [0.7; 10.2]	0.75 [0.29; 1.96]	0.558	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	41 (66.1)	3.5 [1.5; 7.7]	34	27 (79.4)	3.5 [1.4; 3.7]	0.66 [0.41; 1.09]	0.103	0.350
Paclitaxel	32	16 (50.0)	5.2 [3.2; -]	11	5 (45.5)	3.9 [0.8; -]	1.15 [0.42; 3.18]	0.788	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	28	18 (64.3)	3.5 [1.3; 7.6]	11	9 (81.8)	2.4 [0.7; 3.9]	0.57 [0.25; 1.27]	0.166	0.323
No	66	39 (59.1)	4.9 [2.6; 7.7]	34	23 (67.6)	3.5 [1.4; 5.6]	0.79 [0.47; 1.32]	0.363	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	20 (55.6)	4.9 [1.6; 23.0]	22	15 (68.2)	3.5 [1.4; 5.6]	0.69 [0.35; 1.37]	0.288	0.686
<12 Months	7	5 (71.4)	3.5 [0.7; -]	5	2 (40.0)	1.4 [0.8; -]	1.29 [0.25; 6.80]	0.761	
≥12 Months	51	32 (62.7)	3.5 [1.4; 7.7]	18	15 (83.3)	3.5 [0.7; 5.6]	0.64 [0.34; 1.18]	0.154	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	56	36 (64.3)	3.5 [1.4; 7.6]	28	19 (67.9)	3.6 [1.4; 7.7]	0.90 [0.51; 1.57]	0.706	0.126
≥3	38	21 (55.3)	5.2 [1.6; 9.7]	17	13 (76.5)	3.4 [0.7; 3.7]	0.44 [0.21; 0.90]	0.024	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021									
b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel									
c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy									
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data									
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval									
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)									

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b		Placebo + Chemotherapy ^b		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Pain	Participants with Event N ^c n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Participants with Event N ^c n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)							
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; IVRS: Interactive Voice Response System; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1							

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Dyspnoe

Tabelle 4G-10: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Dyspnoea	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Age (Years)									
<65	73	34 (46.6)	7.4 [5.5; -]	34	11 (32.4)	9.7 [5.7; -]	1.20 [0.61; 2.38]	0.595	0.108
≥65	21	10 (47.6)	14.0 [1.4; -]	11	1 (9.1)	Not reached [0.7; -]	5.43 [0.69; 42.48]	0.107	
ECOG Status									
0	60	29 (48.3)	7.7 [5.6; 18.7]	28	9 (32.1)	17.7 [5.7; -]	1.47 [0.69; 3.11]	0.315	0.764
1	34	15 (44.1)	5.6 [3.2; -]	17	3 (17.6)	Not reached [1.3; -]	1.91 [0.55; 6.61]	0.308	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	67	32 (47.8)	6.8 [3.6; 14.0]	25	7 (28.0)	17.7 [5.7; -]	1.63 [0.72; 3.69]	0.245	0.779
Asia	13	8 (61.5)	5.6 [1.3; -]	9	4 (44.4)	9.7 [0.7; -]	1.03 [0.30; 3.54]	0.967	
Rest of the World	14	4 (28.6)	Not reached [3.5; -]	11	1 (9.1)	Not reached [3.0; -]	2.34 [0.26; 21.26]	0.449	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	30 (48.4)	7.4 [3.8; -]	34	9 (26.5)	17.7 [9.0; -]	1.75 [0.83; 3.70]	0.140	0.653
Paclitaxel	32	14 (43.8)	7.9 [3.4; -]	11	3 (27.3)	5.7 [1.3; -]	1.29 [0.36; 4.55]	0.697	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	28	16 (57.1)	5.6 [3.2; 9.7]	11	3 (27.3)	Not reached [0.7; -]	1.72 [0.50; 5.94]	0.390	0.816
No	66	28 (42.4)	11.9 [3.8; -]	34	9 (26.5)	17.7 [5.7; -]	1.51 [0.71; 3.21]	0.281	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	16 (44.4)	7.9 [3.5; -]	22	8 (36.4)	9.7 [3.4; -]	0.92 [0.38; 2.19]	0.846	0.117
<12 Months	7	3 (42.9)	7.7 [0.7; -]	5	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.234	

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Dyspnoea	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
≥12 Months	51	25 (49.0)	6.8 [3.5; 14.0]	18	4 (22.2)	17.7 [9.0; -]	2.41 [0.84; 6.94]	0.103	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	56	29 (51.8)	7.4 [3.8; -]	28	6 (21.4)	Not reached [9.0; -]	2.28 [0.95; 5.50]	0.066	0.153
≥3	38	15 (39.5)	11.9 [3.4; -]	17	6 (35.3)	5.7 [3.4; -]	0.91 [0.35; 2.40]	0.855	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; IVRS: Interactive Voice Response System; n.a.: not applicable (when estimation not possible); PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Tabelle 4G-11: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Insomnia	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Age (Years)									
<65	73	37 (50.7)	7.4 [3.5; 20.0]	34	11 (32.4)	17.3 [3.6; -]	1.45 [0.74; 2.85]	0.283	0.867
≥65	21	7 (33.3)	22.1 [3.5; -]	11	3 (27.3)	Not reached [3.0; -]	1.25 [0.32; 4.86]	0.751	
ECOG Status									
0	60	27 (45.0)	9.7 [3.8; -]	28	10 (35.7)	18.4 [3.9; -]	1.23 [0.59; 2.57]	0.576	0.448
1	34	17 (50.0)	3.5 [1.4; -]	17	4 (23.5)	Not reached [1.4; -]	1.82 [0.61; 5.43]	0.281	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	67	27 (40.3)	8.3 [3.7; -]	25	7 (28.0)	18.4 [1.4; -]	1.34 [0.58; 3.08]	0.489	0.830
Asia	13	10 (76.9)	3.5 [0.7; -]	9	5 (55.6)	17.3 [0.7; -]	1.47 [0.49; 4.44]	0.497	
Rest of the World	14	7 (50.0)	22.1 [3.0; -]	11	2 (18.2)	Not reached [3.0; -]	2.20 [0.45; 10.72]	0.330	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	28	16	3.5	11	2	Not reached	3.85	0.074	0.122

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Insomnia	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
No	66	(57.1) 28 (42.4)	[1.4; -] 9.6 [3.8; -]	34	(18.2) 12 (35.3)	[0.7; -] 18.4 [3.6; -]	[0.88; 16.83] 1.10 [0.56; 2.16]	0.788	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	13 (36.1)	Not reached [3.9; -]	22	9 (40.9)	17.3 [3.0; -]	0.76 [0.32; 1.79]	0.526	0.051
<12 Months	7	3 (42.9)	Not reached [0.7; -]	5	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.217	
≥12 Months	51	28 (54.9)	3.8 [2.3; 20.0]	18	5 (27.8)	18.4 [3.9; -]	2.15 [0.83; 5.58]	0.116	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	56	28 (50.0)	8.3 [3.5; -]	28	10 (35.7)	18.4 [3.6; -]	1.40 [0.68; 2.89]	0.361	0.753
≥3	38	16 (42.1)	7.4 [3.5; -]	17	4 (23.5)	Not reached [5.6; -]	1.58 [0.52; 4.76]	0.419	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; IVRS: Interactive Voice Response System; n.a.: not applicable (when estimation not possible); PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust

Tabelle 4G-12: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Appetite loss	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Age (Years)									
<65	73	44 (60.3)	3.9 [3.4; 7.7]	34	17 (50.0)	3.6 [2.8; -]	1.06 [0.60; 1.86]	0.848	0.938
≥65	21	12 (57.1)	7.7 [3.5; 11.8]	11	7 (63.6)	4.7 [0.7; -]	0.93 [0.37; 2.38]	0.886	
ECOG Status									
0	60	38 (63.3)	3.9 [3.4; 9.7]	28	16 (57.1)	3.9 [3.0; -]	1.19 [0.66; 2.14]	0.564	0.411
1	34	18 (52.9)	5.8 [1.4; 11.8]	17	8 (47.1)	5.6 [0.7; -]	0.73 [0.32; 1.70]	0.470	
Geographic Region									

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Appetite loss	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Europe/North America/Australia	67	38 (56.7)	4.9 [1.4; 7.7]	25	12 (48.0)	6.5 [0.7; -]	1.07 [0.56; 2.06]	0.829	
Asia	13	10 (76.9)	7.6 [0.8; 14.5]	9	8 (88.9)	3.5 [0.7; -]	0.53 [0.20; 1.42]	0.206	
Rest of the World	14	8 (57.1)	9.7 [3.5; -]	11	4 (36.4)	Not reached [1.4; -]	1.44 [0.43; 4.82]	0.555	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	39 (62.9)	4.3 [3.4; 9.7]	34	18 (52.9)	5.6 [3.0; -]	1.19 [0.68; 2.09]	0.537	0.362
Paclitaxel	32	17 (53.1)	5.2 [3.4; 9.9]	11	6 (54.5)	3.9 [0.7; -]	0.71 [0.28; 1.85]	0.485	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	28	17 (60.7)	7.6 [0.8; 12.2]	11	7 (63.6)	3.5 [0.7; -]	0.79 [0.32; 1.94]	0.608	0.507
No	66	39 (59.1)	5.2 [3.5; 9.7]	34	17 (50.0)	6.5 [2.8; -]	1.12 [0.63; 1.99]	0.691	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	20 (55.6)	5.8 [3.5; 11.8]	22	12 (54.5)	5.6 [2.8; -]	0.88 [0.43; 1.82]	0.734	0.695
<12 Months	7	3 (42.9)	Not reached [0.7; -]	5	1 (20.0)	Not reached [7.7; -]	2.23 [0.21; 23.88]	0.507	
≥12 Months	51	33 (64.7)	3.9 [1.4; 9.7]	18	11 (61.1)	3.5 [0.7; -]	1.00 [0.50; 2.00]	0.990	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	56	34 (60.7)	7.6 [1.4; 11.8]	28	13 (46.4)	7.7 [3.5; -]	1.30 [0.69; 2.47]	0.419	0.226
≥3	38	22 (57.9)	4.9 [3.4; 9.7]	17	11 (64.7)	1.4 [0.7; 6.5]	0.75 [0.36; 1.55]	0.435	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021									
b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel									
c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy									
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data									
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval									
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)									
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; IVRS: Interactive Voice Response System; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

Tabelle 4G-13: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Constipation	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
ECOG Status									
0	60	31 (51.7)	9.5 [5.6; 16.0]	28	12 (42.9)	7.7 [3.9; -]	1.09 [0.56; 2.14]	0.801	0.423
1	34	17 (50.0)	5.2 [3.4; -]	17	4 (23.5)	Not reached [1.3; -]	1.74 [0.58; 5.19]	0.320	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	67	34 (50.7)	7.6 [3.5; 10.1]	25	11 (44.0)	5.5 [3.5; -]	1.01 [0.51; 2.00]	0.968	0.631
Asia	13	7 (53.8)	7.6 [1.4; -]	9	2 (22.2)	Not reached [0.7; -]	1.67 [0.32; 8.59]	0.542	
Rest of the World	14	7 (50.0)	16.0 [3.4; -]	11	3 (27.3)	Not reached [0.7; -]	1.75 [0.45; 6.81]	0.418	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	32 (51.6)	7.6 [3.5; 16.0]	34	12 (35.3)	7.7 [4.9; -]	1.40 [0.72; 2.72]	0.323	0.574
Paclitaxel	32	16 (50.0)	9.5 [3.4; -]	11	4 (36.4)	3.7 [1.3; -]	0.95 [0.30; 2.99]	0.927	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	28	13 (46.4)	8.0 [3.5; -]	11	2 (18.2)	6.0 [0.7; -]	2.12 [0.47; 9.55]	0.327	0.487
No	66	35 (53.0)	7.6 [4.9; 11.9]	34	14 (41.2)	7.7 [3.5; -]	1.21 [0.65; 2.26]	0.548	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	16 (44.4)	9.9 [1.6; -]	22	10 (45.5)	5.5 [3.5; -]	0.90 [0.40; 2.01]	0.790	0.213
<12 Months	7	5 (71.4)	3.5 [0.7; -]	5	1 (20.0)	Not reached [7.7; -]	4.07 [0.45; 36.67]	0.210	
≥12 Months	51	27 (52.9)	7.6 [3.6; 16.0]	18	5 (27.8)	18.4 [3.9; -]	1.90 [0.73; 4.94]	0.191	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	56	31 (55.4)	7.6 [3.5; 16.0]	28	9 (32.1)	18.4 [4.9; -]	1.56 [0.74; 3.29]	0.240	0.410
≥3	38	17 (44.7)	5.6 [3.5; -]	17	7 (41.2)	5.5 [1.4; -]	0.94 [0.39; 2.29]	0.893	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021									
b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel									
c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy									
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data									
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval									
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)									
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; IVRS: Interactive Voice Response System; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhö*Tabelle 4G-14: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Diarrhea	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Age (Years)									
<65	73	43 (58.9)	3.7 [1.6; 9.7]	34	13 (38.2)	12.5 [3.5; -]	1.51 [0.81; 2.81]	0.196	0.061
≥65	21	12 (57.1)	5.5 [1.4; 11.8]	11	1 (9.1)	Not reached [5.6; -]	8.39 [1.09; 64.74]	0.041	
ECOG Status									
0	60	37 (61.7)	3.6 [1.5; 5.6]	28	10 (35.7)	18.4 [5.5; -]	2.19 [1.08; 4.40]	0.029	0.653
1	34	18 (52.9)	8.3 [1.6; 12.4]	17	4 (23.5)	Not reached [1.4; -]	1.54 [0.52; 4.56]	0.438	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	67	40 (59.7)	3.8 [1.6; 7.4]	25	9 (36.0)	18.4 [1.4; -]	1.71 [0.82; 3.53]	0.151	0.615
Asia	13	7 (53.8)	3.5 [0.7; -]	9	2 (22.2)	12.5 [5.6; -]	3.35 [0.69; 16.23]	0.133	
Rest of the World	14	8 (57.1)	11.8 [3.5; -]	11	3 (27.3)	Not reached [0.7; -]	1.42 [0.37; 5.45]	0.609	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	37 (59.7)	3.8 [2.6; 8.3]	34	12 (35.3)	18.4 [3.5; -]	1.93 [1.00; 3.72]	0.051	0.726
Paclitaxel	32	18 (56.3)	5.5 [1.4; 12.4]	11	2 (18.2)	Not reached [5.5; -]	2.60 [0.59; 11.39]	0.205	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	28	17 (60.7)	3.5 [0.8; 11.8]	11	4 (36.4)	Not reached [0.7; -]	1.66 [0.55; 4.95]	0.367	0.694
No	66	38 (57.6)	5.5 [3.5; 9.7]	34	10 (29.4)	18.4 [5.5; -]	2.12 [1.05; 4.27]	0.035	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	21 (58.3)	5.6 [1.6; 11.8]	22	7 (31.8)	12.5 [5.6; -]	1.81 [0.77; 4.28]	0.173	0.365
<12 Months	7	3 (42.9)	5.6 [0.7; -]	5	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.208	
≥12 Months	51	31 (60.8)	3.5 [1.4; 7.4]	18	7 (38.9)	18.4 [0.8; -]	1.73 [0.76; 3.95]	0.196	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	56	33 (58.9)	5.6 [3.7; 10.4]	28	7 (25.0)	18.4 [12.5; -]	2.67 [1.17; 6.09]	0.019	0.322
≥3	38	22 (57.9)	3.5 [1.4; 5.6]	17	7 (41.2)	5.6 [1.4; -]	1.44 [0.61; 3.38]	0.405	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021									
b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel									
c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy									
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data									
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval									
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)									

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g	
EORTC QLQ-C30 Diarrhea	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e p-Value ^{e,f}		
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; IVRS: Interactive Voice Response System; n.a.: not applicable (when estimation not possible); PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									

EORTC QLQ-BR23*EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie*

Tabelle 4G-15: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-BR23 Systemic therapy side effects	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Age (Years)									
<65	73	58 (79.5)	1.4 [0.8; 1.4]	34	25 (73.5)	1.4 [0.7; 3.0]	1.05 [0.66; 1.68]	0.838	0.794
≥65	21	17 (81.0)	1.4 [0.7; 3.5]	11	9 (81.8)	1.5 [0.7; 3.9]	1.16 [0.52; 2.61]	0.716	
ECOG Status									
0	60	49 (81.7)	1.4 [0.8; 1.5]	28	22 (78.6)	1.4 [1.3; 3.9]	1.26 [0.76; 2.10]	0.364	0.269
1	34	26 (76.5)	1.3 [0.8; 2.8]	17	12 (70.6)	0.8 [0.7; 1.6]	0.79 [0.40; 1.59]	0.515	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	67	53 (79.1)	1.4 [0.8; 1.4]	25	17 (68.0)	1.3 [0.7; 7.6]	1.11 [0.64; 1.92]	0.707	0.705
Asia	13	12 (92.3)	0.8 [0.7; 2.6]	9	8 (88.9)	1.4 [0.7; 3.9]	1.23 [0.50; 3.02]	0.653	
Rest of the World	14	10 (71.4)	2.8 [0.8; 11.8]	11	9 (81.8)	1.5 [0.7; -]	0.74 [0.29; 1.91]	0.538	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	51 (82.3)	1.1 [0.8; 1.4]	34	25 (73.5)	1.4 [0.7; 3.5]	1.29 [0.80; 2.09]	0.302	0.140
Paclitaxel	32	24 (75.0)	1.5 [1.4; 3.5]	11	9 (81.8)	1.3 [0.7; -]	0.58 [0.26; 1.27]	0.171	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	28	23 (82.1)	1.4 [0.8; 1.6]	11	8 (72.7)	3.5 [0.7; 6.0]	1.64 [0.73; 3.71]	0.233	0.227
No	66	52 (78.8)	1.4 [0.8; 1.5]	34	26 (76.5)	1.4 [0.7; 1.5]	0.91 [0.57; 1.46]	0.687	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	29 (80.6)	1.4 [0.7; 3.5]	22	17 (77.3)	1.4 [0.7; 1.4]	0.84 [0.46; 1.55]	0.573	0.163

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-BR23 Systemic therapy side effects	Participants with Event	Median Time ^d in Months		Participants with Event	Median Time ^d in Months		Hazard Ratio	p-Value ^{e,f}	
	N ^c	n (%)	[95 %-CI]	N ^c	n (%)	[95 %-CI]	[95 %-CI] ^e		
<12 Months	7	6 (85.7)	1.3 [0.7; 1.4]	5	2 (40.0)	9.7 [0.8; -]	3.46 [0.41; 29.10]	0.253	
≥12 Months	51	40 (78.4)	1.4 [0.8; 1.4]	18	15 (83.3)	2.1 [0.7; 3.5]	1.13 [0.62; 2.05]	0.689	

a: Database Cutoff Date: 15JUN2021
 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel
 c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy
 d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data
 e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval
 f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)
 g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)
 CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; IVRS: Interactive Voice Response System; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Symptome im Brustbereich

Tabelle 4G-16: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g	
EORTC QLQ-BR23 Breast symptoms	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}		
Age (Years)										
<65	73	18 (24.7)	Not reached [12.4; -]	34	15 (44.1)	7.7 [3.4; -]	0.34 [0.17; 0.69]	0.003		0.067
≥65	21	8 (38.1)	Not reached [2.6; -]	11	3 (27.3)	Not reached [0.7; -]	1.33 [0.35; 5.02]	0.674		
ECOG Status										
0	60	17 (28.3)	Not reached [12.6; -]	28	12 (42.9)	14.9 [3.4; -]	0.52 [0.25; 1.09]	0.083	0.949	
1	34	9 (26.5)	Not reached [8.8; -]	17	6 (35.3)	5.6 [1.3; -]	0.46 [0.16; 1.32]	0.150		
Geographic Region										
Europe/North America/Australia	67	15 (22.4)	Not reached [12.6; -]	25	10 (40.0)	14.9 [1.4; -]	0.40 [0.18; 0.89]	0.025	0.213	
Asia	13	4 (30.8)	12.2 [8.8; -]	9	5 (55.6)	5.6 [0.7; -]	0.20 [0.04; 1.10]	0.065		
Rest of the World	14	7 (50.0)	14.7 [3.4; -]	11	3 (27.3)	Not reached [0.7; -]	1.63 [0.42; 6.35]	0.481		
Chemotherapy (IVRS)										
Nab-Paclitaxel	62	23 (37.1)	14.7 [7.4; -]	34	15 (44.1)	7.7 [3.5; -]	0.66 [0.34; 1.27]	0.210	0.215	
Paclitaxel	32	3 (9.4)	Not reached [12.6; -]	11	3 (27.3)	Not reached [0.8; -]	0.17 [0.03; 0.96]	0.044		

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-BR23 Breast symptoms	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	28	10 (35.7)	Not reached [5.6; -]	11	3 (27.3)	Not reached [0.7; -]	0.97 [0.26; 3.55]	0.959	0.259
No	66	16 (24.2)	Not reached [12.6; -]	34	15 (44.1)	7.7 [3.4; -]	0.39 [0.19; 0.80]	0.010	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	8 (22.2)	Not reached [12.4; -]	22	11 (50.0)	5.6 [3.4; -]	0.23 [0.09; 0.61]	0.003	0.296
<12 Months	7	2 (28.6)	Not reached [1.3; -]	5	1 (20.0)	Not reached [0.8; -]	0.80 [0.07; 8.90]	0.853	
≥12 Months	51	16 (31.4)	Not reached [8.8; -]	18	6 (33.3)	14.9 [0.7; -]	0.74 [0.29; 1.89]	0.526	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	56	15 (26.8)	Not reached [12.4; -]	28	9 (32.1)	Not reached [3.5; -]	0.58 [0.25; 1.32]	0.193	0.611
≥3	38	11 (28.9)	14.7 [8.8; -]	17	9 (52.9)	4.6 [1.3; -]	0.41 [0.16; 1.00]	0.051	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021									
b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel									
c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy									
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data									
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval									
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)									
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; IVRS: Interactive Voice Response System; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Symptome im Armbereich

Tabelle 4G-17: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-BR23 Arm symptoms	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Age (Years)									
<65	73	38 (52.1)	8.0 [5.5; 12.4]	34	20 (58.8)	3.6 [1.4; 5.6]	0.66 [0.38; 1.14]	0.134	0.206
≥65	21	12 (57.1)	5.6 [0.7; -]	11	6 (54.5)	7.7 [0.7; -]	1.28 [0.47; 3.46]	0.625	
ECOG Status									
0	60	32 (53.3)	8.9 [2.6; 17.3]	28	18 (64.3)	3.6 [1.4; 14.5]	0.79 [0.44; 1.41]	0.419	0.836
1	34	18	5.6	17	8	5.6	0.78	0.563	

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-BR23 Arm symptoms	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
		(52.9)	[1.4; 12.4]		(47.1)	[0.7; 9.8]	[0.34; 1.80]		
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	67	32 (47.8)	7.6 [5.6; 12.4]	25	12 (48.0)	5.6 [1.4; -]	0.83 [0.43; 1.62]	0.582	0.250
Asia	13	7 (53.8)	8.9 [1.3; -]	9	8 (88.9)	3.5 [0.7; -]	0.42 [0.15; 1.20]	0.107	
Rest of the World	14	11 (78.6)	5.5 [0.7; 14.0]	11	6 (54.5)	5.6 [0.7; -]	1.29 [0.47; 3.57]	0.621	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	37 (59.7)	5.6 [3.0; 12.0]	34	22 (64.7)	3.9 [1.4; 5.6]	0.73 [0.43; 1.24]	0.243	0.440
Paclitaxel	32	13 (40.6)	12.4 [1.4; -]	11	4 (36.4)	Not reached [1.4; -]	1.28 [0.41; 3.98]	0.675	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	28	11 (39.3)	8.0 [3.5; -]	11	6 (54.5)	5.6 [0.7; -]	0.55 [0.20; 1.50]	0.243	0.371
No	66	39 (59.1)	5.6 [1.6; 12.0]	34	20 (58.8)	3.9 [1.4; 7.7]	0.92 [0.54; 1.58]	0.763	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	19 (52.8)	8.9 [1.6; 17.3]	22	15 (68.2)	3.6 [1.4; 5.6]	0.63 [0.32; 1.26]	0.192	0.571
<12 Months	7	3 (42.9)	7.7 [1.3; -]	5	1 (20.0)	Not reached [7.7; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	> 0.999	
≥12 Months	51	28 (54.9)	7.6 [1.4; 14.0]	18	10 (55.6)	5.6 [0.7; -]	0.88 [0.43; 1.82]	0.728	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021									
b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel									
c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy									
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data									
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval									
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)									
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; IVRS: Interactive Voice Response System; n.a.: not applicable (when estimation not possible); PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Belastung durch Haarausfall

Tabelle 4G-18: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-BR23 Upset by hair loss Imputed	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Age (Years)									
<65	73	53 (72.6)	1.4 [0.8; 1.4]	34	26 (76.5)	0.8 [0.7; 2.1]	0.88 [0.55; 1.41]	0.607	0.195
≥65	21	17 (81.0)	0.7 [0.7; 1.4]	11	8 (72.7)	1.4 [0.7; -]	1.50 [0.64; 3.50]	0.346	
ECOG Status									
0	60	43 (71.7)	1.4 [0.8; 1.4]	28	22 (78.6)	1.1 [0.7; 2.1]	0.93 [0.55; 1.55]	0.773	0.511
1	34	27 (79.4)	0.8 [0.7; 1.4]	17	12 (70.6)	0.8 [0.7; 3.5]	1.41 [0.68; 2.93]	0.350	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	67	48 (71.6)	0.8 [0.7; 1.4]	25	19 (76.0)	0.8 [0.7; 1.4]	0.91 [0.53; 1.55]	0.722	0.951
Asia	13	13 (100.0)	0.7 [0.7; 1.3]	9	8 (88.9)	0.7 [0.7; 0.8]	0.89 [0.36; 2.16]	0.789	
Rest of the World	14	9 (64.3)	3.5 [1.4; -]	11	7 (63.6)	4.9 [1.4; -]	1.01 [0.38; 2.72]	0.983	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	49 (79.0)	0.8 [0.8; 1.4]	34	28 (82.4)	0.8 [0.7; 2.1]	0.97 [0.61; 1.54]	0.883	0.437
Paclitaxel	32	21 (65.6)	1.1 [0.7; 1.5]	11	6 (54.5)	1.4 [0.7; -]	1.33 [0.54; 3.30]	0.537	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	28	20 (71.4)	1.4 [0.7; 3.5]	11	8 (72.7)	1.5 [0.7; -]	0.92 [0.41; 2.10]	0.847	0.698
No	66	50 (75.8)	0.8 [0.7; 1.4]	34	26 (76.5)	0.8 [0.7; 1.4]	1.09 [0.68; 1.76]	0.719	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	27 (75.0)	0.8 [0.7; 1.5]	22	19 (86.4)	0.7 [0.7; 1.4]	0.70 [0.39; 1.27]	0.240	0.256
<12 Months	7	5 (71.4)	0.8 [0.7; -]	5	2 (40.0)	5.5 [1.4; -]	1.72 [0.33; 9.01]	0.520	
≥12 Months	51	38 (74.5)	1.0 [0.7; 1.4]	18	13 (72.2)	2.1 [0.7; 18.9]	1.37 [0.73; 2.59]	0.331	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021									
b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel									
c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy									
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data									
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval									
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)									
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; IVRS: Interactive Voice Response System; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									

EQ-5D VASEQ-5D VAS (7 Punkte)

Tabelle 4G-19: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Gesundheitszustand für die EQ-5D VAS (7 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EQ-5D (7 points)	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
ECOG Status									
0	60	42 (70.0)	3.4 [1.4; 5.6]	28	20 (71.4)	1.4 [0.7; 3.6]	0.92 [0.53; 1.58]	0.762	0.193
1	34	24 (70.6)	1.6 [1.4; 3.5]	17	7 (41.2)	5.6 [0.7; -]	1.73 [0.74; 4.03]	0.202	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	45 (72.6)	3.4 [1.4; 3.6]	34	22 (64.7)	2.1 [0.8; 5.6]	1.17 [0.70; 1.97]	0.553	0.722
Paclitaxel	32	21 (65.6)	1.9 [1.4; 5.6]	11	5 (45.5)	1.4 [0.7; -]	0.99 [0.37; 2.68]	0.992	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	28	19 (67.9)	3.5 [1.4; 11.7]	11	5 (45.5)	2.1 [0.7; -]	1.15 [0.43; 3.10]	0.786	0.973
No	66	47 (71.2)	1.5 [1.4; 3.5]	34	22 (64.7)	1.6 [0.9; 5.6]	1.12 [0.67; 1.88]	0.658	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	28 (77.8)	1.4 [0.7; 3.2]	22	14 (63.6)	3.5 [1.4; 9.7]	1.64 [0.84; 3.17]	0.145	0.206
<12 Months	7	4 (57.1)	5.5 [0.7; -]	5	1 (20.0)	Not reached [1.4; -]	2.14 [0.23; 19.65]	0.502	
≥12 Months	51	34 (66.7)	3.5 [1.4; 6.8]	18	12 (66.7)	0.8 [0.7; -]	0.72 [0.37; 1.40]	0.333	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	56	39 (69.6)	3.2 [1.4; 5.6]	28	16 (57.1)	3.5 [0.8; -]	1.30 [0.72; 2.36]	0.388	0.255
≥3	38	27 (71.1)	1.9 [0.8; 3.5]	17	11 (64.7)	1.4 [0.7; -]	0.74 [0.36; 1.53]	0.421	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021									
b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel									
c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy									
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data									
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval									
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)									
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; IVRS: Interactive Voice Response System; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; VAS: Visual Analog Scale									

EQ-5D VAS (10 Punkte)

Tabelle 4G-20: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Gesundheitszustand für die EQ-5D VAS (10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EQ-5D (10 points)	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
ECOG Status									
0	60	39 (65.0)	3.5 [1.4; 6.8]	28	20 (71.4)	1.4 [0.8; 3.9]	0.81 [0.47; 1.41]	0.457	0.302
1	34	22 (64.7)	3.5 [1.4; 9.5]	17	7 (41.2)	5.6 [0.7; -]	1.33 [0.56; 3.12]	0.519	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	42 (67.7)	3.5 [1.6; 6.8]	34	22 (64.7)	2.8 [1.4; 5.6]	0.99 [0.59; 1.67]	0.969	0.637
Paclitaxel	32	19 (59.4)	2.4 [1.4; 14.7]	11	5 (45.5)	1.4 [0.7; -]	0.81 [0.29; 2.22]	0.682	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	28	16 (57.1)	6.8 [1.9; 14.7]	11	5 (45.5)	2.1 [0.7; -]	0.96 [0.35; 2.62]	0.932	0.908
No	66	45 (68.2)	3.5 [1.4; 3.6]	34	22 (64.7)	2.8 [0.9; 5.6]	0.99 [0.59; 1.67]	0.981	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	56	38 (67.9)	3.5 [1.4; 9.5]	28	16 (57.1)	3.6 [1.4; -]	1.20 [0.66; 2.19]	0.550	0.117
≥3	38	23 (60.5)	3.5 [1.4; 9.8]	17	11 (64.7)	1.4 [0.7; -]	0.58 [0.28; 1.20]	0.143	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021									
b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel									
c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy									
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data									
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval									
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)									
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; IVRS: Interactive Voice Response System; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; VAS: Visual Analog Scale									

Anhang 4-G4.3: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Hauptanalyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung) dargestellt, für die ein nicht signifikanter Interaktionstest ($p \geq 0,05$) vorliegt.

EORTC QLQ-C30*EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus*

Tabelle 4G-21: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Global health status/Quality of Life	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Age (Years)									
<65	73	42 (57.5)	5.2 [3.2; 9.7]	34	17 (50.0)	4.8 [3.4; 14.5]	0.93 [0.53; 1.64]	0.811	0.854
≥65	21	13 (61.9)	9.9 [1.4; 21.2]	11	5 (45.5)	5.6 [0.7; -]	1.02 [0.36; 2.87]	0.976	
ECOG Status									
0	60	31 (51.7)	7.4 [3.7; 21.2]	28	17 (60.7)	3.5 [1.4; 14.5]	0.75 [0.41; 1.36]	0.347	0.113
1	34	24 (70.6)	5.2 [1.7; 9.9]	17	5 (29.4)	5.6 [4.8; -]	1.71 [0.65; 4.51]	0.280	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	67	39 (58.2)	5.8 [3.5; 9.7]	25	11 (44.0)	4.8 [1.4; -]	0.83 [0.42; 1.62]	0.577	0.718
Asia	13	8 (61.5)	3.5 [0.7; -]	9	7 (77.8)	5.6 [0.7; -]	0.85 [0.30; 2.43]	0.763	
Rest of the World	14	8 (57.1)	11.8 [1.4; -]	11	4 (36.4)	Not reached [3.0; -]	1.42 [0.42; 4.76]	0.568	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	37 (59.7)	5.6 [3.0; 11.8]	34	18 (52.9)	4.9 [3.4; 14.5]	1.03 [0.59; 1.81]	0.915	0.956
Paclitaxel	32	18 (56.3)	7.4 [3.5; 18.4]	11	4 (36.4)	5.6 [1.4; -]	0.93 [0.31; 2.80]	0.904	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	28	15 (53.6)	8.3 [4.0; 14.7]	11	5 (45.5)	5.6 [0.7; -]	0.86 [0.31; 2.39]	0.768	0.781
No	66	40 (60.6)	3.8 [3.0; 9.7]	34	17 (50.0)	4.9 [3.0; 14.5]	1.03 [0.59; 1.82]	0.910	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	21 (58.3)	3.8 [1.7; 16.4]	22	14 (63.6)	4.9 [1.4; 9.7]	0.77 [0.39; 1.54]	0.467	0.540
<12 Months	7	4 (57.1)	5.8 [0.7; -]	5	1 (20.0)	Not reached [1.4; -]	1.86 [0.21; 16.66]	0.579	
≥12 Months	51	30 (58.8)	6.8 [3.5; 11.8]	18	7 (38.9)	5.6 [0.7; -]	1.20 [0.53; 2.75]	0.659	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	56	35 (62.5)	5.8 [3.5; 11.8]	28	14 (50.0)	5.6 [3.0; -]	1.11 [0.60; 2.06]	0.746	0.423
≥3	38	20 (52.6)	7.4 [1.6; 9.9]	17	8 (47.1)	4.8 [0.7; 5.6]	0.68 [0.29; 1.60]	0.381	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021									
b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel									
c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy									

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b		Placebo + Chemotherapy ^b		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Global health status/Quality of Life	Participants with Event N ^c n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Participants with Event N ^c n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; IVRS: Interactive Voice Response System; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1							

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Tabelle 4G-22: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Physical functioning	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Age (Years)									
<65	73	47 (64.4)	5.6 [3.5; 7.9]	34	18 (52.9)	4.9 [3.0; 14.5]	1.07 [0.62; 1.85]	0.805	0.472
≥65	21	16 (76.2)	6.9 [3.5; 11.3]	11	5 (45.5)	9.5 [0.7; -]	1.64 [0.60; 4.52]	0.336	
ECOG Status									
0	60	37 (61.7)	7.4 [4.0; 10.3]	28	16 (57.1)	5.6 [3.4; 22.7]	1.06 [0.59; 1.92]	0.838	0.669
1	34	26 (76.5)	3.5 [1.4; 7.9]	17	7 (41.2)	5.6 [1.3; -]	1.34 [0.58; 3.12]	0.492	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	67	40 (59.7)	6.4 [3.5; 7.9]	25	12 (48.0)	3.5 [1.4; 22.7]	1.05 [0.55; 2.01]	0.884	0.242
Asia	13	11 (84.6)	5.6 [1.5; 7.7]	9	8 (88.9)	5.6 [0.7; 9.7]	0.88 [0.34; 2.24]	0.785	
Rest of the World	14	12 (85.7)	9.7 [3.0; 11.8]	11	3 (27.3)	Not reached [0.7; -]	2.92 [0.81; 10.51]	0.102	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	44 (71.0)	6.8 [3.5; 7.9]	34	18 (52.9)	5.6 [3.4; 14.5]	1.22 [0.71; 2.12]	0.474	0.764
Paclitaxel	32	19 (59.4)	5.6 [3.9; 11.8]	11	5 (45.5)	1.4 [1.3; -]	1.31 [0.44; 3.88]	0.630	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	28	19 (67.9)	5.6 [1.4; 13.3]	11	7 (63.6)	3.5 [0.7; -]	0.61 [0.25; 1.50]	0.281	0.135
No	66	44 (66.7)	6.9 [3.8; 7.9]	34	16 (47.1)	5.6 [3.0; 22.7]	1.38 [0.77; 2.45]	0.276	

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Physical functioning	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	23 (63.9)	6.9 [3.4; 10.3]	22	12 (54.5)	5.6 [1.4; 14.5]	1.03 [0.51; 2.09]	0.927	0.708
<12 Months	7	5 (71.4)	3.5 [0.7; -]	5	2 (40.0)	5.5 [1.4; -]	1.00 [0.18; 5.61]	0.998	
≥12 Months	51	35 (68.6)	6.8 [3.5; 9.7]	18	9 (50.0)	3.5 [1.4; -]	1.54 [0.73; 3.26]	0.262	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	56	41 (73.2)	6.8 [3.5; 7.9]	28	14 (50.0)	9.5 [3.5; 22.7]	1.42 [0.77; 2.61]	0.262	0.262
≥3	38	22 (57.9)	5.6 [3.4; 10.3]	17	9 (52.9)	3.4 [1.3; -]	0.81 [0.37; 1.77]	0.590	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; IVRS: Interactive Voice Response System; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Tabelle 4G-23: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Role functioning	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Age (Years)									
<65	73	49 (67.1)	3.4 [1.4; 3.9]	34	21 (61.8)	3.5 [1.4; 9.7]	1.19 [0.71; 1.99]	0.499	0.711
≥65	21	13 (61.9)	5.8 [0.8; 16.4]	11	5 (45.5)	5.6 [0.7; -]	1.38 [0.49; 3.87]	0.544	
ECOG Status									
0	60	37 (61.7)	3.5 [1.4; 7.4]	28	18 (64.3)	5.6 [1.4; 12.2]	1.19 [0.68; 2.10]	0.547	0.847
1	34	25 (73.5)	1.5 [1.0; 5.8]	17	8 (47.1)	3.5 [0.7; -]	1.29 [0.58; 2.87]	0.534	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	67	42 (62.7)	3.0 [1.4; 5.8]	25	12 (48.0)	3.5 [1.4; -]	1.37 [0.72; 2.61]	0.335	0.838
Asia	13	9 (69.2)	3.5 [1.4; -]	9	7 (77.8)	5.6 [0.7; -]	1.26 [0.44; 3.58]	0.662	

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Role functioning	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Rest of the World	14	11 (78.6)	5.6 [0.8; 10.3]	11	7 (63.6)	3.5 [0.7; -]	1.16 [0.45; 3.03]	0.759	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	42 (67.7)	3.4 [1.4; 7.4]	34	21 (61.8)	3.5 [1.4; 12.2]	1.17 [0.69; 1.97]	0.568	0.596
Paclitaxel	32	20 (62.5)	3.4 [1.4; 5.8]	11	5 (45.5)	7.1 [0.7; -]	1.50 [0.56; 4.01]	0.416	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	28	20 (71.4)	1.4 [0.8; 5.8]	11	7 (63.6)	2.5 [0.7; -]	1.02 [0.43; 2.43]	0.957	0.674
No	66	42 (63.6)	3.5 [1.6; 7.4]	34	19 (55.9)	5.6 [3.0; 17.3]	1.29 [0.75; 2.22]	0.361	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	21 (58.3)	3.9 [1.4; 10.3]	22	15 (68.2)	5.6 [1.4; 9.7]	0.86 [0.44; 1.68]	0.667	0.311
<12 Months	7	5 (71.4)	5.8 [0.7; -]	5	1 (20.0)	Not reached [1.4; -]	2.56 [0.29; 22.45]	0.395	
≥12 Months	51	36 (70.6)	3.0 [1.4; 3.5]	18	10 (55.6)	3.5 [0.7; -]	1.53 [0.75; 3.11]	0.239	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	56	40 (71.4)	3.5 [1.4; 5.8]	28	14 (50.0)	5.6 [1.4; -]	1.69 [0.92; 3.12]	0.091	0.073
≥3	38	22 (57.9)	3.4 [0.8; 9.7]	17	12 (70.6)	3.4 [0.7; 7.1]	0.72 [0.35; 1.46]	0.360	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; IVRS: Interactive Voice Response System; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4G-24: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Emotional functioning	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Age (Years)									
<65	73	36	7.7	34	16	5.6	0.99	0.966	0.311

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Emotional functioning	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
≥65	21	11 (49.3) (52.4)	11.8 [3.9; 12.0] [6.3; 22.1]	11	3 (47.1) (27.3)	Not reached [0.7; -] [3.5; -]	1.89 [0.55; 1.79] [0.52; 6.82]	0.332	
ECOG Status									
0	60	29 (48.3)	9.7 [6.3; 22.1]	28	11 (39.3)	18.4 [3.5; -]	1.29 [0.64; 2.58]	0.478	0.592
1	34	18 (52.9)	6.4 [3.0; 11.8]	17	8 (47.1)	4.8 [0.7; -]	0.91 [0.39; 2.10]	0.818	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	67	32 (47.8)	7.7 [3.6; 13.6]	25	9 (36.0)	18.4 [3.5; -]	1.35 [0.64; 2.84]	0.425	0.736
Asia	13	5 (38.5)	16.9 [3.9; -]	9	4 (44.4)	9.7 [1.4; -]	0.71 [0.17; 2.90]	0.632	
Rest of the World	14	10 (71.4)	9.7 [1.4; 11.8]	11	6 (54.5)	5.3 [0.7; -]	1.12 [0.40; 3.11]	0.827	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	33 (53.2)	7.7 [5.6; 11.8]	34	16 (47.1)	5.6 [3.5; -]	1.19 [0.65; 2.16]	0.580	0.817
Paclitaxel	32	14 (43.8)	11.3 [3.6; -]	11	3 (27.3)	Not reached [0.8; -]	1.38 [0.39; 4.85]	0.612	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	28	12 (42.9)	7.7 [5.6; -]	11	3 (27.3)	Not reached [1.4; -]	1.29 [0.36; 4.66]	0.696	0.827
No	66	35 (53.0)	9.7 [3.9; 12.0]	34	16 (47.1)	5.6 [3.5; -]	1.18 [0.65; 2.14]	0.582	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	16 (44.4)	11.8 [3.9; 24.1]	22	11 (50.0)	5.6 [3.5; -]	0.67 [0.30; 1.49]	0.330	0.169
<12 Months	7	4 (57.1)	5.5 [0.7; -]	5	1 (20.0)	Not reached [0.8; -]	2.06 [0.23; 18.56]	0.519	
≥12 Months	51	27 (52.9)	9.7 [5.6; 12.0]	18	7 (38.9)	18.4 [3.5; -]	1.64 [0.70; 3.80]	0.252	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021									
b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel									
c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy									
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data									
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval									
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)									
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; IVRS: Interactive Voice Response System; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Tabelle 4G-25: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Cognitive functioning	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Age (Years)									
<65	73	50 (68.5)	3.5 [3.2; 5.6]	34	19 (55.9)	3.9 [1.4; 9.7]	1.21 [0.71; 2.05]	0.490	0.575
≥65	21	16 (76.2)	3.4 [0.8; 5.6]	11	8 (72.7)	3.0 [0.7; 9.5]	0.89 [0.37; 2.12]	0.789	
ECOG Status									
0	60	42 (70.0)	5.5 [3.5; 5.7]	28	18 (64.3)	5.6 [3.0; 9.7]	1.15 [0.66; 2.00]	0.623	0.717
1	34	24 (70.6)	1.5 [1.4; 3.4]	17	9 (52.9)	1.4 [0.7; -]	0.95 [0.44; 2.05]	0.891	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	67	46 (68.7)	3.5 [1.6; 3.8]	25	14 (56.0)	3.5 [0.9; 9.5]	1.11 [0.60; 2.07]	0.741	0.657
Asia	13	12 (92.3)	3.5 [0.8; 5.6]	9	8 (88.9)	5.6 [0.7; -]	1.90 [0.73; 4.91]	0.185	
Rest of the World	14	8 (57.1)	5.6 [1.4; -]	11	5 (45.5)	3.9 [0.7; -]	0.85 [0.27; 2.65]	0.782	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	43 (69.4)	3.8 [3.5; 5.6]	34	22 (64.7)	3.5 [1.4; 6.0]	0.97 [0.58; 1.62]	0.895	0.178
Paclitaxel	32	23 (71.9)	3.2 [1.4; 5.5]	11	5 (45.5)	22.7 [0.7; -]	2.22 [0.76; 6.48]	0.145	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	28	22 (78.6)	1.5 [1.4; 5.6]	11	8 (72.7)	3.5 [0.7; 6.0]	1.13 [0.50; 2.55]	0.772	0.906
No	66	44 (66.7)	3.8 [3.4; 5.6]	34	19 (55.9)	5.6 [1.4; 9.7]	1.10 [0.64; 1.90]	0.720	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	24 (66.7)	3.5 [2.6; 5.5]	22	12 (54.5)	5.6 [1.4; -]	1.11 [0.54; 2.26]	0.782	0.991
<12 Months	7	5 (71.4)	1.5 [0.7; -]	5	2 (40.0)	5.5 [1.4; -]	1.04 [0.19; 5.53]	0.968	
≥12 Months	51	37 (72.5)	3.7 [1.4; 5.6]	18	13 (72.2)	3.5 [0.9; 7.6]	1.04 [0.55; 1.97]	0.894	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	56	43 (76.8)	3.6 [1.5; 5.5]	28	16 (57.1)	5.6 [3.5; 9.7]	1.45 [0.82; 2.58]	0.203	0.082
≥3	38	23 (60.5)	3.5 [1.6; 5.6]	17	11 (64.7)	1.4 [0.7; 5.6]	0.64 [0.31; 1.34]	0.239	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021									
b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel									
c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy									
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data									
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval									
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)									

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b		Placebo + Chemotherapy ^b		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Cognitive functioning	Participants with Event N ^c n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Participants with Event N ^c n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)							
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; IVRS: Interactive Voice Response System; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1							

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Tabelle 4G-26: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Social functioning	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Age (Years)									
<65	73	49 (67.1)	3.5 [1.6; 3.8]	34	21 (61.8)	3.5 [1.4; 11.8]	0.95 [0.57; 1.60]	0.858	0.610
≥65	21	16 (76.2)	2.6 [0.7; 13.3]	11	6 (54.5)	2.1 [0.7; -]	1.18 [0.46; 3.06]	0.728	
ECOG Status									
0	60	38 (63.3)	3.8 [3.4; 14.7]	28	19 (67.9)	3.5 [1.4; 11.8]	0.80 [0.46; 1.41]	0.441	0.162
1	34	27 (79.4)	1.4 [0.8; 3.4]	17	8 (47.1)	1.3 [0.7; -]	1.40 [0.63; 3.09]	0.409	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	67	46 (68.7)	3.5 [1.4; 3.8]	25	13 (52.0)	3.5 [0.7; -]	1.05 [0.56; 1.95]	0.888	0.940
Asia	13	10 (76.9)	3.4 [0.7; 7.7]	9	8 (88.9)	3.5 [0.7; 11.8]	1.16 [0.42; 3.21]	0.769	
Rest of the World	14	9 (64.3)	3.5 [0.7; 14.7]	11	6 (54.5)	3.5 [0.7; -]	1.12 [0.40; 3.16]	0.828	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	44 (71.0)	2.6 [1.4; 3.8]	34	21 (61.8)	3.5 [1.4; 11.8]	1.20 [0.71; 2.03]	0.494	0.486
Paclitaxel	32	21 (65.6)	3.6 [2.6; 16.9]	11	6 (54.5)	5.5 [0.7; -]	0.82 [0.32; 2.12]	0.685	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	28	17 (60.7)	3.4 [0.8; -]	11	6 (54.5)	3.5 [0.7; -]	1.09 [0.43; 2.80]	0.854	0.851
No	66	48 (72.7)	3.5 [1.6; 3.8]	34	21 (61.8)	3.5 [0.8; 11.8]	1.01 [0.60; 1.69]	0.974	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	25 (69.4)	3.5 [1.6; 9.9]	22	13 (59.1)	3.5 [0.7; 12.5]	0.94 [0.47; 1.86]	0.857	0.820
<12 Months	7	5 (71.4)	3.4 [0.7; -]	5	2 (40.0)	3.5 [0.8; -]	1.73 [0.32; 9.45]	0.527	

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Social functioning	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
≥12 Months	51	35 (68.6)	3.4 [1.4; 7.7]	18	12 (66.7)	3.5 [0.7; 17.7]	1.06 [0.55; 2.06]	0.855	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	56	40 (71.4)	3.5 [1.4; 3.9]	28	15 (53.6)	4.9 [2.1; 12.5]	1.30 [0.71; 2.35]	0.395	0.150
≥3	38	25 (65.8)	3.4 [1.6; 9.9]	17	12 (70.6)	1.0 [0.7; -]	0.67 [0.33; 1.35]	0.260	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; IVRS: Interactive Voice Response System; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									

EORTC QLQ-BR23*EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Körperbild*

Tabelle 4G-27: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-BR23 Body image	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Age (Years)									
<65	73	40 (54.8)	3.8 [3.4; 8.9]	34	20 (58.8)	3.4 [1.4; 5.6]	0.72 [0.42; 1.24]	0.237	0.913
≥65	21	10 (47.6)	6.3 [1.3; -]	11	7 (63.6)	4.6 [0.7; -]	0.68 [0.25; 1.84]	0.447	
ECOG Status									
0	60	29 (48.3)	8.9 [3.7; 22.1]	28	17 (60.7)	4.1 [1.4; -]	0.64 [0.34; 1.17]	0.147	0.482
1	34	21 (61.8)	3.5 [1.3; 5.6]	17	10 (58.8)	3.0 [0.8; 5.6]	0.89 [0.40; 1.95]	0.765	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	67	35 (52.2)	5.6 [3.5; 7.6]	25	17 (68.0)	3.0 [1.4; 3.5]	0.48 [0.27; 0.88]	0.016	0.181
Asia	13	6 (46.2)	8.9 [0.7; -]	9	6 (66.7)	5.6 [0.7; -]	0.57 [0.17; 1.88]	0.356	
Rest of the World	14	9 (64.3)	3.5 [1.3; 22.1]	11	4 (36.4)	17.6 [1.4; -]	1.78 [0.54; 5.92]	0.347	

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-BR23 Body image	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	37 (59.7)	3.7 [1.4; 13.2]	34	22 (64.7)	3.5 [1.4; 5.6]	0.83 [0.48; 1.41]	0.481	0.567
Paclitaxel	32	13 (40.6)	7.6 [3.5; -]	11	5 (45.5)	3.4 [1.3; -]	0.54 [0.18; 1.61]	0.270	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	28	17 (60.7)	3.5 [1.4; 13.3]	11	7 (63.6)	4.1 [0.7; 5.6]	0.69 [0.28; 1.72]	0.430	0.954
No	66	33 (50.0)	5.6 [3.5; 8.9]	34	20 (58.8)	3.4 [1.4; 17.6]	0.72 [0.41; 1.26]	0.244	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	17 (47.2)	6.3 [3.5; -]	22	13 (59.1)	3.4 [1.4; -]	0.69 [0.33; 1.44]	0.327	0.945
<12 Months	7	4 (57.1)	3.5 [1.3; -]	5	2 (40.0)	2.5 [1.4; -]	0.46 [0.08; 2.76]	0.394	
≥12 Months	51	29 (56.9)	3.8 [1.4; 13.2]	18	12 (66.7)	4.1 [0.7; 17.6]	0.74 [0.37; 1.46]	0.380	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021									
b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel									
c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy									
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data									
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval									
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)									
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; IVRS: Interactive Voice Response System; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									

EORTC QLQ-BR23*EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Sexuelle Aktivität*

Tabelle 4G-28: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-BR23 Sexual functioning	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Age (Years)									
<65	73	31 (42.5)	14.0 [3.6; -]	34	16 (47.1)	6.0 [1.4; -]	0.78 [0.43; 1.43]	0.422	0.677
≥65	21	3 (14.3)	Not reached [-; -]	11	1 (9.1)	Not reached [0.7; -]	1.48 [0.15; 14.21]	0.735	
ECOG Status									
0	60	24 (40.0)	21.4 [3.9; -]	28	14 (50.0)	6.0 [0.8; -]	0.73 [0.38; 1.41]	0.352	0.419

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-BR23 Sexual functioning	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
1	34	10 (29.4)	Not reached [3.6; -]	17	3 (17.6)	7.2 [1.4; -]	1.27 [0.35; 4.64]	0.715	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	67	21 (31.3)	Not reached [4.9; -]	25	8 (32.0)	22.7 [1.4; -]	0.81 [0.36; 1.82]	0.605	0.529
Asia	13	5 (38.5)	Not reached [0.7; -]	9	2 (22.2)	Not reached [0.7; -]	1.84 [0.35; 9.50]	0.469	
Rest of the World	14	8 (57.1)	5.6 [1.4; -]	11	7 (63.6)	2.2 [0.7; -]	0.64 [0.23; 1.78]	0.395	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	28	11 (39.3)	21.4 [3.2; -]	11	5 (45.5)	6.0 [0.7; -]	0.61 [0.21; 1.78]	0.362	0.703
No	66	23 (34.8)	Not reached [3.9; -]	34	12 (35.3)	22.7 [3.6; -]	0.89 [0.44; 1.80]	0.754	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	12 (33.3)	Not reached [1.6; -]	22	9 (40.9)	7.2 [0.7; -]	0.77 [0.32; 1.83]	0.555	0.192
<12 Months	7	3 (42.9)	5.6 [0.8; -]	5	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.192	
≥12 Months	51	19 (37.3)	21.4 [3.9; -]	18	8 (44.4)	6.0 [0.8; -]	0.77 [0.34; 1.76]	0.533	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	56	20 (35.7)	Not reached [3.8; -]	28	13 (46.4)	6.0 [1.4; -]	0.64 [0.32; 1.28]	0.205	0.220
≥3	38	14 (36.8)	21.4 [1.6; -]	17	4 (23.5)	7.2 [7.2; -]	1.33 [0.43; 4.10]	0.621	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; IVRS: Interactive Voice Response System; n.a.: not applicable (when estimation not possible); PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									

EORTC QLQ-BR23*EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Sexueller Genuss*

Tabelle 4G-29: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Sexueller Genuss des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-BR23 Sexual enjoyment	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Age (Years)									
<65	46	11 (23.9)	6.3 [3.4; -]	19	4 (21.1)	Not reached [0.7; -]	0.90 [0.29; 2.85]	0.864	0.097
≥65	6	1 (16.7)	5.6 [-; -]	4	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.	
ECOG Status									
0	36	9 (25.0)	6.3 [0.8; -]	16	4 (25.0)	Not reached [0.7; -]	1.10 [0.34; 3.61]	0.872	0.224
1	16	3 (18.8)	10.3 [3.8; -]	7	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.237	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	34	8 (23.5)	10.3 [0.8; -]	14	2 (14.3)	Not reached [0.7; -]	1.58 [0.33; 7.51]	0.566	0.057
Asia	8	1 (12.5)	Not reached [5.6; -]	3	2 (66.7)	2.1 [0.8; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	> 0.999	
Rest of the World	10	3 (30.0)	6.3 [0.7; -]	6	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.162	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	41	9 (22.0)	5.6 [1.4; -]	18	4 (22.2)	Not reached [0.7; -]	1.00 [0.30; 3.29]	> 0.999	0.154
Paclitaxel	11	3 (27.3)	10.3 [0.5; -]	5	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.249	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	15	5 (33.3)	n.c.	7	3 (42.9)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
No	37	7 (18.9)	n.c.	16	1 (6.3)	n.c.	n.c.	n.c.	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	22	3 (13.6)	n.c.	10	1 (10.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
<12 Months	3	0 (0.0)	n.c.	3	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	
≥12 Months	27	9 (33.3)	n.c.	10	3 (30.0)	n.c.	n.c.	n.c.	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	30	5 (16.7)	n.c.	16	3 (18.8)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
≥3	22	7 (31.8)	n.c.	7	1 (14.3)	n.c.	n.c.	n.c.	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021									
b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel									
c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy									
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data									

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b		Placebo + Chemotherapy ^b		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-BR23 Sexual enjoyment	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval							
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)							
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)							
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; IVRS: Interactive Voice Response System; n.a.: not applicable (when estimation not possible); n.c.: not calculated. At least 10 participants per subgroup and at least 10 events in one of the subgroups necessary; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1							

EORTC QLQ-BR23**EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Zukunftsperspektive**

Tabelle 4G-30: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-BR23 Future perspective	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Age (Years)									
<65	73	30 (41.1)	13.3 [5.6; -]	34	14 (41.2)	9.2 [3.4; -]	0.96 [0.50; 1.82]	0.895	0.561
≥65	21	8 (38.1)	7.7 [3.7; -]	11	3 (27.3)	Not reached [0.7; -]	1.49 [0.39; 5.62]	0.560	
ECOG Status									
0	60	24 (40.0)	9.8 [6.3; -]	28	11 (39.3)	25.3 [4.9; -]	1.10 [0.54; 2.26]	0.789	0.674
1	34	14 (41.2)	11.3 [1.5; -]	17	6 (35.3)	5.6 [0.7; -]	0.90 [0.34; 2.36]	0.826	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	67	23 (34.3)	11.3 [6.3; -]	25	7 (28.0)	Not reached [3.4; -]	1.04 [0.44; 2.41]	0.936	0.916
Asia	13	6 (46.2)	17.3 [1.5; -]	9	4 (44.4)	5.6 [1.4; -]	1.44 [0.35; 5.89]	0.615	
Rest of the World	14	9 (64.3)	3.4 [0.7; 13.3]	11	6 (54.5)	4.9 [1.4; -]	1.43 [0.50; 4.04]	0.504	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	25 (40.3)	13.3 [5.6; -]	34	11 (32.4)	25.3 [4.9; -]	1.37 [0.67; 2.79]	0.393	0.149
Paclitaxel	32	13 (40.6)	11.3 [3.9; -]	11	6 (54.5)	1.4 [0.7; -]	0.52 [0.20; 1.38]	0.190	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	28	8 (28.6)	Not reached [7.7; -]	11	3 (27.3)	Not reached [1.4; -]	0.78 [0.20; 3.02]	0.719	0.645
No	66	30 (45.5)	7.4 [3.8; -]	34	14 (41.2)	9.2 [3.6; -]	1.14 [0.61; 2.16]	0.681	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	16	7.7	22	11	5.6	0.81	0.585	0.223

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-BR23 Future perspective	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
<12 Months	7	(44.4) 3 (42.9)	[3.2; -] 13.3 [0.8; -]	5	(50.0) 0 (0.0)	[3.4; -] Not reached [-; -]	[0.37; 1.75] n.a. [n.a.; n.a.]	0.096	
≥12 Months	51	19 (37.3)	17.3 [5.6; -]	18	6 (33.3)	Not reached [1.4; -]	1.14 [0.45; 2.85]	0.786	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	56	26 (46.4)	7.9 [3.7; -]	28	11 (39.3)	25.3 [3.6; -]	1.21 [0.59; 2.45]	0.606	0.441
≥3	38	12 (31.6)	17.3 [6.3; -]	17	6 (35.3)	9.2 [3.4; -]	0.72 [0.27; 1.94]	0.518	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; IVRS: Interactive Voice Response System; n.a.: not applicable (when estimation not possible); PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									

Anhang 4-G4.4: Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Tabelle 4G-31: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
Adverse Events	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Age (Years)									
<65	74	72 (97.3)	1.1 [0.4; 1.7]	35	33 (94.3)	1.1 [0.3; 2.0]	0.94 [0.62; 1.43]	0.780	0.835
≥65	21	21 (100.0)	1.3 [0.1; 2.1]	12	12 (100.0)	1.4 [0.3; 3.0]	1.07 [0.52; 2.19]	0.863	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	68	66 (97.1)	1.3 [0.7; 1.7]	27	26 (96.3)	1.1 [0.1; 1.7]	0.78 [0.50; 1.23]	0.290	0.314
Asia	13	13 (100.0)	0.4 [0.1; 1.1]	9	9 (100.0)	1.3 [0.3; -]	1.04 [0.43; 2.54]	0.933	
Rest of the World	14	14 (100.0)	1.1 [0.1; 2.9]	11	10 (90.9)	2.3 [0.4; 5.9]	1.70 [0.73; 3.96]	0.218	

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
Adverse Events	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	61 (98.4)	1.1 [0.4; 1.4]	36	36 (100.0)	1.1 [0.3; 2.0]	0.90 [0.59; 1.37]	0.630	0.457
Paclitaxel	33	32 (97.0)	1.3 [0.4; 2.3]	11	9 (81.8)	1.3 [0.1; 3.7]	1.20 [0.57; 2.53]	0.625	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	29	29 (100.0)	0.9 [0.3; 1.4]	11	11 (100.0)	1.4 [0.1; 2.1]	0.86 [0.42; 1.76]	0.687	0.708
No	66	64 (97.0)	1.2 [0.7; 2.0]	36	34 (94.4)	1.1 [0.4; 2.1]	0.98 [0.65; 1.49]	0.940	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis <12 Months	36	35 (97.2)	1.6 [0.4; 2.3]	23	22 (95.7)	1.1 [0.3; 2.1]	0.81 [0.47; 1.39]	0.446	0.552
	7	6 (85.7)	0.3 [0.1; 3.0]	5	5 (100.0)	0.3 [0.1; -]	0.85 [0.26; 2.79]	0.785	
≥12 Months	52	52 (100.0)	1.1 [0.4; 1.4]	19	18 (94.7)	1.7 [0.3; 2.1]	1.18 [0.69; 2.03]	0.546	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	56	54 (96.4)	1.4 [1.1; 2.1]	29	27 (93.1)	1.3 [0.7; 2.1]	0.94 [0.59; 1.50]	0.799	0.954
≥3	39	39 (100.0)	0.4 [0.3; 1.1]	18	18 (100.0)	0.4 [0.1; 1.7]	0.83 [0.47; 1.46]	0.514	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021									
b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel									
c: Number of participants: all-participants-as-treated population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy									
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data									
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval									
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)									
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; IVRS: Interactive Voice Response System; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4G-32: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
Serious Adverse Events	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Age (Years)									
<65	74	17 (23.0)	128.0 [128.0; -]	35	2 (5.7)	Not reached [84.0; -]	4.06 [0.94; 17.58]	0.061	0.152
≥65	21	11 (52.4)	81.7 [19.1; -]	12	5 (41.7)	86.4 [5.6; -]	1.13 [0.39; 3.26]	0.825	

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
Serious Adverse Events	N ^c	Participants with Event	Median Time ^d in weeks	N ^c	Participants with Event	Median Time ^d in weeks	Hazard Ratio	p-Value ^{e,f}	
		n (%)	[95 %-CI]		n (%)	[95 %-CI]			
ECOG Status									
0	60	14 (23.3)	128.0 [89.1; -]	29	3 (10.3)	Not reached [84.0; -]	2.15 [0.62; 7.52]	0.229	0.732
1	35	14 (40.0)	109.9 [22.4; -]	18	4 (22.2)	Not reached [9.4; -]	1.76 [0.58; 5.38]	0.320	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	68	21 (30.9)	Not reached [89.1; -]	27	6 (22.2)	Not reached [86.4; -]	1.36 [0.55; 3.37]	0.508	0.306
Asia	13	4 (30.8)	Not reached [14.4; -]	9	1 (11.1)	84.0 [-; -]	3.09 [0.34; 27.80]	0.313	
Rest of the World	14	3 (21.4)	128.0 [57.1; -]	11	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.445	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	17 (27.4)	128.0 [109.9; -]	36	4 (11.1)	Not reached [84.0; -]	2.38 [0.80; 7.09]	0.120	0.270
Paclitaxel	33	11 (33.3)	Not reached [81.7; -]	11	3 (27.3)	Not reached [5.6; -]	0.99 [0.27; 3.58]	0.988	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	29	7 (24.1)	128.0 [-; -]	11	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.124	0.115
No	66	21 (31.8)	Not reached [81.7; -]	36	7 (19.4)	Not reached [84.0; -]	1.53 [0.65; 3.61]	0.330	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	56	14 (25.0)	128.0 [109.9; -]	29	4 (13.8)	Not reached [84.0; -]	1.78 [0.58; 5.43]	0.312	0.929
≥3	39	14 (35.9)	89.1 [22.4; -]	18	3 (16.7)	Not reached [-; -]	2.23 [0.64; 7.76]	0.209	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021									
b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel									
c: Number of participants: all-participants-as-treated population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy									
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data									
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval									
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)									
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IVRS: Interactive Voice Response System; n.a.: not applicable (when estimation not possible); PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									

*Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)*Tabelle 4G-33: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Age (Years)									
<65	74	46 (62.2)	25.3 [16.1; 44.7]	35	14 (40.0)	84.0 [15.9; -]	1.47 [0.81; 2.68]	0.209	0.170
≥65	21	15 (71.4)	24.6 [7.4; 62.9]	12	9 (75.0)	9.6 [2.1; 66.1]	0.69 [0.30; 1.60]	0.392	
ECOG Status									
0	60	37 (61.7)	27.1 [18.3; 62.9]	29	14 (48.3)	66.1 [13.3; -]	1.28 [0.69; 2.38]	0.430	0.751
1	35	24 (68.6)	24.1 [11.3; 36.9]	18	9 (50.0)	22.1 [3.4; -]	0.96 [0.44; 2.10]	0.917	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	68	45 (66.2)	24.6 [14.9; 36.9]	27	15 (55.6)	22.1 [7.1; -]	1.04 [0.58; 1.87]	0.895	0.641
Asia	13	9 (69.2)	17.1 [3.0; -]	9	6 (66.7)	12.1 [2.1; -]	1.24 [0.41; 3.72]	0.698	
Rest of the World	14	7 (50.0)	56.4 [25.3; -]	11	2 (18.2)	Not reached [10.6; -]	1.95 [0.39; 9.66]	0.414	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	38 (61.3)	27.1 [16.1; 52.6]	36	17 (47.2)	66.1 [15.9; -]	1.29 [0.73; 2.29]	0.388	0.581
Paclitaxel	33	23 (69.7)	22.4 [14.7; 44.7]	11	6 (54.5)	12.1 [2.1; -]	0.91 [0.36; 2.26]	0.833	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	29	15 (51.7)	63.1 [12.1; -]	11	5 (45.5)	Not reached [9.0; -]	0.93 [0.33; 2.61]	0.885	0.415
No	66	46 (69.7)	24.7 [15.0; 36.9]	36	18 (50.0)	28.1 [12.0; -]	1.34 [0.78; 2.33]	0.291	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	25 (69.4)	22.4 [14.4; 52.6]	23	11 (47.8)	28.1 [8.9; -]	1.16 [0.57; 2.36]	0.691	0.815
<12 Months	7	4 (57.1)	25.3 [10.4; -]	5	3 (60.0)	66.1 [1.9; -]	1.13 [0.20; 6.33]	0.888	
≥12 Months	52	32 (61.5)	30.0 [15.0; 62.3]	19	9 (47.4)	22.1 [10.6; -]	1.39 [0.66; 2.93]	0.382	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	56	35 (62.5)	31.3 [24.1; 52.6]	29	12 (41.4)	66.1 [17.4; -]	1.39 [0.72; 2.70]	0.324	0.399
≥3	39	26 (66.7)	20.1 [6.1; 62.3]	18	11 (61.1)	13.9 [6.1; -]	0.97 [0.48; 1.98]	0.941	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: all-participants-as-treated population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)									

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IVRS: Interactive Voice Response System; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4G-34: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Age (Years)									
<65	74	18 (24.3)	Not reached [102.1; -]	35	2 (5.7)	Not reached [-; -]	3.66 [0.85; 15.80]	0.082	0.406
≥65	21	6 (28.6)	Not reached [41.3; -]	12	2 (16.7)	86.4 [86.4; -]	1.43 [0.29; 7.13]	0.665	
ECOG Status									
0	60	15 (25.0)	Not reached [102.1; -]	29	3 (10.3)	Not reached [86.4; -]	2.09 [0.60; 7.26]	0.244	0.710
1	35	9 (25.7)	Not reached [47.6; -]	18	1 (5.6)	Not reached [-; -]	3.22 [0.40; 25.81]	0.272	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	68	17 (25.0)	Not reached [102.1; -]	27	3 (11.1)	86.4 [86.4; -]	1.84 [0.54; 6.31]	0.333	0.650
Asia	13	6 (46.2)	62.6 [15.1; -]	9	1 (11.1)	Not reached [24.3; -]	3.91 [0.47; 32.70]	0.208	
Rest of the World	14	1 (7.1)	Not reached [47.6; -]	11	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.617	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	12 (19.4)	Not reached [62.6; -]	36	2 (5.6)	Not reached [86.4; -]	3.12 [0.70; 13.95]	0.137	0.344
Paclitaxel	33	12 (36.4)	102.1 [27.1; -]	11	2 (18.2)	Not reached [10.0; -]	1.13 [0.24; 5.28]	0.879	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	29	5 (17.2)	Not reached [-; -]	11	1 (9.1)	Not reached [24.3; -]	1.74 [0.20; 14.90]	0.614	0.530
No	66	19 (28.8)	Not reached [47.6; -]	36	3 (8.3)	Not reached [86.4; -]	2.86 [0.84; 9.68]	0.091	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	15 (41.7)	47.6 [27.1; -]	23	1 (4.3)	Not reached [-; -]	7.04 [0.93; 53.56]	0.059	0.074
<12 Months	7	0 (0.0)	Not reached [-; -]	5	1 (20.0)	86.4 [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.	
≥12 Months	52	9	Not reached	19	2	Not reached	1.53	0.587	

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
		(17.3)	[102.1; -]		(10.5)	[24.3; -]	[0.33; 7.12]		
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	56	13 (23.2)	Not reached [-; -]	29	3 (10.3)	Not reached [86.4; -]	1.88 [0.53; 6.60]	0.327	0.546
≥3	39	11 (28.2)	102.1 [41.3; -]	18	1 (5.6)	Not reached [-; -]	3.59 [0.45; 28.40]	0.226	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: all-participants-as-treated population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IVRS: Interactive Voice Response System; n.a.: not applicable (when estimation not possible); PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									

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

Tabelle 4G-35: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g	
Adverse Events	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}		
SOC ^h : Endocrine disorders										
Age (Years)										
<65	74	20 (27.0)	Not reached [39.9; -]	35	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.003	0.997	
≥65	21	6 (28.6)	90.3 [42.6; -]	12	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.090		
ECOG Status										
0	60	17 (28.3)	Not reached [42.6; -]	29	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.005	0.997	
1	35	9 (25.7)	Not reached [26.9; -]	18	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.055		
Geographic Region										
Europe/North America/Australia	68	14 (20.6)	Not reached [-; -]	27	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.022	> 0.999	
Asia	13	5 (38.5)	53.3 [15.0; -]	9	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.051		
Rest of the World	14	7 (50.0)	64.3 [21.1; -]	11	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.061		

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g	
Adverse Events	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}		
SOC ^h : Endocrine disorders										
Chemotherapy (IVRS)										
Nab-Paclitaxel	62	15 (24.2)	Not reached [64.3; -]	36	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.005	0.997	
Paclitaxel	33	11 (33.3)	Not reached [21.1; -]	11	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.082		
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)										
Yes	29	8 (27.6)	Not reached [26.9; -]	11	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.168	0.997	
No	66	18 (27.3)	Not reached [64.3; -]	36	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.002		
Disease Free Interval										
De Novo Metastasis	36	12 (33.3)	64.3 [29.9; -]	23	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.009	> 0.999	
<12 Months	7	1 (14.3)	Not reached [21.1; -]	5	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.527		
≥12 Months	52	13 (25.0)	Not reached [53.3; -]	19	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.031		
No. of Metastatic Organ Sites										
<3	56	18 (32.1)	Not reached [53.3; -]	29	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.003	0.997	
≥3	39	8 (20.5)	Not reached [29.9; -]	18	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.082		
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021										
b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel										
c: Number of participants: all-participants-as-treated population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy										
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data										
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval										
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)										
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)										
h: A system organ class appears on this report only if its incidence ≥ 10% or (incidence ≥ 1% and in at least 10 participants) in one or more groups and p-value of main treatment effect is smaller than 0.05, and the interaction p-value is greater than or equal to 0.05 or the rule of 10 is not met										
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IVRS: Interactive Voice Response System; n.a.: not applicable (when estimation not possible); PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SOC: System Organ Class										

Tabelle 4G-36: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
	Participants with Event	Median Time ^d in weeks		Participants with Event	Median Time ^d in weeks	Hazard Ratio			
Adverse Events	N ^c	n (%)	[95 %-CI]	N ^c	n (%)	[95 %-CI]	[95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
SOC: Endocrine disorders, PT ^h : Hypothyroidism									
Age (Years)									

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
Adverse Events	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
SOC: Endocrine disorders, PT ^h : Hypothyroidism									
<65	74	14 (18.9)	Not reached [-; -]	35	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.016	0.998
≥65	21	6 (28.6)	90.3 [42.6; -]	12	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.091	
ECOG Status									
0	60	12 (20.0)	Not reached [90.3; -]	29	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.023	0.998
1	35	8 (22.9)	Not reached [64.3; -]	18	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.082	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	68	12 (17.6)	Not reached [-; -]	27	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.040	> 0.999
Asia	13	2 (15.4)	Not reached [-; -]	9	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.258	
Rest of the World	14	6 (42.9)	64.3 [21.1; -]	11	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.082	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	12 (19.4)	Not reached [90.3; -]	36	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.013	0.998
Paclitaxel	33	8 (24.2)	Not reached [42.6; -]	11	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.163	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	29	7 (24.1)	Not reached [26.9; -]	11	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.173	0.998
No	66	13 (19.7)	Not reached [90.3; -]	36	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.011	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	9 (25.0)	Not reached [42.6; -]	23	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.030	> 0.999
<12 Months	7	1 (14.3)	Not reached [21.1; -]	5	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.527	
≥12 Months	52	10 (19.2)	Not reached [90.3; -]	19	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.062	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	56	14 (25.0)	Not reached [64.3; -]	29	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.011	0.998
≥3	39	6 (15.4)	Not reached [42.6; -]	18	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.141	
SOC: Gastrointestinal disorders, PT ^h : Diarrhoea									
Age (Years)									
<65	74	31 (41.9)	94.1 [33.0; -]	35	6 (17.1)	92.1 [92.1; -]	2.35 [0.98; 5.65]	0.056	0.418
≥65	21	10 (47.6)	53.9 [13.3; -]	12	1 (8.3)	Not reached [75.1; -]	5.96 [0.76; 46.72]	0.089	
ECOG Status									
0	60	24 (40.0)	94.1 [41.3; -]	29	6 (20.7)	92.1 [75.1; -]	1.77 [0.72; 4.36]	0.212	0.102
1	35	17	33.0	18	1	Not reached	8.84	0.034	

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
Adverse Events	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
SOC: Endocrine disorders, PT ^h : Hypothyroidism									
		(48.6)	[6.1; -]		(5.6)	[-; -]	[1.17; 66.67]		
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	68	30 (44.1)	94.1 [22.6; -]	27	5 (18.5)	92.1 [75.1; -]	2.44 [0.95; 6.32]	0.065	0.878
Asia	13	6 (46.2)	33.0 [2.4; -]	9	1 (11.1)	Not reached [6.9; -]	4.01 [0.47; 34.00]	0.203	
Rest of the World	14	5 (35.7)	57.9 [41.3; -]	11	1 (9.1)	Not reached [-; -]	2.53 [0.29; 22.00]	0.401	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	25 (40.3)	57.9 [33.0; -]	36	7 (19.4)	92.1 [75.1; -]	2.09 [0.90; 4.85]	0.086	0.051
Paclitaxel	33	16 (48.5)	53.9 [14.6; -]	11	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.023	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	29	13 (44.8)	49.3 [10.1; -]	11	1 (9.1)	Not reached [-; -]	4.72 [0.61; 36.55]	0.138	0.541
No	66	28 (42.4)	94.1 [30.9; -]	36	6 (16.7)	92.1 [75.1; -]	2.43 [1.00; 5.87]	0.049	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	16 (44.4)	41.3 [24.1; -]	23	3 (13.0)	Not reached [-; -]	2.85 [0.82; 9.91]	0.099	0.939
<12 Months	7	4 (57.1)	22.6 [0.1; -]	5	1 (20.0)	75.1 [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	> 0.999	
≥12 Months	52	21 (40.4)	94.1 [49.3; -]	19	3 (15.8)	Not reached [92.1; -]	2.87 [0.86; 9.64]	0.087	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	56	22 (39.3)	94.1 [49.1; -]	29	5 (17.2)	92.1 [75.1; -]	2.22 [0.84; 5.87]	0.108	0.507
≥3	39	19 (48.7)	41.3 [6.1; -]	18	2 (11.1)	Not reached [-; -]	4.23 [0.98; 18.32]	0.054	
SOC: Nervous system disorders, PT ^h : Dysgeusia									
Age (Years)									
<65	74	12 (16.2)	Not reached [-; -]	35	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.018	0.996
≥65	21	0 (0.0)	Not reached [-; -]	12	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.	
ECOG Status									
0	60	9 (15.0)	n.c.	29	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
1	35	3 (8.6)	n.c.	18	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	68	5 (7.4)	n.c.	27	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Asia	13	3 (23.1)	n.c.	9	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	
Rest of the World	14	4 (28.6)	n.c.	11	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g	
Adverse Events	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}		
SOC: Endocrine disorders, PT ^h : Hypothyroidism										
Chemotherapy (IVRS)										
Nab-Paclitaxel	62	7 (11.3)	n.c.	36	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	
Paclitaxel	33	5 (15.2)	n.c.	11	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.		
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)										
Yes	29	5 (17.2)	n.c.	11	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	
No	66	7 (10.6)	n.c.	36	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.		
Disease Free Interval										
De Novo Metastasis	36	4 (11.1)	n.c.	23	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	
<12 Months	7	1 (14.3)	n.c.	5	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.		
≥12 Months	52	7 (13.5)	n.c.	19	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.		
No. of Metastatic Organ Sites										
<3	56	11 (19.6)	Not reached [-; -]	29	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.017	0.997	
≥3	39	1 (2.6)	Not reached [-; -]	18	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.491		
SOC: Nervous system disorders, PT ^h : Neuropathy peripheral										
Age (Years)										
<65	74	15 (20.3)	Not reached [-; -]	35	12 (34.3)	Not reached [17.1; -]	0.48 [0.22; 1.03]	0.059	0.470	
≥65	21	8 (38.1)	53.3 [19.0; -]	12	5 (41.7)	99.9 [4.9; -]	0.59 [0.19; 1.88]	0.372		
ECOG Status										
0	60	13 (21.7)	Not reached [-; -]	29	11 (37.9)	Not reached [19.0; -]	0.41 [0.18; 0.92]	0.032	0.365	
1	35	10 (28.6)	Not reached [39.9; -]	18	6 (33.3)	99.9 [13.1; -]	0.74 [0.26; 2.09]	0.570		
Geographic Region										
Europe/North America/Australia	68	18 (26.5)	Not reached [-; -]	27	12 (44.4)	19.1 [12.7; -]	0.47 [0.22; 1.01]	0.052	0.947	
Asia	13	3 (23.1)	53.3 [53.3; -]	9	3 (33.3)	Not reached [1.3; -]	0.50 [0.10; 2.50]	0.399		
Rest of the World	14	2 (14.3)	Not reached [39.9; -]	11	2 (18.2)	99.9 [25.6; -]	0.34 [0.05; 2.48]	0.288		
Chemotherapy (IVRS)										
Nab-Paclitaxel	62	12 (19.4)	Not reached [-; -]	36	14 (38.9)	99.9 [19.0; -]	0.36 [0.16; 0.79]	0.011	0.289	
Paclitaxel	33	11 (33.3)	Not reached [41.3; -]	11	3 (27.3)	Not reached [4.9; -]	0.87 [0.23; 3.23]	0.834		
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)										
Yes	29	10 (34.5)	Not reached [11.1; -]	11	3 (27.3)	Not reached [6.3; -]	1.36 [0.37; 4.94]	0.642	0.132	

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
Adverse Events	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
SOC: Endocrine disorders, PT ^h : Hypothyroidism									
No	66	13 (19.7)	Not reached [-; -]	36	14 (38.9)	25.6 [17.1; -]	0.30 [0.14; 0.65]	0.002	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	8 (22.2)	Not reached [49.4; -]	23	5 (21.7)	Not reached [25.6; -]	0.57 [0.17; 1.88]	0.357	0.545
<12 Months	7	2 (28.6)	Not reached [5.7; -]	5	3 (60.0)	8.1 [0.3; -]	0.38 [0.06; 2.32]	0.298	
≥12 Months	52	13 (25.0)	Not reached [-; -]	19	9 (47.4)	99.9 [12.7; -]	0.43 [0.18; 1.02]	0.055	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	56	13 (23.2)	Not reached [-; -]	29	11 (37.9)	99.9 [13.1; -]	0.45 [0.20; 1.02]	0.056	0.639
≥3	39	10 (25.6)	Not reached [49.4; -]	18	6 (33.3)	Not reached [7.7; -]	0.51 [0.17; 1.51]	0.223	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021									
b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel									
c: Number of participants: all-participants-as-treated population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy									
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data									
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval									
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)									
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)									
h: A specific adverse event appears on this report only if its incidence ≥ 10% or (incidence ≥ 1% and in at least 10 participants) in one or more groups and p-value of main treatment effect is smaller than 0.05, and the interaction p-value is greater than or equal to 0.05 or the rule of 10 is not met									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IVRS: Interactive Voice Response System; n.a.: not applicable (when estimation not possible); n.c.: not calculated. At least 10 participants per subgroup and at least 10 events in one of the subgroups necessary; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class									

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4G-37: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g	
Serious Adverse Events	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}		
SOC ^h : Gastrointestinal disorders										
Age (Years)										
<65	74	6 (8.1)	n.c.	35	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	
≥65	21	2 (9.5)	n.c.	12	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.		
ECOG Status										
0	60	3	n.c.	29	0	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
Serious Adverse Events	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
SOC ^h : Gastrointestinal disorders									
1	35	(5.0) 5 (14.3)	n.c.	18	(0.0) 0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	68	8 (11.8)	n.c.	27	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Asia	13	0 (0.0)	n.c.	9	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	
Rest of the World	14	0 (0.0)	n.c.	11	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	4 (6.5)	n.c.	36	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Paclitaxel	33	4 (12.1)	n.c.	11	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	29	3 (10.3)	n.c.	11	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
No	66	5 (7.6)	n.c.	36	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	36	3 (8.3)	n.c.	23	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
<12 Months	7	0 (0.0)	n.c.	5	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	
≥12 Months	52	5 (9.6)	n.c.	19	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	56	4 (7.1)	n.c.	29	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
≥3	39	4 (10.3)	n.c.	18	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021									
b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel									
c: Number of participants: all-participants-as-treated population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy									
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data									
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval									
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)									
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)									
h: A system organ class appears on this report only if its incidence ≥ 5% or (incidence ≥ 1% and in at least 10 participants) in one or more groups and p-value of main treatment effect is smaller than 0.05, and the interaction p-value is greater than or equal to 0.05 or the rule of 10 is not met									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IVRS: Interactive Voice Response System; n.c.: not calculated. At least 10 participants per subgroup and at least 10 events in one of the subgroups necessary; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SOC: System Organ Class									

Anhang 4-G5: Definition der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI)

Tabelle 4G-38: Definition der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI)

Version 20.0 basierend auf MedDRA Version 24.0 anhand der zugeordneten PT in der Studie KEYNOTE 355

AEOSI	Preferred Terms	Immune-mediated (yes/no)
Pneumonitis	Acute interstitial pneumonitis, Autoimmune lung disease, Interstitial lung disease, Pneumonitis, Idiopathic pneumonia syndrome, Organising pneumonia, Immune-mediated lung disease	Yes
Colitis	Colitis, Colitis microscopic, Enterocolitis, Enterocolitis haemorrhagic, Necrotising colitis, Colitis erosive, Autoimmune colitis, Immune-mediated enterocolitis	Yes
Hepatitis	Hepatitis, Immune-mediated hepatitis, Autoimmune hepatitis, Hepatitis acute, Hepatitis fulminant, Drug-induced liver injury	Yes
Nephritis	Nephritis, Autoimmune nephritis, Chronic autoimmune glomerulonephritis, Fibrillary glomerulonephritis, Focal segmental glomerulosclerosis, Glomerulonephritis, Glomerulonephritis acute, Glomerulonephritis membranoproliferative, Glomerulonephritis membranous, Glomerulonephritis minimal lesion, Glomerulonephritis proliferative, Glomerulonephritis rapidly progressive, Mesangioproliferative glomerulonephritis, Nephritis haemorrhagic, Tubulointerstitial nephritis, Nephrotic syndrome, Immune-mediated nephritis	Yes
Adrenal Insufficiency	Adrenal insufficiency, Adrenocortical insufficiency acute, Secondary adrenocortical insufficiency, Primary adrenal insufficiency, Addison's disease, Immune-mediated adrenal insufficiency, Immune-mediated adrenal insufficiency	Yes
Hypophysitis	Hypophysitis, Hypopituitarism, Lymphocytic hypophysitis, Immune-mediated hypophysitis	Yes
Hyperthyroidism	Hyperthyroidism, Basedow's disease, Thyrotoxic crisis, Immune-mediated hyperthyroidism	Yes
Hypothyroidism	Hypothyroidism, Hypothyroidic goitre, Myxoedema, Myxoedema coma, Primary hypothyroidism, Autoimmune hypothyroidism, Immune-mediated hypothyroidism	Yes
Thyroiditis	Thyroid disorder, Thyroiditis, Autoimmune thyroiditis, Thyroiditis acute, Silent thyroiditis, Autoimmune thyroid disorder, Immune-mediated thyroiditis	Yes
Type 1 Diabetes Mellitus	Diabetic ketoacidosis, Diabetic ketoacidotic hyperglycaemic coma, Fulminant type 1 diabetes mellitus, Latent autoimmune diabetes in adults, Type 1 diabetes mellitus, Euglycaemic diabetic ketoacidosis, Diabetic ketosis, Ketosis-prone diabetes mellitus	Yes
Severe Skin Reactions	Dermatitis bullous, Dermatitis exfoliative, Dermatitis exfoliative generalised, Epidermal necrosis, Erythema	Yes

AEOSI	Preferred Terms	Immune-mediated (yes/no)
Including Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN): or	multiforme, Exfoliative rash, Pemphigoid, Pemphigus, Skin necrosis, Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis, Toxic skin eruption, SJS-TEN overlap	
Severe Skin (continued): If Grade 3 or higher:	Rash, Rash erythematous, Rash maculo-papular, Rash pruritic, Rash pustular, Pruritus, Pruritus genital, Lichen planus, Oral lichen planus, Cutaneous vasculitis, Vasculitic rash	Yes
Uveitis	Iritis, Uveitis, Cyclitis, Autoimmune uveitis, Iridocyclitis, Vogt-Koyanagi-Harada disease, Chorioretinitis, Choroiditis, Immune-mediated uveitis, Choroidal effusion, Choroidal detachment, Serous retinal detachment	Yes
Pancreatitis	Pancreatitis, Autoimmune pancreatitis, Pancreatitis acute, Pancreatitis haemorrhagic, Pancreatitis necrotising, Immune-mediated pancreatitis	Yes
Myositis	Myositis, Necrotising myositis, Polymyositis, Immune-mediated myositis, Rhabdomyolysis, Myopathy, Dermatomyositis, Autoimmune myositis	Yes
Guillain-Barre Syndrome	Demyelinating polyneuropathy, Guillain-Barre syndrome, Axonal neuropathy, Multifocal motor neuropathy, Polyneuropathy idiopathic progressive, Miller Fisher syndrome, Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy	Yes
Myocarditis	Myocarditis, Autoimmune myocarditis, Hypersensitivity myocarditis, Immune-mediated myocarditis	Yes
Encephalitis	Encephalitis, Encephalitis autoimmune, Limbic encephalitis, Noninfective encephalitis, Immune-mediated encephalitis	Yes
Sarcoidosis	Sarcoidosis, Cutaneous sarcoidosis, Ocular sarcoidosis, Pulmonary sarcoidosis	Yes
Infusion Reactions	Hypersensitivity, Drug hypersensitivity, Anaphylactic reaction, Anaphylactoid reaction, Cytokine release syndrome, Serum sickness, Serum sickness-like reaction, Infusion related reaction, Infusion related hypersensitivity reaction	No
Myasthenic Syndrome	Myasthenic syndrome, Myasthenia gravis, Myasthenia gravis crisis, Ocular myasthenia	Yes
Myelitis	Myelitis, Myelitis transverse	Yes
Vasculitis	Anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis, Aortitis, Arteritis, Arteritis coronary, Behcet's syndrome, Central nervous system vasculitis, Cerebral arteritis, Diffuse vasculitis, Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, Granulomatosis with polyangiitis, Haemorrhagic vasculitis, Hypersensitivity vasculitis, Microscopic polyangiitis, Ocular vasculitis, Polyarteritis nodosa, Pulmonary vasculitis, Renal arteritis, Renal	Yes

AEOSI	Preferred Terms	Immune-mediated (yes/no)
	vasculitis, Retinal vasculitis, Takayasu's arteritis, Giant cell arteritis, Vasculitis, Vasculitis gastrointestinal, Vasculitis necrotising	
Cholangitis Sclerosing	Cholangitis sclerosing, Autoimmune cholangitis, Immune-mediated cholangitis	Yes

Anhang 4-G6: Ergebnisse der Hauptanalysen für die nutzenbewertungsrelevante Population für die Interimsanalyse II (11. Dezember 2019)

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.1 die Ergebnisse der Interimsanalyse II (11. Dezember 2019) dargestellt. Da die Ergebnisse für die vorliegende Nutzenbewertung nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, werden ausschließlich die Hauptanalysen und keine Subgruppenanalysen dargestellt.

Anhang 4-G6.1: Mortalität – RCT (11. Dezember 2019)

Anhang 4-G6.1.1: Gesamtüberleben – RCT (11. Dezember 2019)

Tabelle 4G-39: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b	
	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}
Overall Survival	96	43 (44.8)	28.3 [22.8; -]	47	36 (76.6)	16.1 [10.5; 20.8]	0.47 [0.30; 0.74]	0.001
^a : Database Cutoff Date: 11DEC2019 ^b : Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel ^c : Number of participants: intention-to-treat population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy ^d : From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data ^e : Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by prior treatment with same class of chemotherapy in the (neo)adjuvant setting (yes vs no) ^f : Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1								

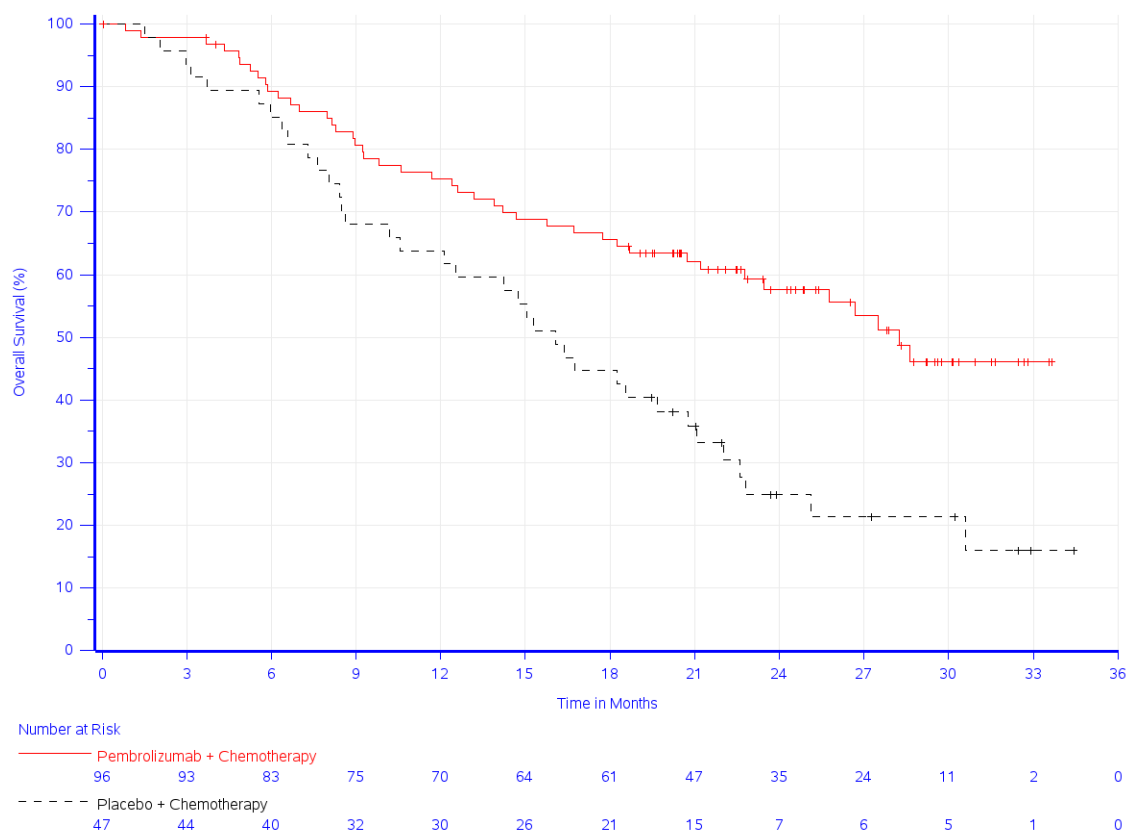


Abbildung 4G-18: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (11. Dezember 2019)

Anhang 4-G6.2: Morbidität – RCT (11. Dezember 2019)

In der Endpunktkategorie Morbidität werden die patientenrelevanten Endpunkte Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod), Krankheitssymptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie weitere ergänzende Morbiditätsendpunkte (Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrates, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens) dargestellt.

Anhang 4-G6.2.1: Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) – RCT (11. Dezember 2019)**Hauptanalyse**

Tabelle 4G-40: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b		Placebo + Chemotherapy ^b		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b	
	Participants with Event	Median Time ^d in Months	Participants with Event	Median Time ^d in Months	Hazard Ratio	p-Value ^{e,f}
	N ^c n (%)	[95 %-CI]	N ^c n (%)	[95 %-CI]	[95 %-CI] ^e	
Subsequent Oncologic Therapy or Death	96 65 (67.7)	12.0 [9.2; 13.3]	47 40 (85.1)	6.1 [4.8; 8.0]	0.48 [0.31; 0.73]	< 0.001
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: intention-to-treat population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: From Product Limit (Kaplan-Meier) method for censored data e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by prior treatment with same class of chemotherapy in the (neo)adjuvant setting (yes vs no) f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1						

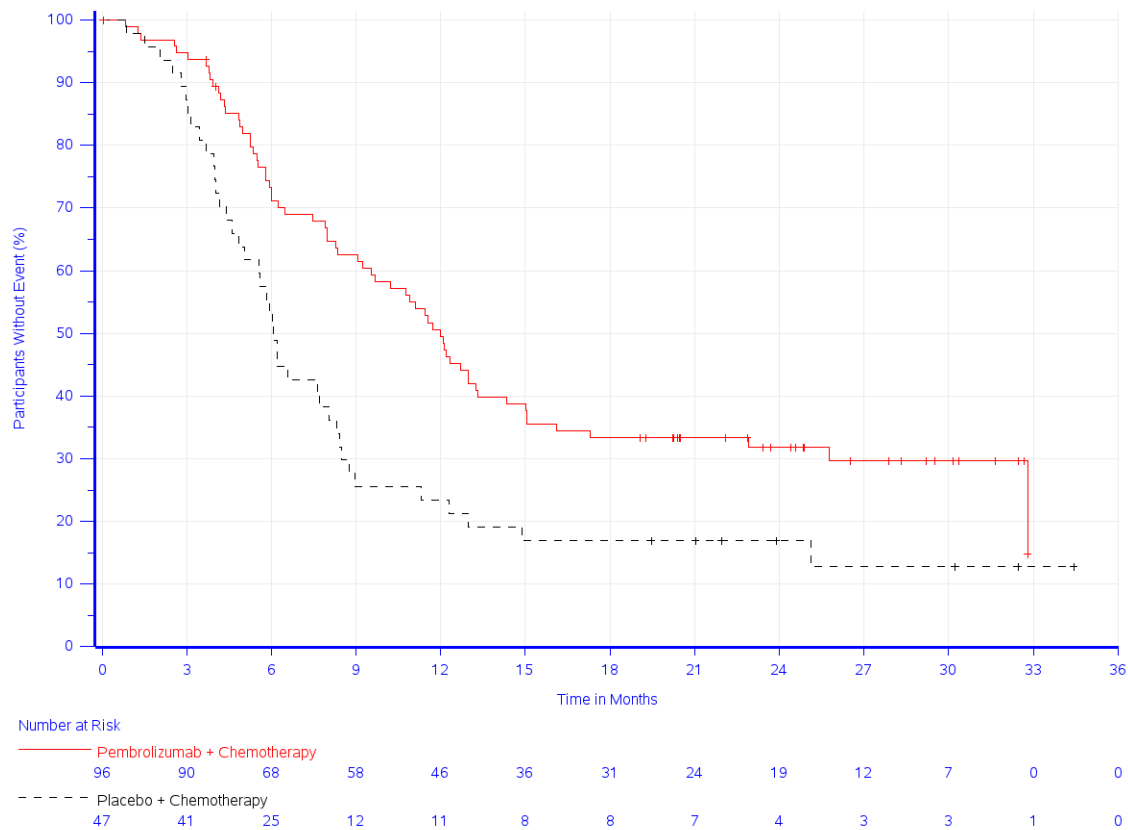


Abbildung 4G-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (11. Dezember 2019)

Ergänzende Analyse

Tabelle 4G-41: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b		Placebo + Chemotherapy ^b		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b	
	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}
Subsequent Oncologic Therapy	96 51 (53.1)	13.2 [11.7; 22.9]	47 30 (63.8)	7.6 [5.6; 11.3]	0.47 [0.29; 0.76]	0.002

a: Database Cutoff Date: 11DEC2019
b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel
c: Number of participants: intention-to-treat population with PD-L1 CPS ≥ 10 and pre-assigned to taxane chemotherapy
d: From Product Limit (Kaplan-Meier) method for censored data
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by prior treatment with same class of chemotherapy in the (neo)adjuvant setting (yes vs no)
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1

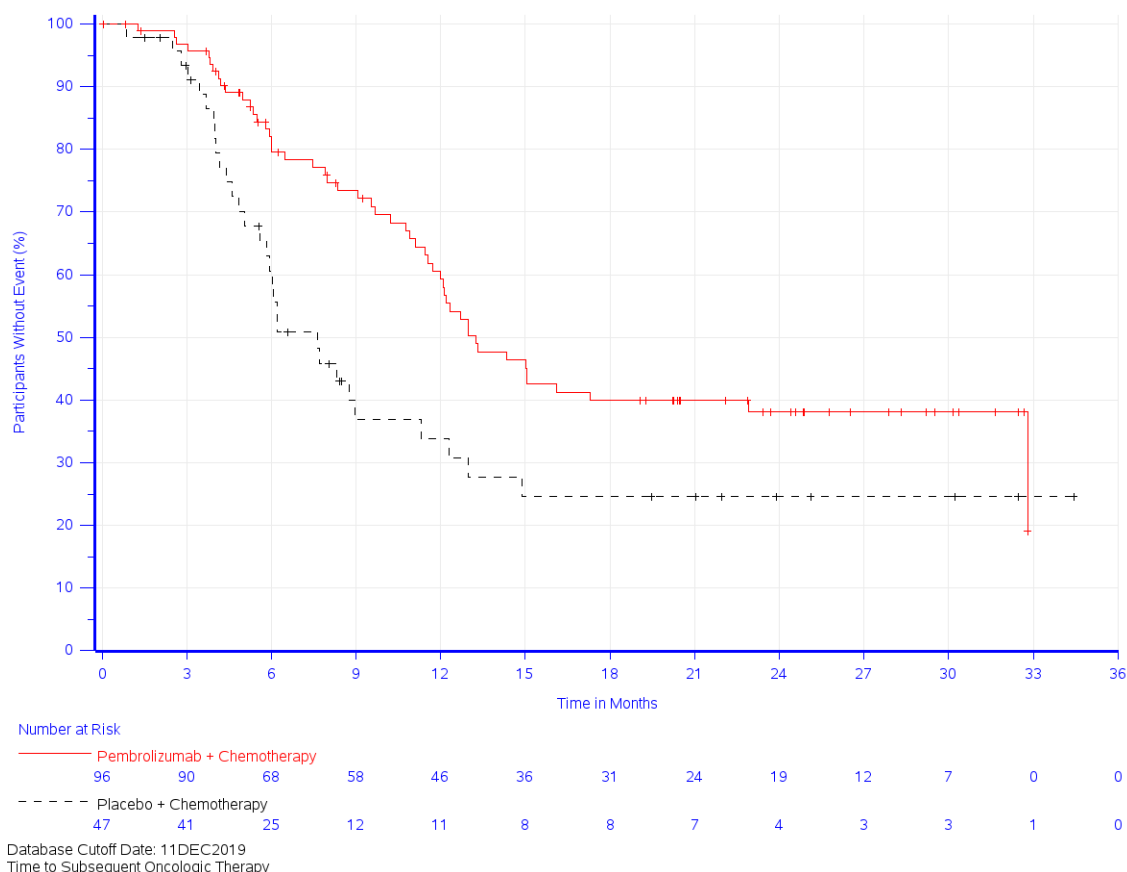


Abbildung 4G-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (11. Dezember 2019)

Ergänzende Übersicht der ersten Folgetherapien

Tabelle 4G-42: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 355 (11. Dezember 2019)

First Subsequent Oncologic Therapy	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c =96	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c =47
Status of First Subsequent Oncologic Therapy, n (%)		
Received first subsequent systemic therapy ^d	45 (46.9)	25 (53.2)
Received first subsequent radiation therapy	5 (5.2)	5 (10.6)
Received first subsequent systemic and radiation therapy ^e	1 (1.0)	0 (0.0)
Died without receiving a subsequent therapy	14 (14.6)	10 (21.3)
Did not receive a subsequent therapy	31 (32.3)	7 (14.9)
^a : Database Cutoff Date: 11DEC2019 ^b : Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel ^c : Number of participants: intention-to-treat population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy ^d : Including second course treatment for participants randomized to pembrolizumab arm ^e : Participants receiving both systemic and radiation therapy (if any) are only counted in the combined category CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1		

Tabelle 4G-43: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 355 (11. Dezember 2019)

Study: KEYNOTE 355 ^a		Participants with Event n(%)	
Therapy Class ^c		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b	Placebo + Chemotherapy ^b
Therapy Term ^{d, e}		(N ^f =96)	(N ^f =47)
Participants whose first subsequent oncologic therapy was systemic		46 (47.9)	25 (53.2)
antineoplastic agents		46 (47.9)	25 (53.2)
capecitabine		17 (17.7)	8 (17.0)
cyclophosphamide		6 (6.3)	8 (17.0)
carboplatin		9 (9.4)	5 (10.6)
gemcitabine		8 (8.3)	5 (10.6)
doxorubicin		5 (5.2)	5 (10.6)
cisplatin		4 (4.2)	3 (6.4)
vinorelbine tartrate		3 (3.1)	3 (6.4)
paclitaxel		3 (3.1)	2 (4.3)
eribulin mesylate		5 (5.2)	1 (2.1)
bevacizumab		2 (2.1)	2 (4.3)
fluorouracil		0 (0.0)	3 (6.4)
docetaxel		1 (1.0)	2 (4.3)
pembrolizumab		2 (2.1)	1 (2.1)
epirubicin hydrochloride		0 (0.0)	1 (2.1)
olaparib		2 (2.1)	0 (0.0)
palbociclib		0 (0.0)	1 (2.1)
anti-LAG-3 monoclonal antibody (unspecified)		1 (1.0)	0 (0.0)
doxorubicin hydrochloride		1 (1.0)	0 (0.0)
glembatumumab		1 (1.0)	0 (0.0)
ixabepilone		1 (1.0)	0 (0.0)
spartalizumab		1 (1.0)	0 (0.0)
endocrine therapy		0 (0.0)	1 (2.1)
bicalutamide		0 (0.0)	1 (2.1)
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: A specific medication class appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding. A participant with multiple first subsequent systemic therapies within a medication class is counted a single time for that medication class d: Every participant is counted a single time for each applicable systemic therapy e: Including second course treatment for participants randomized to pembrolizumab arm f: Number of participants: intention-to-treat population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1			

Anhang 4-G6.2.2: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – RCT (11. Dezember 2019)

Hauptanalyse

Tabelle 4G-44: 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 (11. Dezember 2019)

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b	
	N ^c	Participants with Event ^d n (%)	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event ^d n (%)	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^f	p-Value ^g
EORTC QLQ-C30 Symptom Scales (10 points)								
Fatigue	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
Nausea and Vomiting	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
Pain	94	56 (59.6)	3.9 [3.0; 7.6]	45	32 (71.1)	3.5 [1.4; 3.9]	0.73 [0.47; 1.13]	0.161
Dyspnoea	94	44 (46.8)	7.4 [5.5; 18.7]	45	12 (26.7)	17.7 [9.0; -]	1.55 [0.82; 2.94]	0.181
Insomnia	94	43 (45.7)	8.3 [3.7; -]	45	14 (31.1)	18.4 [5.6; -]	1.45 [0.79; 2.66]	0.230
Appetite Loss	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
Constipation	94	47 (50.0)	8.0 [4.9; 11.9]	45	16 (35.6)	7.7 [4.9; -]	1.33 [0.75; 2.36]	0.325
Diarrhea	94	55 (58.5)	4.0 [3.5; 8.3]	45	14 (31.1)	18.4 [5.6; -]	1.97 [1.09; 3.56]	0.024
EORTC QLQ-BR23 Symptom Scales (10 points)								
Systemic Therapy Side Effects	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
Breast Symptoms	94	26 (27.7)	Not reached [12.6; -]	45	18 (40.0)	7.7 [3.5; -]	0.49 [0.27; 0.91]	0.023
Arm Symptoms	94	49 (52.1)	7.6 [5.5; 12.0]	45	26 (57.8)	3.9 [1.5; 7.7]	0.80 [0.49; 1.29]	0.358
Upset by Hair Loss (Imputed) ^h	94	70 (74.5)	0.8 [0.8; 1.4]	45	33 (73.3)	0.8 [0.7; 2.1]	1.06 [0.70; 1.61]	0.772
EQ-5D (7 points)								
VAS	94	66 (70.2)	3.0 [1.4; 3.5]	45	26 (57.8)	2.1 [0.9; 5.6]	1.13 [0.71; 1.78]	0.604
EQ-5D (10 points)								
VAS	94	61 (64.9)	3.5 [1.9; 5.6]	45	26 (57.8)	2.1 [1.4; 5.6]	0.96 [0.60; 1.52]	0.857
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019								
b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel								
c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy								
d: Time to first deterioration is defined as the time from first dose of treatment to first onset of 10 points or more increase from baseline for the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23 symptom scores, and the first onset of 7 (10) points or more decrease from baseline for the EQ-5D VAS score								
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data								

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b		Placebo + Chemotherapy ^b		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b	
	Participants with Event ^d N ^c n (%)	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	Participants with Event ^d N ^c n (%)	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^f	p-Value ^{f,g}
f: Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by prior treatment with same class of chemotherapy in the (neo)adjuvant setting (yes vs no) g: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) h: For participants who did not lose any hair, the score was imputed as not upset at all by the loss of hair CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; VAS: Visual Analog Scale						

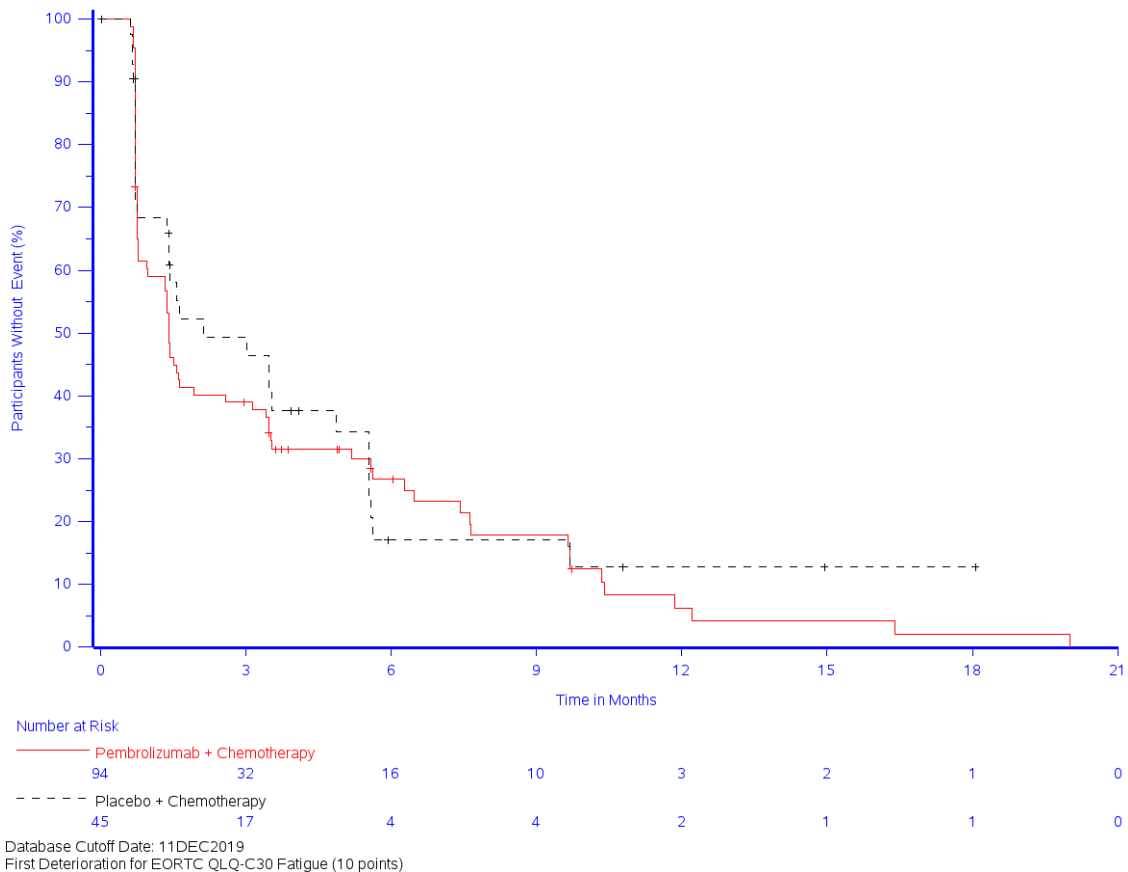
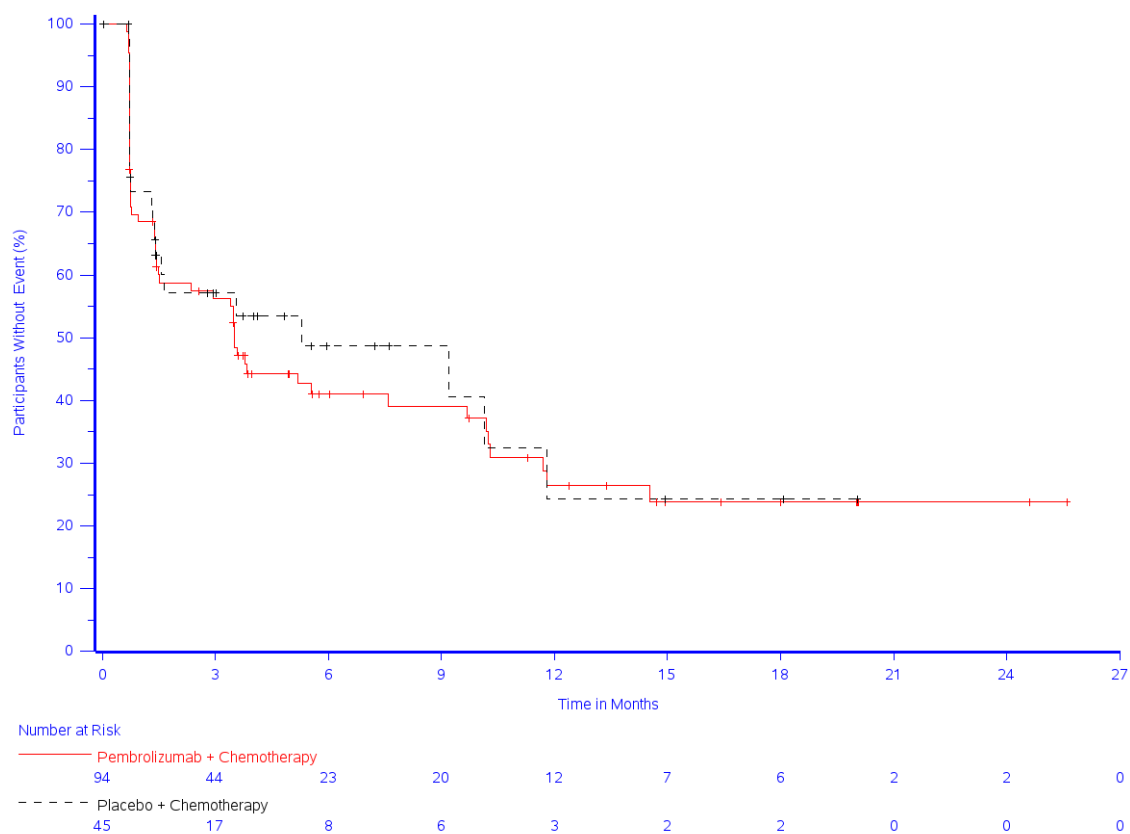
EORTC QLQ-C30*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung*

Abbildung 4G-21: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Database Cutoff Date: 11DEC2019

First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting (10 points)

Abbildung 4G-22: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (11. Dezember 2019)

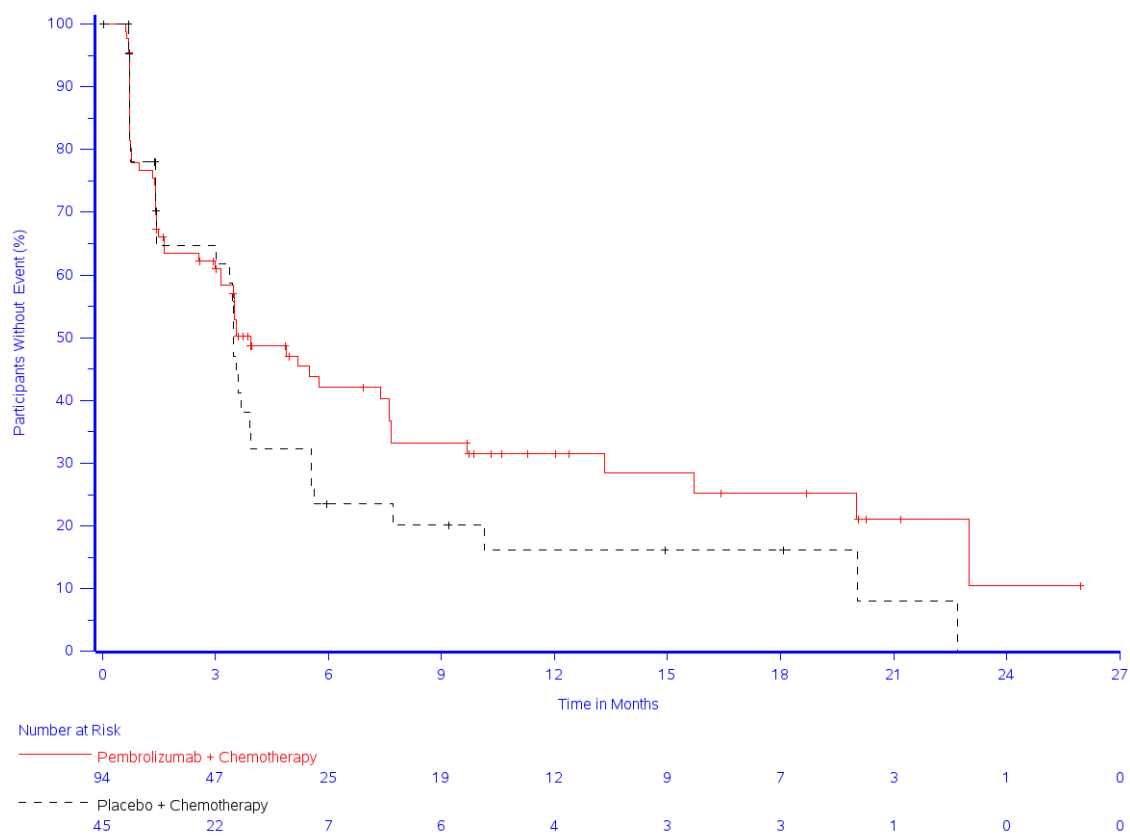
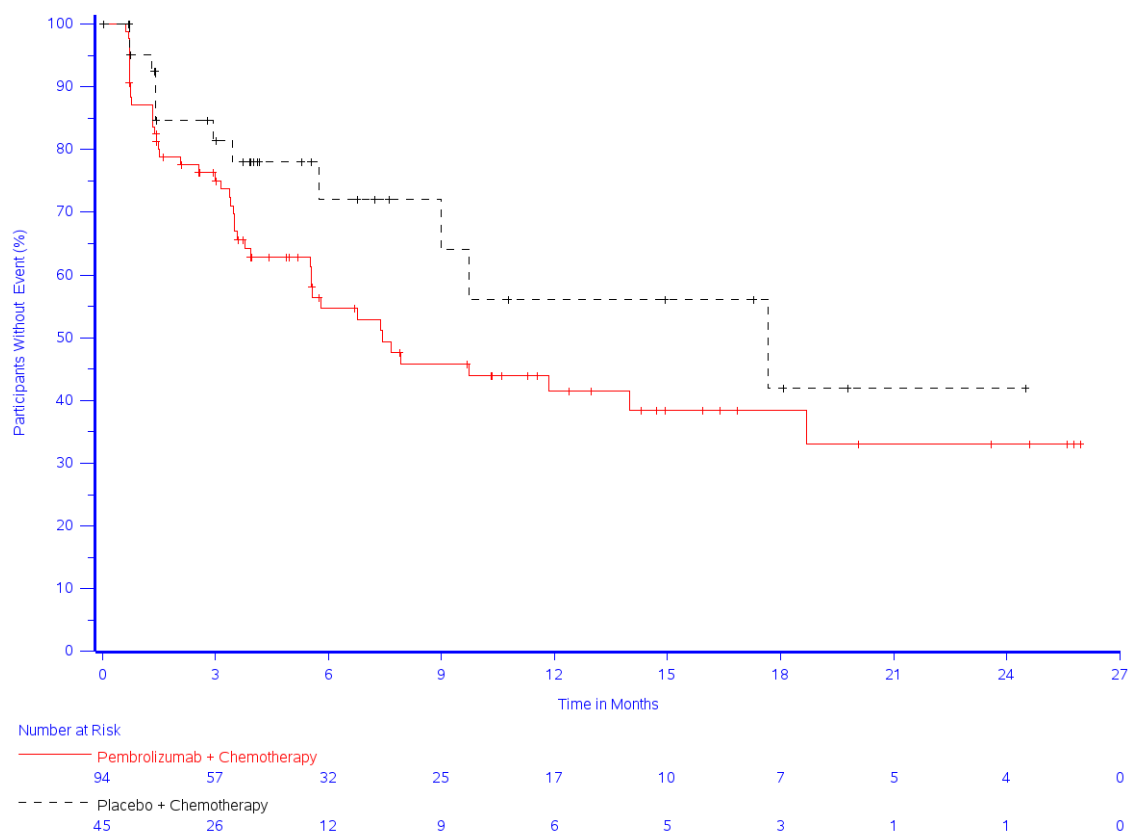
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

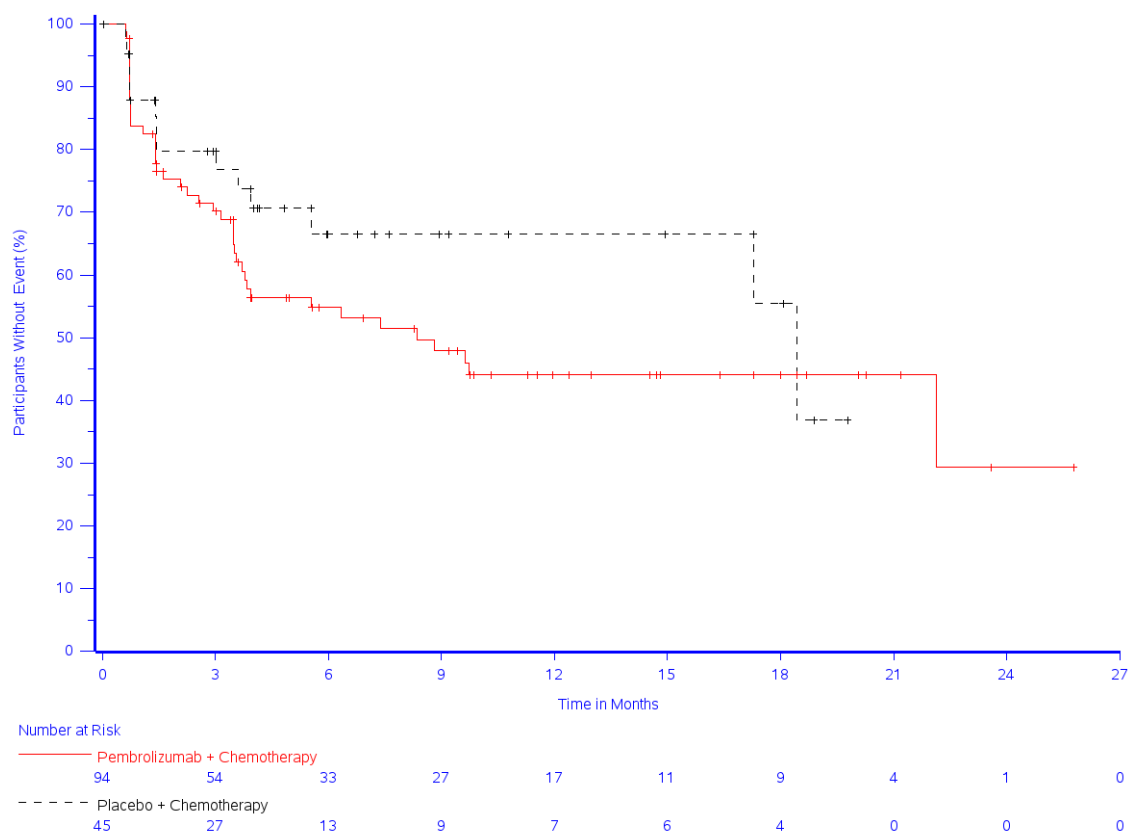
Abbildung 4G-23: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Dyspnoe

Database Cutoff Date: 11DEC2019

First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Dyspnoea (10 points)

Abbildung 4G-24: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Database Cutoff Date: 11DEC2019

First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Insomnia (10 points)

Abbildung 4G-25: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (11. Dezember 2019)

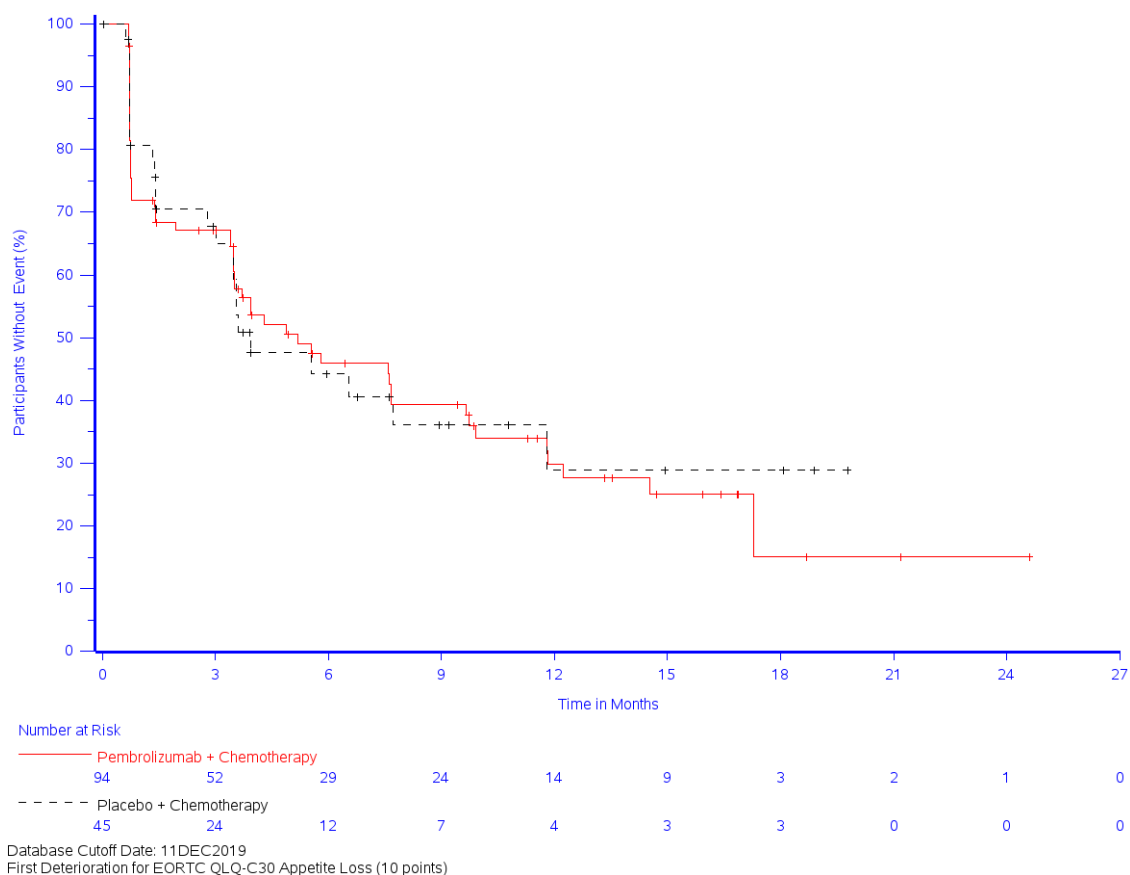
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust

Abbildung 4G-26: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (11. Dezember 2019)

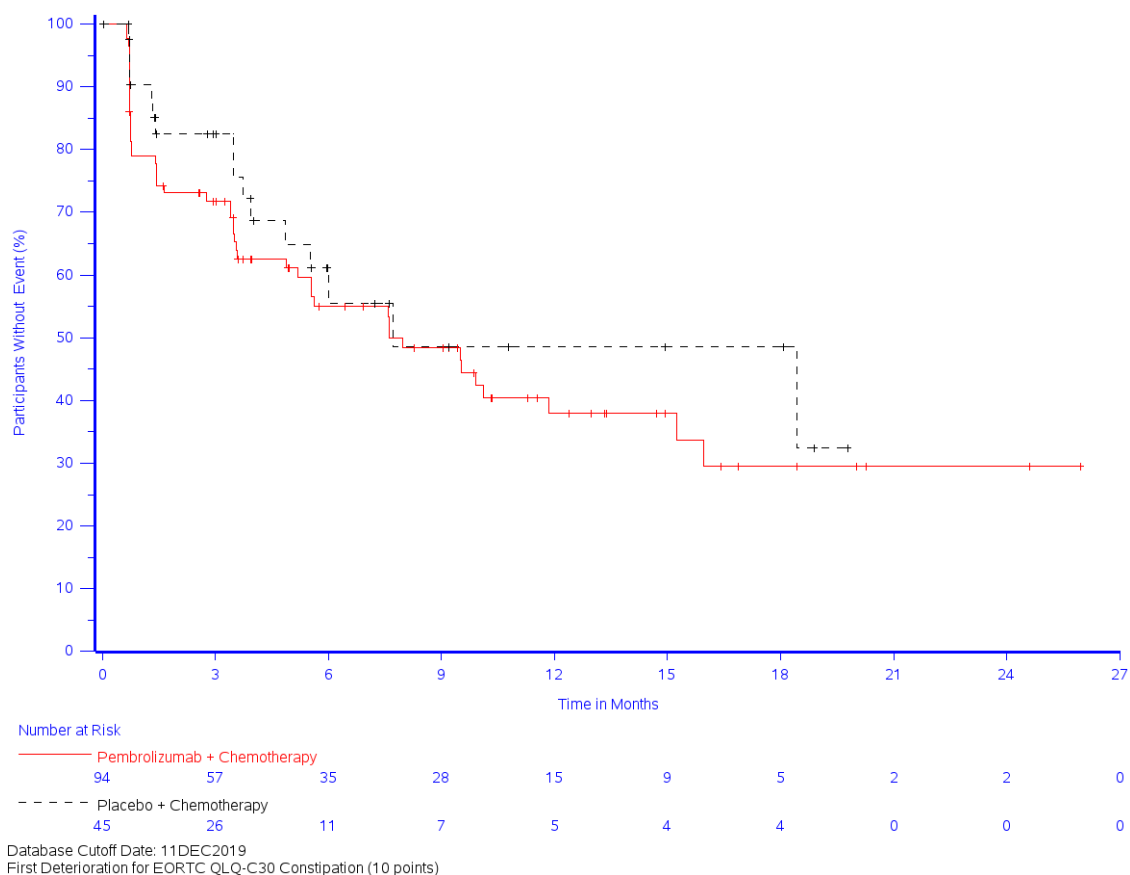
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

Abbildung 4G-27: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (11. Dezember 2019)

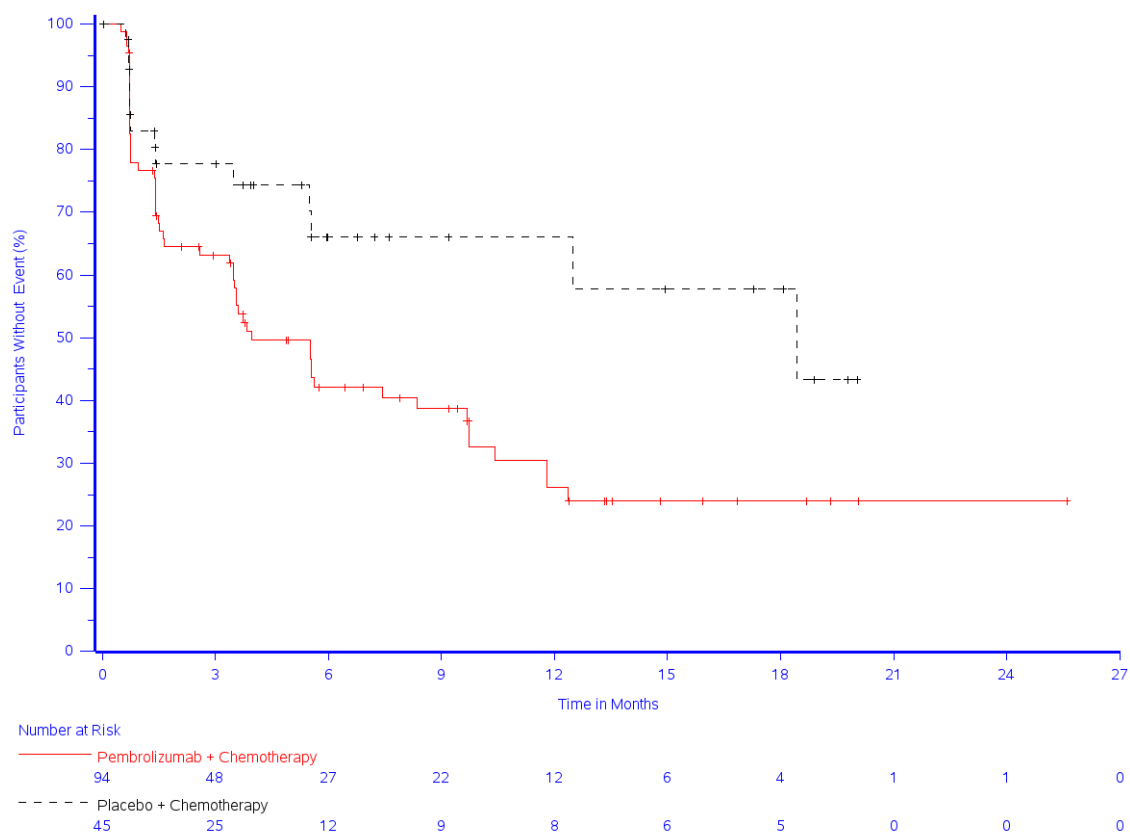
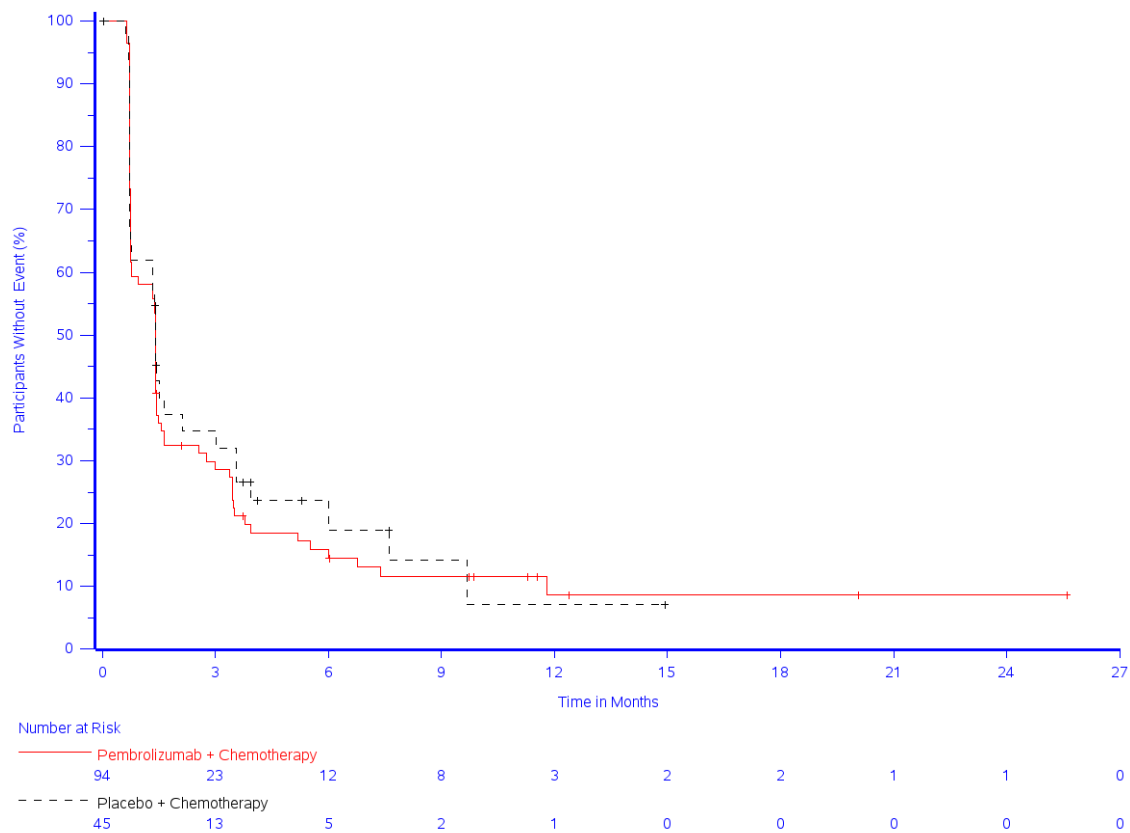
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhö

Abbildung 4G-28: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (11. Dezember 2019)

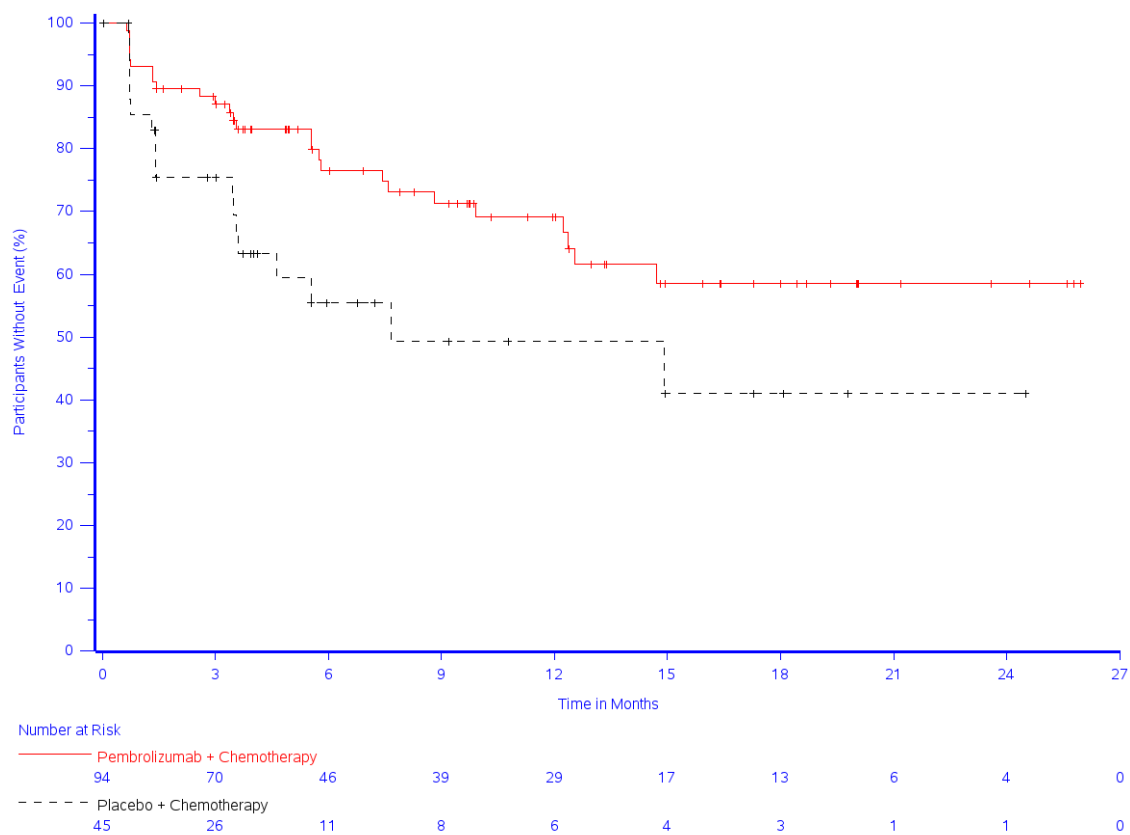
EORTC QLQ-BR23*EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie*

Database Cutoff Date: 11DEC2019

First Deterioration for EORTC QLQ-BR23 Systemic Therapy Side Effects (10 points)

Abbildung 4G-29: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung:

Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie des EORTC QLQ-BR23 (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Symptome im Brustbereich

Database Cutoff Date: 11DEC2019

First Deterioration for EORTC QLQ-BR23 Breast Symptoms (10 points)

Abbildung 4G-30: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 (11. Dezember 2019)

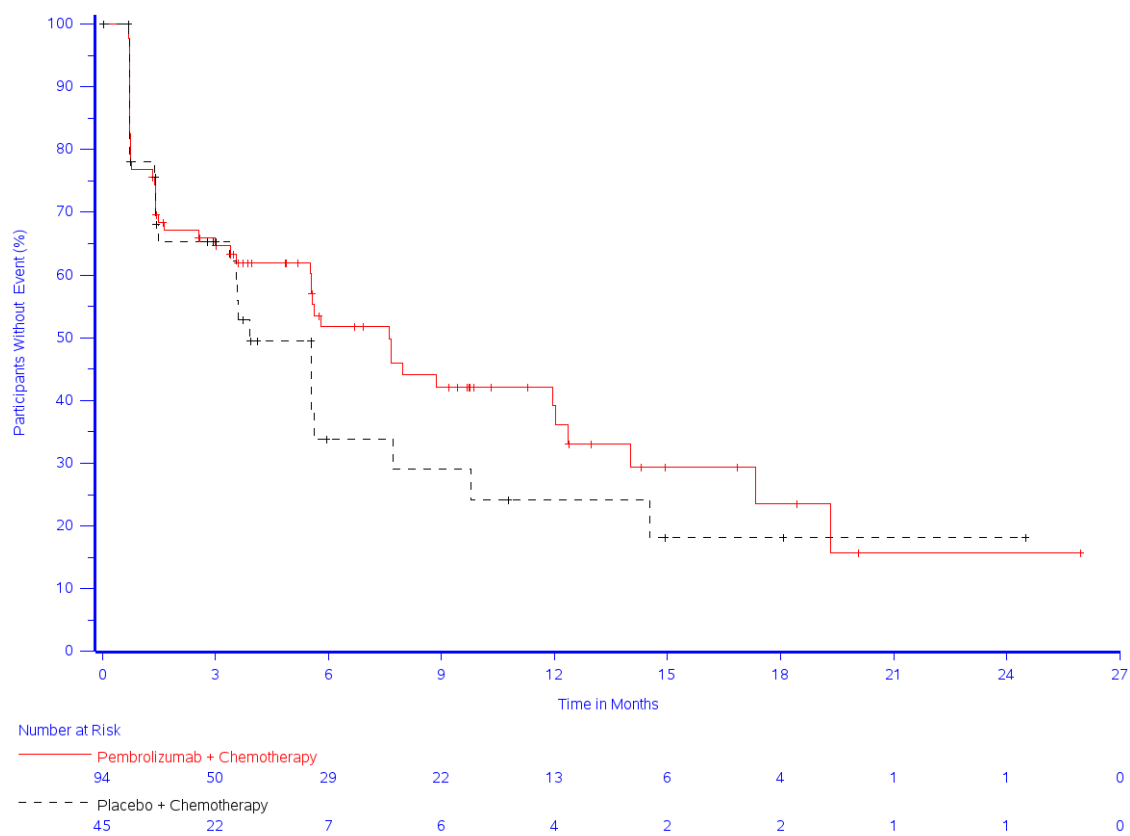
EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Symptome im Armbereich

Abbildung 4G-31: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23 (11. Dezember 2019)

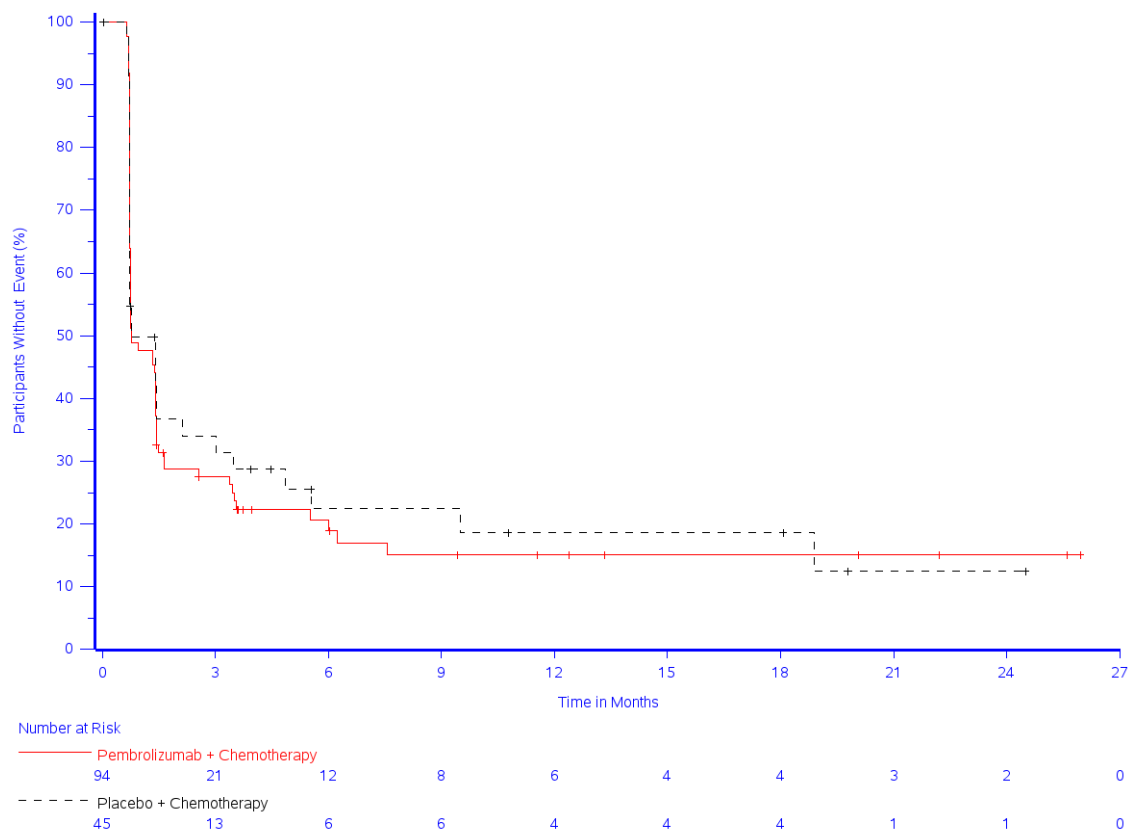
EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Belastung durch Haarausfall

Abbildung 4G-32: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23 (11. Dezember 2019)

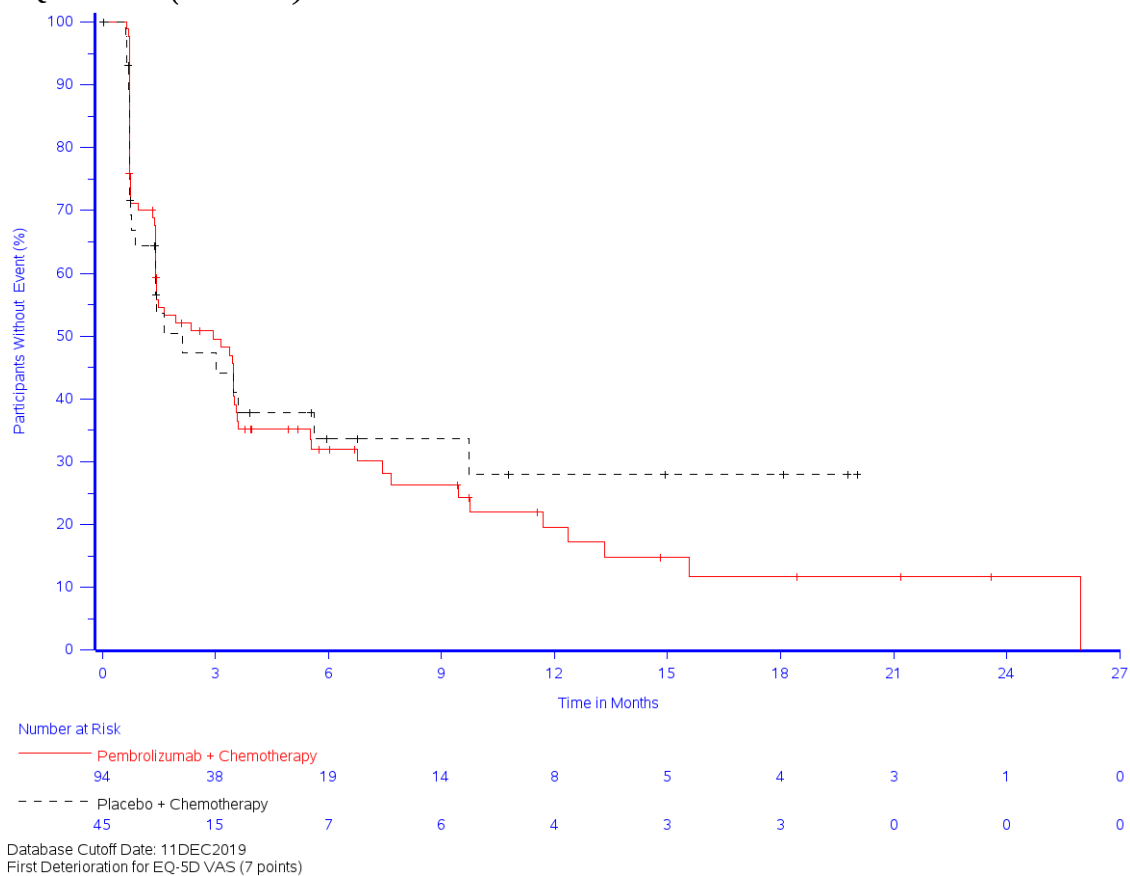
EQ-5D VASEQ-5D VAS (7 Punkte)

Abbildung 4G-33: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (7 Punkte) (11. Dezember 2019)

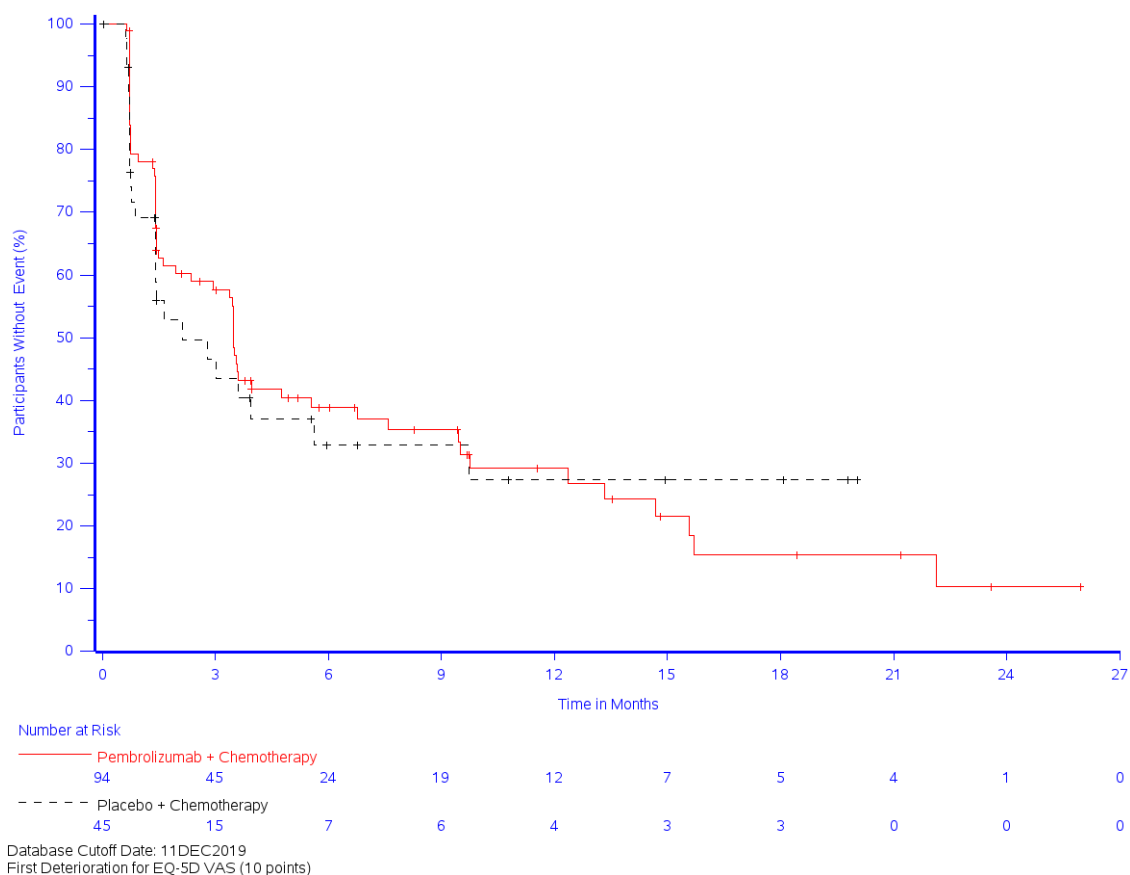
EQ-5D VAS (10 Punkte)

Abbildung 4G-34: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (10 Punkte)
(11. Dezember 2019)

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

Tabelle 4G-45: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-C30 Fatigue	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Baseline		
N ^d	87	43
Mean (SD)	29 (20.1)	29.2 (26.5)
Median (Q1; Q3)	33.3 (11.1; 33.3)	22.2 (0; 33.3)
Min; Max	0; 88.9	0; 100
Week 3		
N ^d	86	38
Mean (SD)	36 (19.9)	33 (22.9)
Median (Q1; Q3)	33.3 (22.2; 44.4)	33.3 (11.1; 44.4)

EORTC QLQ-C30 Fatigue	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Min; Max	0; 100	0; 88.9
Week 6		
N ^d	85	39
Mean (SD)	36.2 (21.8)	33 (24)
Median (Q1; Q3)	33.3 (22.2; 44.4)	33.3 (22.2; 44.4)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 15		
N ^d	77	34
Mean (SD)	40.3 (26.5)	39.2 (26.4)
Median (Q1; Q3)	33.3 (22.2; 55.6)	33.3 (22.2; 66.7)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	59	23
Mean (SD)	31.6 (21.2)	35.7 (27.2)
Median (Q1; Q3)	33.3 (22.2; 33.3)	33.3 (11.1; 66.7)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 33		
N ^d	46	14
Mean (SD)	34.3 (21.7)	25.4 (14.7)
Median (Q1; Q3)	33.3 (22.2; 44.4)	22.2 (11.1; 33.3)
Min; Max	0; 88.9	0; 55.6
Week 42		
N ^d	45	13
Mean (SD)	33.6 (19.3)	27.4 (18.5)
Median (Q1; Q3)	33.3 (22.2; 33.3)	33.3 (11.1; 33.3)
Min; Max	0; 77.8	0; 55.6
Week 51		
N ^d	35	10
Mean (SD)	35.2 (19.5)	32.2 (22.5)
Median (Q1; Q3)	33.3 (22.2; 44.4)	33.3 (22.2; 55.6)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7
Week 63		
N ^d	27	8
Mean (SD)	36.6 (24.2)	33.3 (33.1)
Median (Q1; Q3)	33.3 (22.2; 55.6)	33.3 (5.6; 44.4)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 75		
N ^d	21	7
Mean (SD)	39.7 (22.7)	31.7 (33)
Median (Q1; Q3)	33.3 (22.2; 55.6)	22.2 (0; 55.6)
Min; Max	0; 88.9	0; 88.9
Week 87		
N ^d	13	5
Mean (SD)	36.8 (23.7)	26.7 (25.6)
Median (Q1; Q3)	33.3 (22.2; 44.4)	33.3 (0; 44.4)

EORTC QLQ-C30 Fatigue	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Min; Max	0; 88.9	0; 55.6
Week 99		
N ^d	7	2
Mean (SD)	27 (18)	38.9 (7.9)
Median (Q1; Q3)	33.3 (11.1; 33.3)	38.9 (33.3; 44.4)
Min; Max	0; 55.6	33.3; 44.4
Week 111		
N ^d	4	2
Mean (SD)	36.1 (24.6)	22.2 (31.4)
Median (Q1; Q3)	33.3 (16.7; 55.6)	22.2 (0; 44.4)
Min; Max	11.1; 66.7	0; 44.4
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

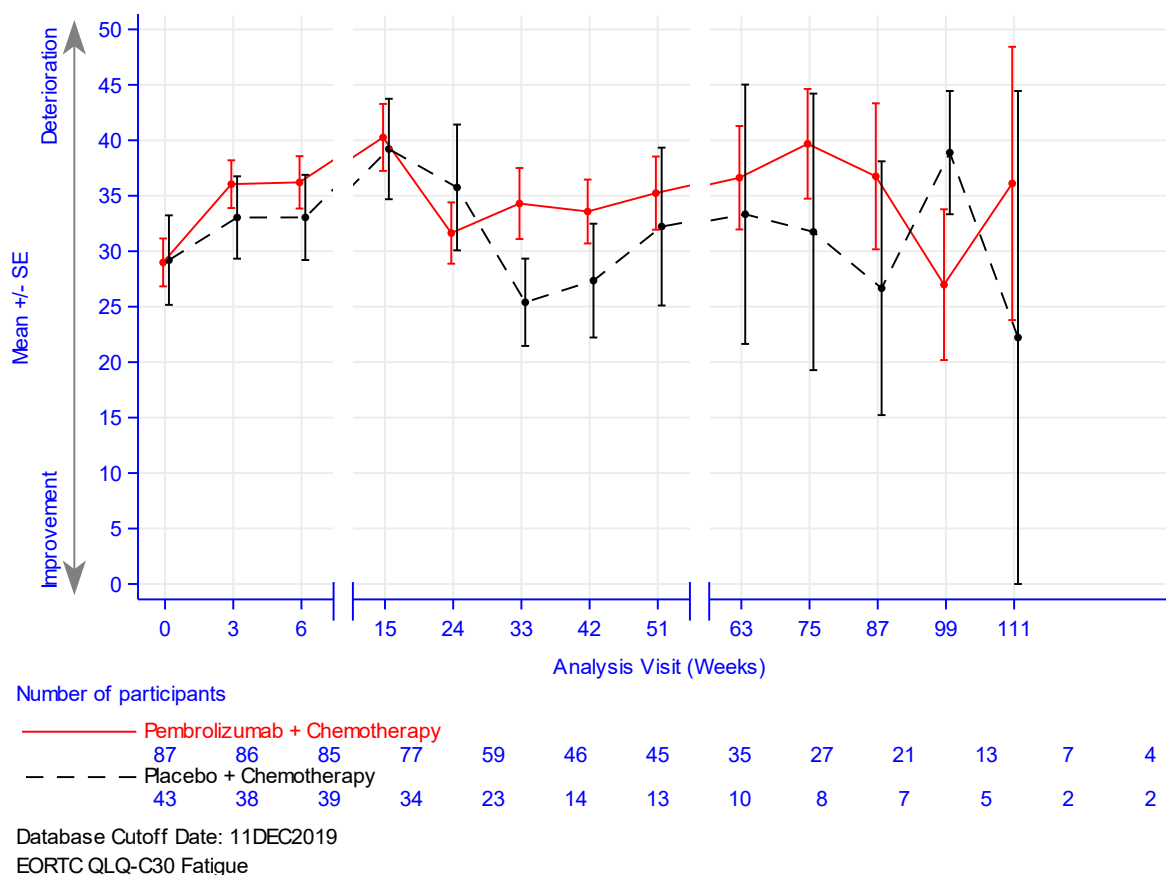


Abbildung 4G-35: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 4G-46: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Baseline		
N ^d	87	43
Mean (SD)	3.8 (10.1)	4.3 (9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 50	0; 33.3
Week 3		
N ^d	86	38
Mean (SD)	9.7 (15.2)	8.8 (10.8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16.7)	0 (0; 16.7)
Min; Max	0; 66.7	0; 33.3

EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Week 6		
N ^d	85	39
Mean (SD)	7.3 (11.9)	9.4 (13.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16.7)	0 (0; 16.7)
Min; Max	0; 50	0; 50
Week 15		
N ^d	77	34
Mean (SD)	8.9 (14.5)	10.3 (18.8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16.7)	0 (0; 16.7)
Min; Max	0; 66.7	0; 100
Week 24		
N ^d	59	23
Mean (SD)	9.6 (16.7)	8.7 (21.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16.7)	0 (0; 16.7)
Min; Max	0; 83.3	0; 100
Week 33		
N ^d	46	14
Mean (SD)	10.5 (13.8)	3.6 (7.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16.7)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 50	0; 16.7
Week 42		
N ^d	45	13
Mean (SD)	9.6 (14.4)	9 (11)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16.7)	0 (0; 16.7)
Min; Max	0; 66.7	0; 33.3
Week 51		
N ^d	35	10
Mean (SD)	7.1 (13.6)	10 (11.7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16.7)	8.3 (0; 16.7)
Min; Max	0; 66.7	0; 33.3
Week 63		
N ^d	27	8
Mean (SD)	4.3 (9.9)	8.3 (8.9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	8.3 (0; 16.7)
Min; Max	0; 33.3	0; 16.7
Week 75		
N ^d	21	7
Mean (SD)	9.5 (15.4)	7.1 (8.9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16.7)	0 (0; 16.7)
Min; Max	0; 50	0; 16.7
Week 87		
N ^d	13	5
Mean (SD)	10.3 (19.9)	3.3 (7.5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16.7)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 66.7	0; 16.7

EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Week 99		
N ^d	7	2
Mean (SD)	4.8 (8.1)	16.7 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16.7)	16.7 (16.7; 16.7)
Min; Max	0; 16.7	16.7; 16.7
Week 111		
N ^d	4	2
Mean (SD)	0 (0)	8.3 (11.8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	8.3 (0; 16.7)
Min; Max	0; 0	0; 16.7
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

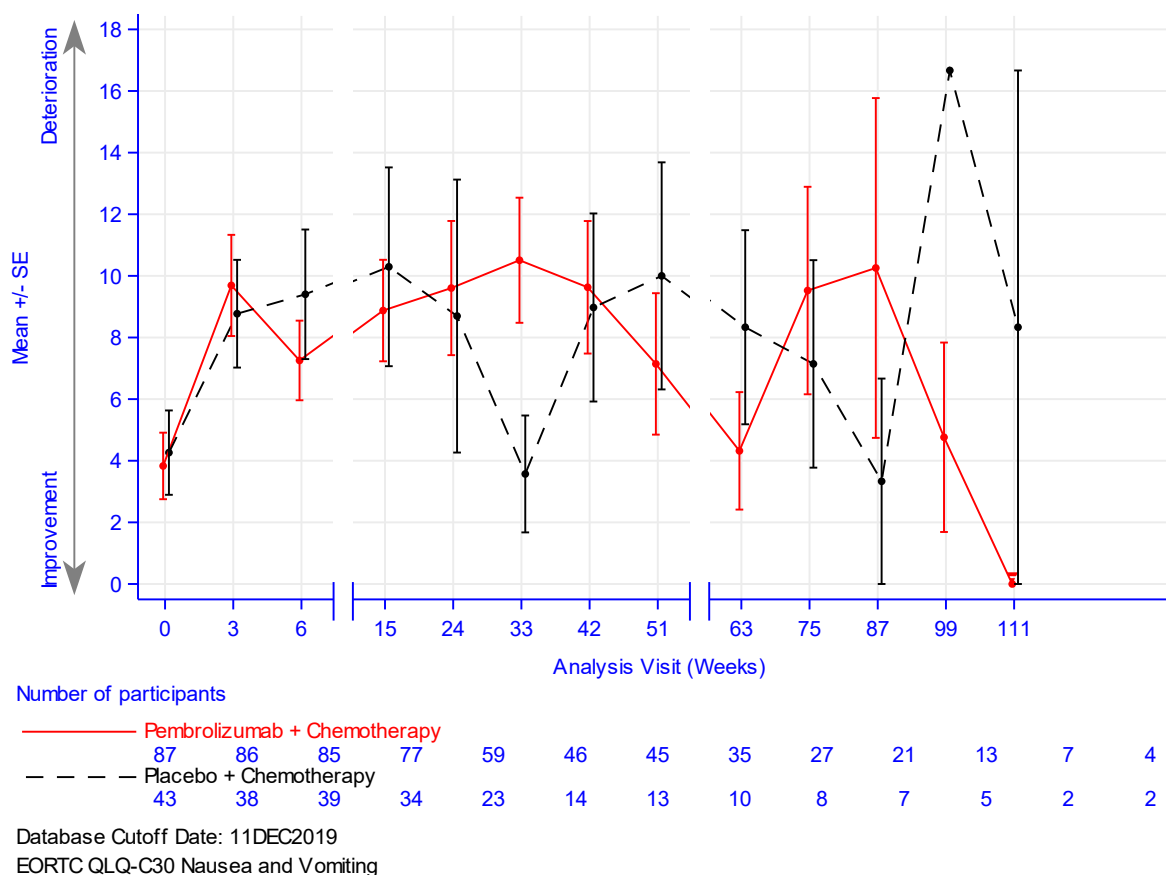


Abbildung 4G-36: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4G-47: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-C30 Pain	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Baseline		
N ^d	87	43
Mean (SD)	28 (26.1)	28.7 (25)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 50)	16.7 (16.7; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 3		
N ^d	86	38
Mean (SD)	25 (25.1)	26.3 (22.8)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	25 (0; 33.3)

EORTC QLQ-C30 Pain	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Min; Max	0; 100	0; 83.3
Week 6		
N ^d	85	39
Mean (SD)	24.5 (24.3)	22.2 (22.7)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 15		
N ^d	77	34
Mean (SD)	29.4 (29.1)	36.8 (30.4)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	33.3 (16.7; 50)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	59	23
Mean (SD)	22.6 (23.5)	30.4 (26.4)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	16.7 (16.7; 50)
Min; Max	0; 100	0; 83.3
Week 33		
N ^d	46	14
Mean (SD)	25 (22.2)	26.2 (10.8)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	33.3 (16.7; 33.3)
Min; Max	0; 83.3	0; 33.3
Week 42		
N ^d	45	13
Mean (SD)	24.1 (25.3)	24.4 (20)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	16.7 (16.7; 33.3)
Min; Max	0; 83.3	0; 66.7
Week 51		
N ^d	35	10
Mean (SD)	27.1 (24.6)	18.3 (22.8)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	8.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 63		
N ^d	27	8
Mean (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
Week 75		
N ^d	21	7
Mean (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
Week 87		
N ^d	13	5
Mean (SD)	28.2 (32.9)	16.7 (20.4)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	16.7 (0; 16.7)

EORTC QLQ-C30 Pain	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Min; Max	0; 100	0; 50
Week 99		
N ^d	7	2
Mean (SD)	33.3 (37.3)	25 (35.4)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 50)	25 (0; 50)
Min; Max	0; 100	0; 50
Week 111		
N ^d	4	2
Mean (SD)	33.3 (40.8)	16.7 (23.6)
Median (Q1; Q3)	25 (0; 66.7)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 83.3	0; 33.3
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

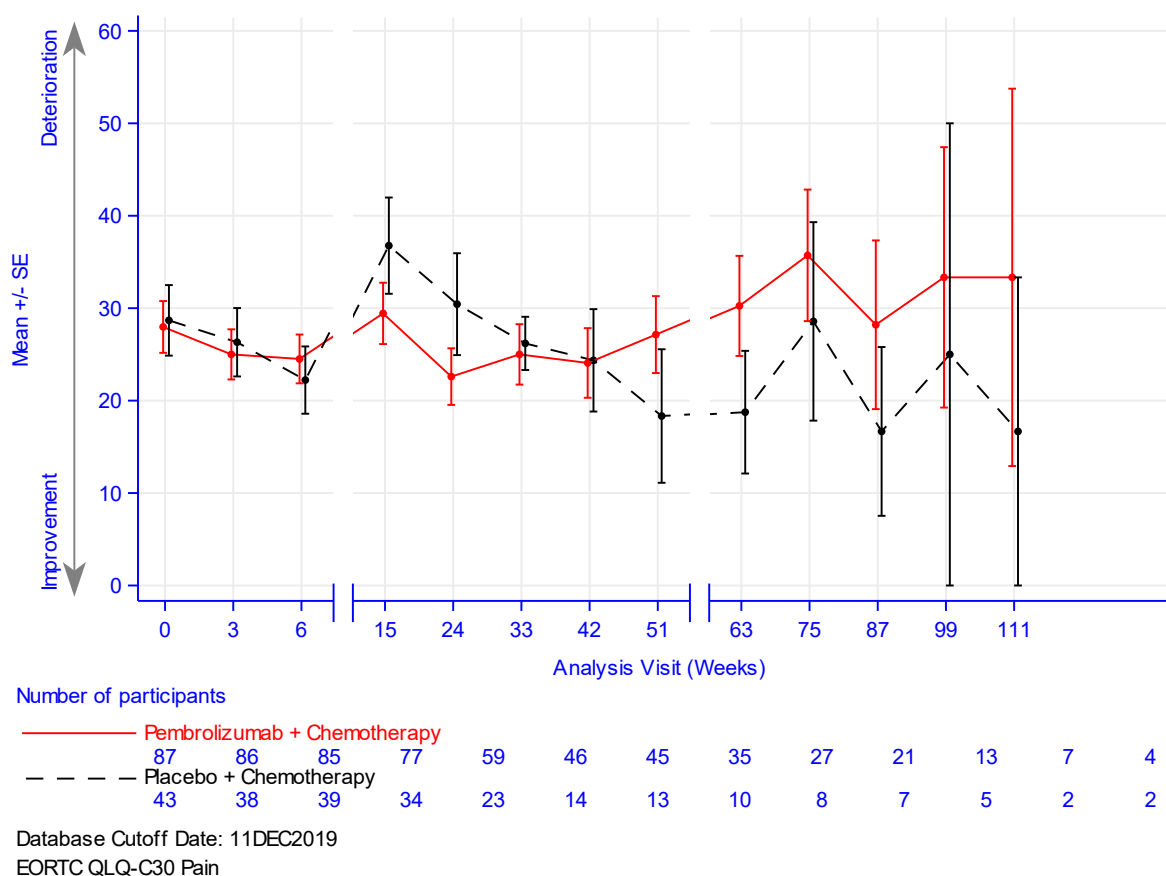


Abbildung 4G-37: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Dyspnoe

Tabelle 4G-48: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-C30 Dyspnoea	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Baseline		
N ^d	87	43
Mean (SD)	16.5 (22.7)	20.9 (29.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 3		
N ^d	86	38
Mean (SD)	15.1 (22.1)	19.3 (27.5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 6		

EORTC QLQ-C30 Dyspnoea	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
N ^d	85	39
Mean (SD)	16.5 (22.2)	22.2 (27.9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 100
Week 15		
N ^d	77	34
Mean (SD)	22.1 (27.9)	22.5 (28.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	59	23
Mean (SD)	20.3 (22.3)	18.8 (26.3)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7
Week 33		
N ^d	46	14
Mean (SD)	19.6 (22.9)	11.9 (21.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7
Week 42		
N ^d	45	13
Mean (SD)	17.8 (23.1)	15.4 (22)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 51		
N ^d	35	10
Mean (SD)	17.1 (21.9)	13.3 (23.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7
Week 63		
N ^d	27	8
Mean (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
Week 75		
N ^d	21	7
Mean (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
Week 87		
N ^d	13	5
Mean (SD)	20.5 (25.6)	20 (29.8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7
Week 99		
N ^d	7	2

EORTC QLQ-C30 Dyspnoea	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Mean (SD)	4.8 (12.6)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 33.3	0; 0
Week 111		
N ^d	4	2
Mean (SD)	0 (0)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 0	0; 0
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

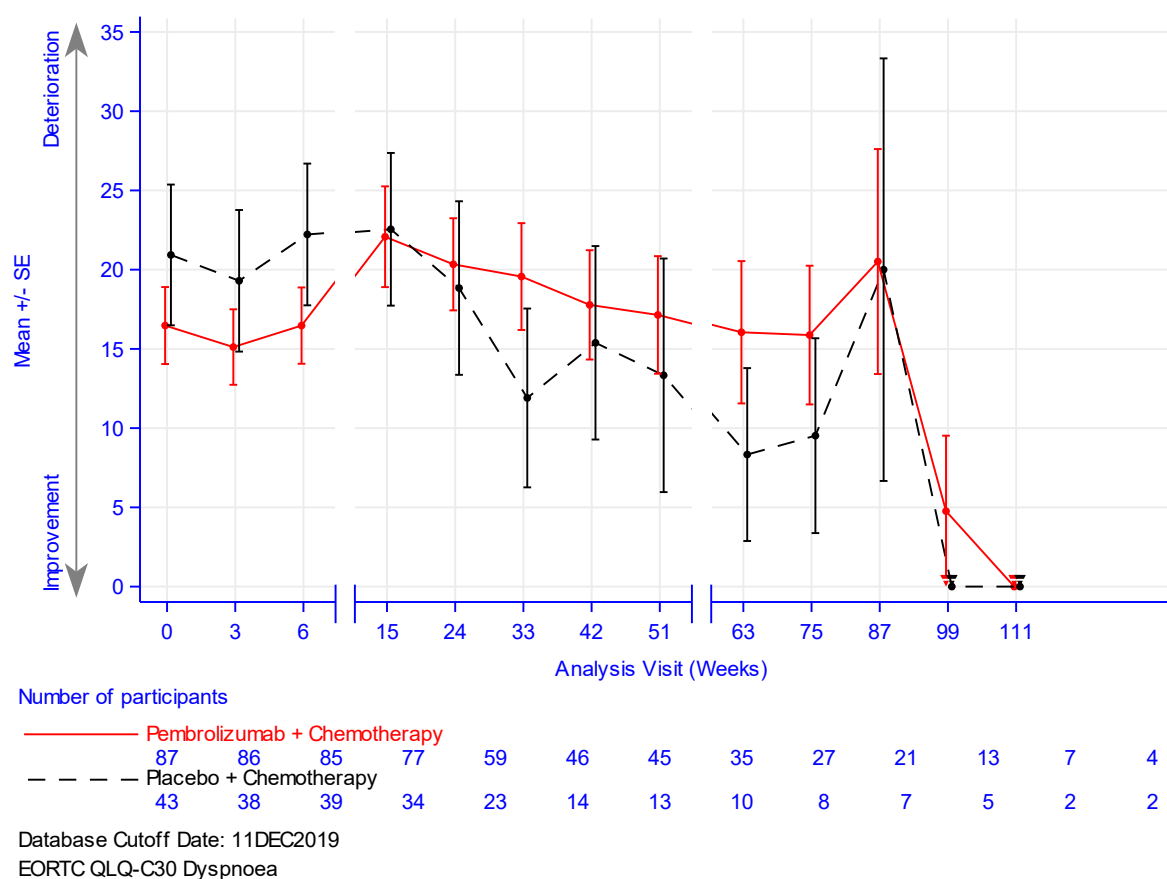


Abbildung 4G-38: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Tabelle 4G-49: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-C30 Insomnia	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Baseline		
N ^d	87	43
Mean (SD)	33.7 (27.1)	35.7 (30.3)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	33.3 (0; 66.7)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 3		
N ^d	86	38
Mean (SD)	25.2 (26.5)	26.3 (28.1)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	33.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 6		
N ^d	85	39
Mean (SD)	25.5 (27)	27.4 (25.2)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	33.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 15		
N ^d	77	34
Mean (SD)	33.3 (32)	31.4 (31.7)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 66.7)	33.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	59	23
Mean (SD)	25.4 (28.6)	30.4 (24.4)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	33.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 33		
N ^d	46	14
Mean (SD)	22.5 (23.4)	26.2 (14.2)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	33.3 (33.3; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 33.3
Week 42		
N ^d	45	13
Mean (SD)	25.2 (24.8)	25.6 (20)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	33.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7
Week 51		
N ^d	35	10
Mean (SD)	25.7 (24.4)	33.3 (22.2)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	33.3 (33.3; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 63		

EORTC QLQ-C30 Insomnia	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
N ^d	27	8
Mean (SD)	25.9 (29.7)	8.3 (15.4)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	0 (0; 16.7)
Min; Max	0; 100	0; 33.3
Week 75		
N ^d	21	7
Mean (SD)	19 (19.9)	19 (32.5)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	0 (0; 66.7)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7
Week 87		
N ^d	13	5
Mean (SD)	12.8 (16.9)	13.3 (18.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 33.3	0; 33.3
Week 99		
N ^d	7	2
Mean (SD)	28.6 (40.5)	33.3 (47.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 66.7)	33.3 (0; 66.7)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 111		
N ^d	4	2
Mean (SD)	8.3 (16.7)	16.7 (23.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16.7)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 33.3	0; 33.3
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

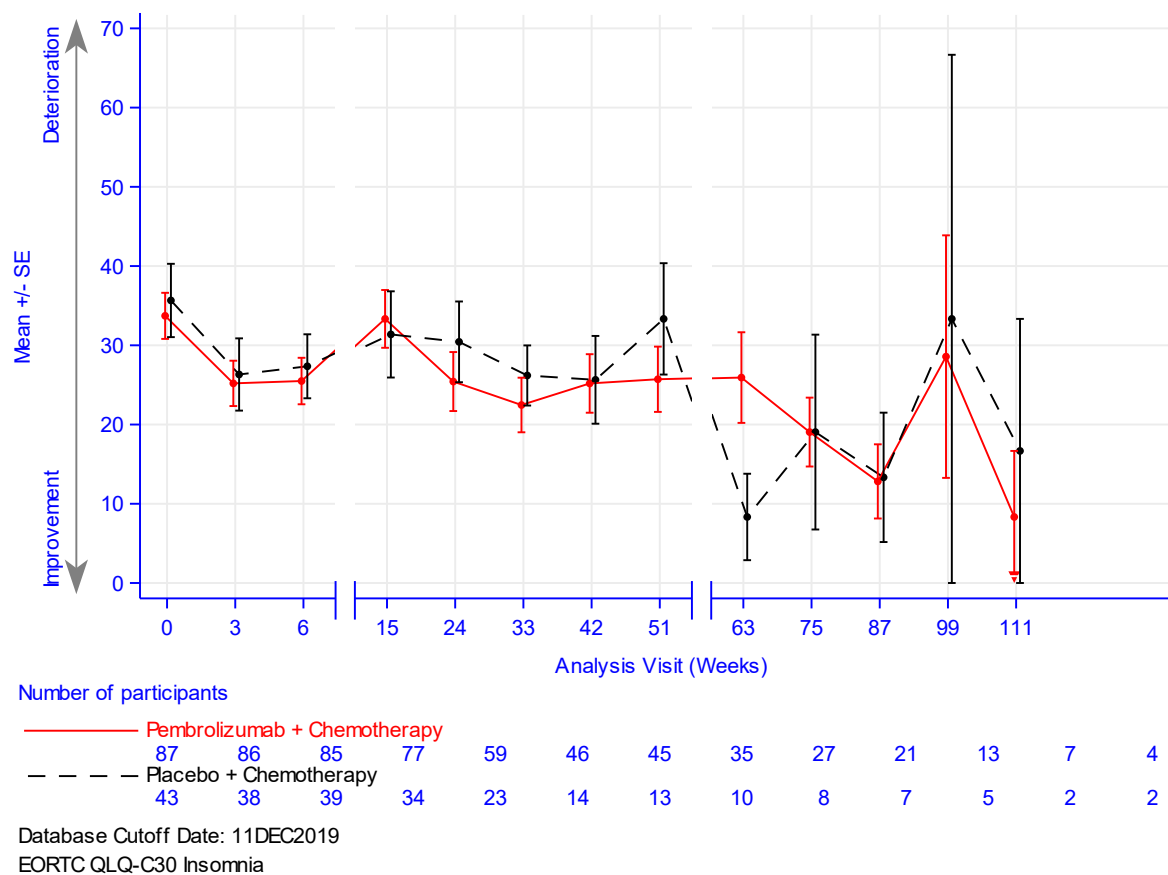


Abbildung 4G-39: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust

Tabelle 4G-50: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-C30 Appetite Loss	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Baseline		
N ^d	87	43
Mean (SD)	16.5 (24.8)	15.5 (26.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 3		
N ^d	86	38
Mean (SD)	20.5 (27.1)	18.4 (25.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Appetite Loss	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Week 6		
N ^d	85	39
Mean (SD)	19.6 (26.9)	18.8 (27.4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 15		
N ^d	77	34
Mean (SD)	26.4 (31.7)	22.5 (28.1)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	59	23
Mean (SD)	19.8 (27.8)	17.4 (26.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 33		
N ^d	46	14
Mean (SD)	25.4 (30)	11.9 (16.6)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 33.3
Week 42		
N ^d	45	13
Mean (SD)	23 (31.6)	7.7 (14.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 33.3
Week 51		
N ^d	35	10
Mean (SD)	21.9 (25.5)	13.3 (17.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 33.3
Week 63		
N ^d	27	8
Mean (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
Week 75		
N ^d	21	7
Mean (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
Week 87		
N ^d	13	5
Mean (SD)	20.5 (32)	6.7 (14.9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 33.3

EORTC QLQ-C30 Appetite Loss	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Week 99		
N ^d	7	2
Mean (SD)	9.5 (16.3)	16.7 (23.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 33.3	0; 33.3
Week 111		
N ^d	4	2
Mean (SD)	16.7 (19.2)	16.7 (23.6)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 33.3	0; 33.3
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

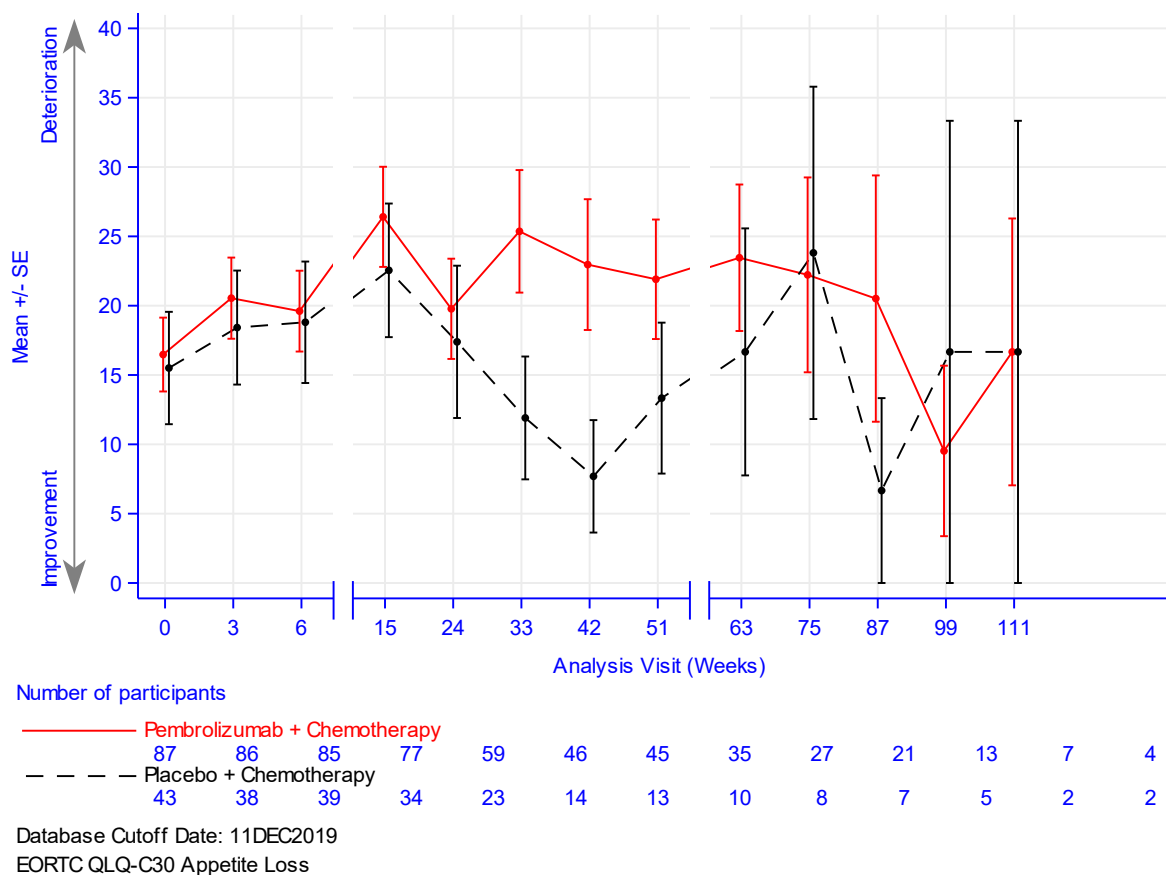


Abbildung 4G-40: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

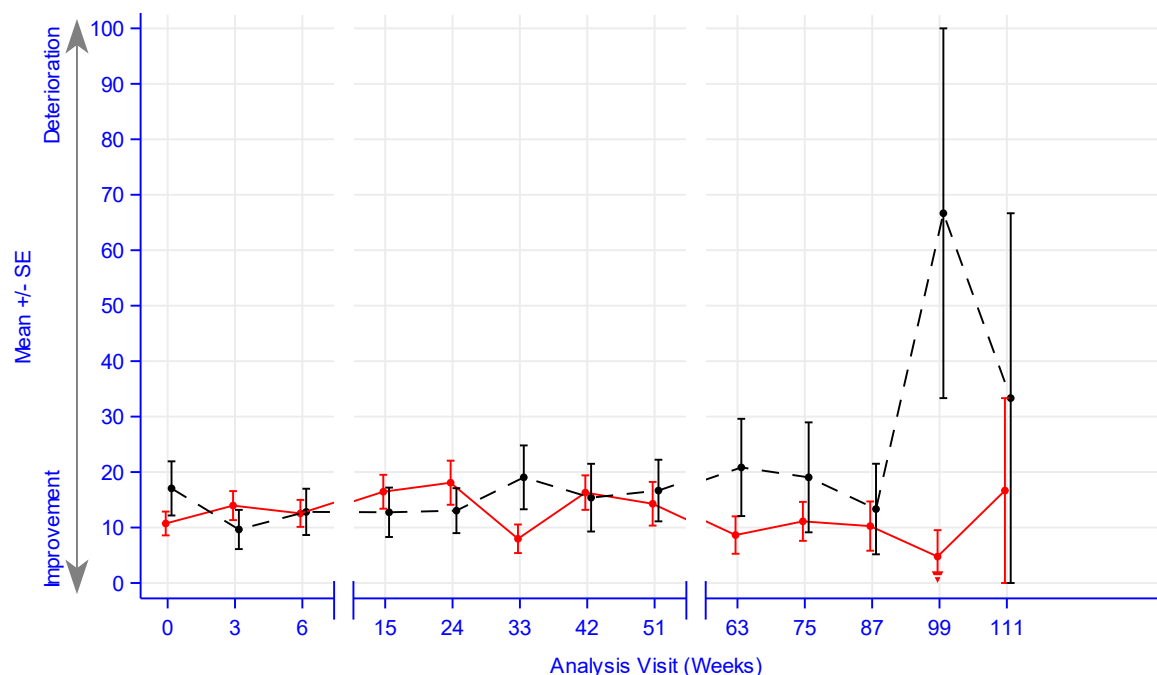
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

Tabelle 4G-51: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-C30 Constipation	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Baseline		
N ^d	87	43
Mean (SD)	10.7 (20)	17.1 (32)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 3		
N ^d	86	38
Mean (SD)	14 (24.2)	9.6 (21.8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 0)

EORTC QLQ-C30 Constipation	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 6		
N ^d	85	39
Mean (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
Week 15		
N ^d	77	34
Mean (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
Week 24		
N ^d	59	23
Mean (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
Week 33		
N ^d	46	14
Mean (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
Week 42		
N ^d	45	13
Mean (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
Week 51		
N ^d	35	10
Mean (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
Week 63		
N ^d	27	8
Mean (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
Week 75		
N ^d	21	7
Mean (SD)	11.1 (16.1)	19 (26.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 33.3	0; 66.7
Week 87		
N ^d	13	5
Mean (SD)	10.3 (16)	13.3 (18.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)

EORTC QLQ-C30 Constipation	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Min; Max	0; 33.3	0; 33.3
Week 99		
N ^d	7	2
Mean (SD)	4.8 (12.6)	66.7 (47.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	66.7 (33.3; 100)
Min; Max	0; 33.3	33.3; 100
Week 111		
N ^d	4	2
Mean (SD)	16.7 (33.3)	33.3 (47.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	33.3 (0; 66.7)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

- - - Placebo + Chemotherapy

87	86	85	77	59	46	45	35	27	21	13	7	4
43	38	39	34	23	14	13	10	8	7	5	2	2

Database Cutoff Date: 11DEC2019

EORTC QLQ-C30 Constipation

Abbildung 4G-41: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhö

Tabelle 4G-52: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-C30 Diarrhea	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Baseline		
N ^d	87	43
Mean (SD)	3.1 (9.7)	9.3 (18.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 33.3	0; 66.7
Week 3		
N ^d	86	38
Mean (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

EORTC QLQ-C30 Diarrhea	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Week 6		
N ^d	85	39
Mean (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
Week 15		
N ^d	77	34
Mean (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
Week 24		
N ^d	59	23
Mean (SD)	13 (24.8)	8.7 (18)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 33		
N ^d	46	14
Mean (SD)	8 (21.3)	4.8 (12.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 33.3
Week 42		
N ^d	45	13
Mean (SD)	5.9 (12.9)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 33.3	0; 0
Week 51		
N ^d	35	10
Mean (SD)	6.7 (13.5)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 33.3	0; 0
Week 63		
N ^d	27	8
Mean (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
Week 75		
N ^d	21	7
Mean (SD)	11.1 (21.9)	9.5 (16.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 33.3
Week 87		
N ^d	13	5
Mean (SD)	5.1 (12.5)	6.7 (14.9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 33.3	0; 33.3

EORTC QLQ-C30 Diarrhea	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Week 99		
N ^d	7	2
Mean (SD)	4.8 (12.6)	16.7 (23.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 33.3	0; 33.3
Week 111		
N ^d	4	2
Mean (SD)	0 (0)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 0	0; 0
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

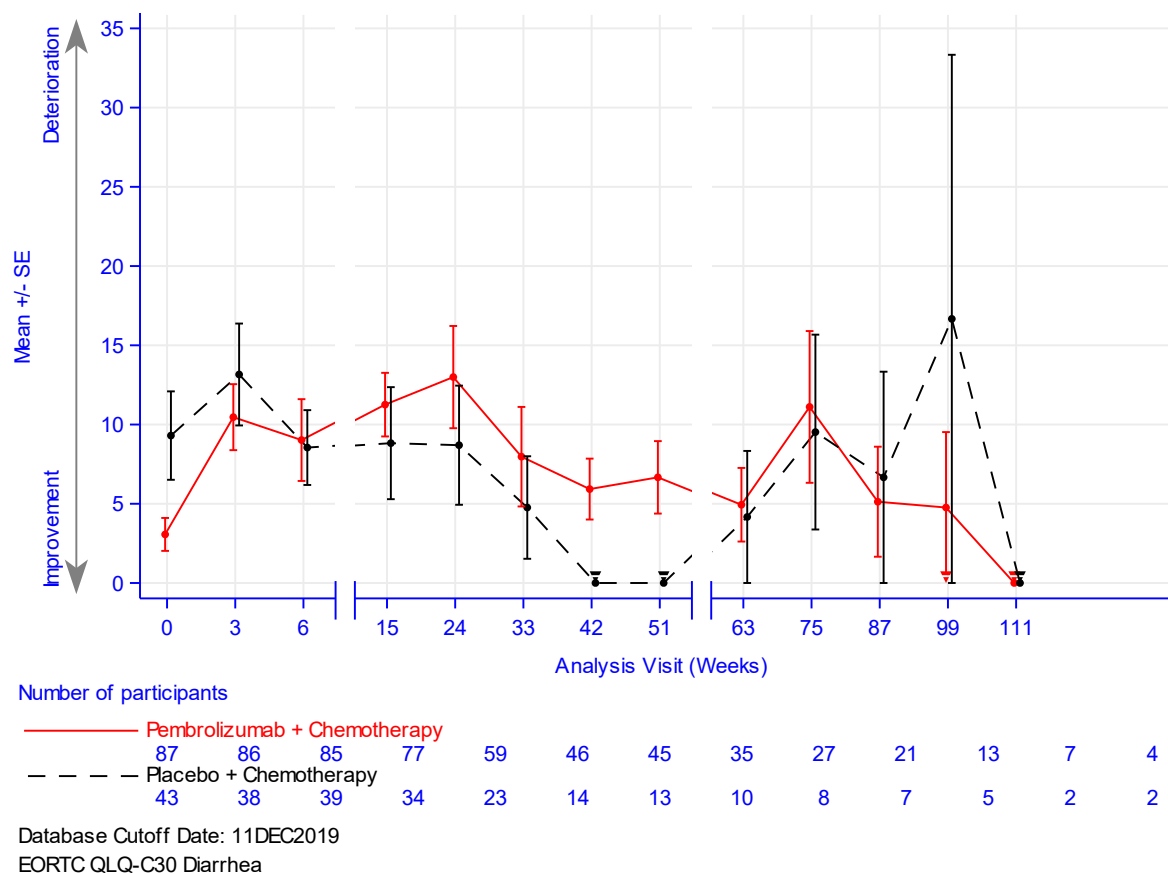


Abbildung 4G-42: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-BR23

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie

Tabelle 4G-53: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-BR23 Systemic Therapy Side Effects	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Baseline		
N ^d	87	43
Mean (SD)	11.9 (10.2)	15 (14.2)
Median (Q1; Q3)	9.5 (4.8; 19)	9.5 (4.8; 23.8)
Min; Max	0; 47.6	0; 57.1
Week 3		
N ^d	85	38
Mean (SD)	25.9 (16.6)	25.1 (15.9)

EORTC QLQ-BR23 Systemic Therapy Side Effects	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Median (Q1; Q3)	23.8 (14.3; 33.3)	23.8 (9.5; 33.3)
Min; Max	0; 81	0; 71.4
Week 6		
N ^d	85	39
Mean (SD)	26.7 (16.9)	25.2 (14.4)
Median (Q1; Q3)	28.6 (14.3; 38.1)	23.8 (14.3; 33.3)
Min; Max	0; 76.2	0; 52.4
Week 15		
N ^d	77	34
Mean (SD)	33.1 (18.9)	30.7 (20.5)
Median (Q1; Q3)	33.3 (19; 42.9)	28.6 (14.3; 42.9)
Min; Max	0; 90.5	0; 100
Week 24		
N ^d	59	23
Mean (SD)	25.3 (19.2)	21.7 (22)
Median (Q1; Q3)	23.8 (9.5; 38.1)	14.3 (4.8; 33.3)
Min; Max	0; 95.2	0; 90.5
Week 33		
N ^d	46	14
Mean (SD)	26.9 (17.1)	23.5 (12.6)
Median (Q1; Q3)	26.2 (9.5; 38.1)	21.4 (14.3; 38.1)
Min; Max	0; 61.9	0; 38.1
Week 42		
N ^d	45	13
Mean (SD)	23.6 (18.6)	19.8 (8)
Median (Q1; Q3)	19 (9.5; 33.3)	19 (19; 23.8)
Min; Max	0; 76.2	4.8; 33.3
Week 51		
N ^d	35	10
Mean (SD)	23.1 (18.8)	19 (14.4)
Median (Q1; Q3)	19 (4.8; 33.3)	16.7 (9.5; 33.3)
Min; Max	0; 76.2	0; 42.9
Week 63		
N ^d	27	8
Mean (SD)	22.2 (19.4)	18.5 (13.3)
Median (Q1; Q3)	19 (4.8; 38.1)	19 (9.5; 23.8)
Min; Max	0; 66.7	0; 42.9
Week 75		
N ^d	21	7
Mean (SD)	21.1 (15.6)	19 (17.2)
Median (Q1; Q3)	19 (9.5; 33.3)	9.5 (4.8; 38.1)
Min; Max	0; 42.9	4.8; 47.6
Week 87		
N ^d	13	5
Mean (SD)	21.2 (18.4)	18.1 (14.4)
Median (Q1; Q3)	14.3 (9.5; 28.6)	9.5 (9.5; 28.6)

EORTC QLQ-BR23 Systemic Therapy Side Effects	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Min; Max	0; 66.7	4.8; 38.1
Week 99		
N ^d	7	2
Mean (SD)	19.7 (17.3)	26.2 (3.4)
Median (Q1; Q3)	14.3 (0; 38.1)	26.2 (23.8; 28.6)
Min; Max	0; 42.9	23.8; 28.6
Week 111		
N ^d	4	2
Mean (SD)	11.9 (12)	19 (26.9)
Median (Q1; Q3)	9.5 (4.8; 19)	19 (0; 38.1)
Min; Max	0; 28.6	0; 38.1
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

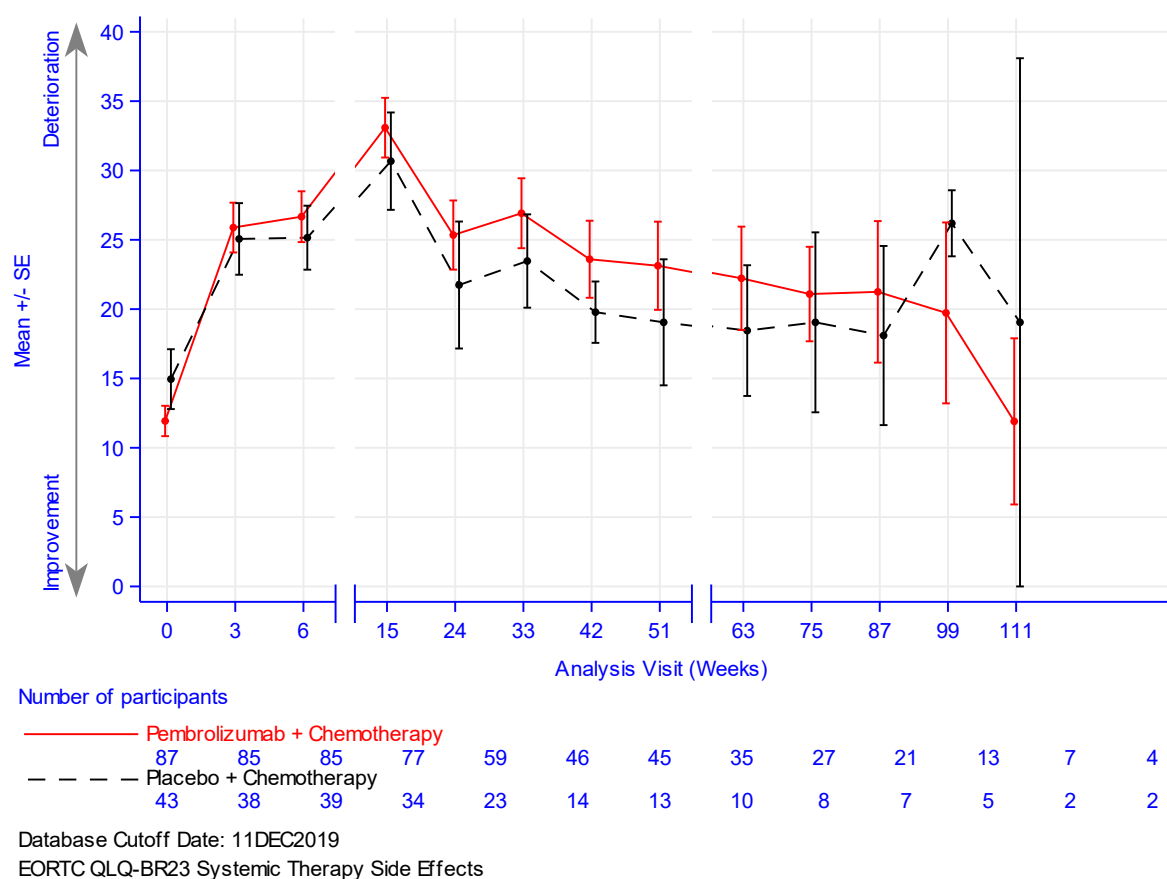


Abbildung 4G-43: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie zu den verschiedenen

Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Symptome im Brustbereich

Tabelle 4G-54: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-BR23 Breast Symptoms	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Baseline		
N ^d	87	43
Mean (SD)	24.6 (23.7)	23.6 (21.7)
Median (Q1; Q3)	16.7 (8.3; 33.3)	25 (0; 41.7)
Min; Max	0; 91.7	0; 91.7
Week 3		
N ^d	85	38
Mean (SD)	16.2 (16)	18.2 (18.3)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 25)	16.7 (0; 25)
Min; Max	0; 75	0; 83.3
Week 6		
N ^d	85	39
Mean (SD)	13.2 (14.5)	20.5 (20.7)
Median (Q1; Q3)	8.3 (0; 16.7)	16.7 (8.3; 33.3)
Min; Max	0; 58.3	0; 83.3
Week 15		
N ^d	77	34
Mean (SD)	13.9 (17.6)	27.2 (25.6)
Median (Q1; Q3)	8.3 (0; 16.7)	16.7 (8.3; 41.7)
Min; Max	0; 75	0; 100
Week 24		
N ^d	59	23
Mean (SD)	15 (20.2)	23.2 (22.3)
Median (Q1; Q3)	8.3 (0; 25)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 91.7	0; 75
Week 33		
N ^d	46	14
Mean (SD)	11.8 (14.5)	22 (24.2)
Median (Q1; Q3)	8.3 (0; 25)	16.7 (0; 41.7)
Min; Max	0; 66.7	0; 75
Week 42		
N ^d	45	13
Mean (SD)	12.4 (15.6)	17.9 (27.4)
Median (Q1; Q3)	8.3 (0; 25)	8.3 (0; 25)
Min; Max	0; 50	0; 100
Week 51		
N ^d	35	10

EORTC QLQ-BR23 Breast Symptoms	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Mean (SD)	13.1 (17.3)	16.7 (22.2)
Median (Q1; Q3)	8.3 (0; 25)	8.3 (0; 25)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7
Week 63		
N ^d	27	8
Mean (SD)	16.4 (23.8)	13.5 (10.9)
Median (Q1; Q3)	8.3 (0; 25)	12.5 (4.2; 25)
Min; Max	0; 100	0; 25
Week 75		
N ^d	21	7
Mean (SD)	10.3 (13.9)	7.1 (7.5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16.7)	8.3 (0; 16.7)
Min; Max	0; 41.7	0; 16.7
Week 87		
N ^d	13	5
Mean (SD)	9.6 (17)	11.7 (11.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16.7)	16.7 (0; 16.7)
Min; Max	0; 58.3	0; 25
Week 99		
N ^d	7	2
Mean (SD)	8.3 (9.6)	20.8 (5.9)
Median (Q1; Q3)	8.3 (0; 16.7)	20.8 (16.7; 25)
Min; Max	0; 25	16.7; 25
Week 111		
N ^d	4	2
Mean (SD)	6.3 (12.5)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 12.5)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 25	0; 0
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

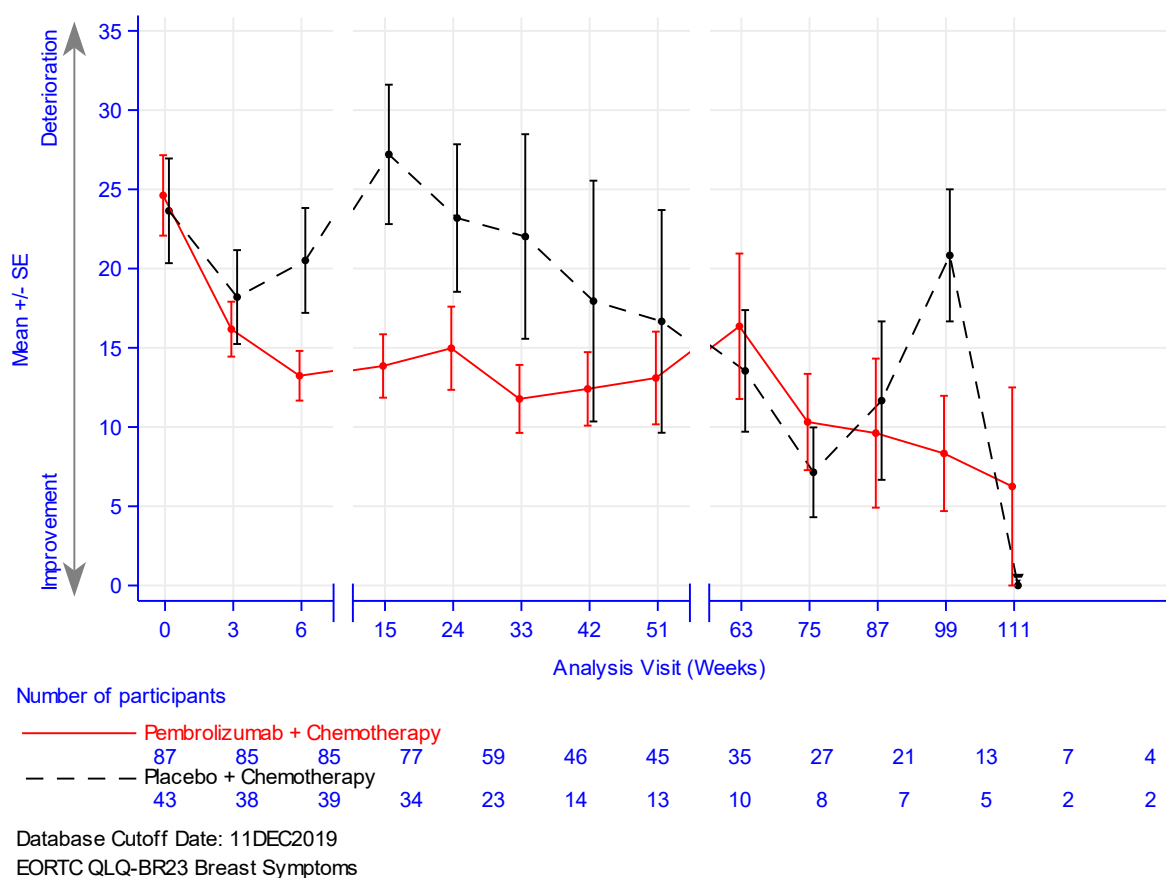


Abbildung 4G-44: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Symptome im Brustbereich zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Symptome im Armbereich

Tabelle 4G-55: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23 mit (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-BR23 Arm Symptoms	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Baseline		
N ^d	87	43
Mean (SD)	25 (25.2)	26.6 (27.2)
Median (Q1; Q3)	22.2 (0; 33.3)	22.2 (0; 55.6)
Min; Max	0; 100	0; 88.9
Week 3		
N ^d	85	38
Mean (SD)	21.2 (21.6)	24.3 (26.8)
Median (Q1; Q3)	11.1 (0; 33.3)	11.1 (0; 44.4)
Min; Max	0; 77.8	0; 100
Week 6		

EORTC QLQ-BR23 Arm Symptoms	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
N ^d	85	39
Mean (SD)	16.6 (17.6)	22.2 (25.4)
Median (Q1; Q3)	11.1 (0; 33.3)	11.1 (0; 44.4)
Min; Max	0; 88.9	0; 100
Week 15		
N ^d	77	34
Mean (SD)	20.5 (21.3)	34 (34)
Median (Q1; Q3)	11.1 (0; 33.3)	22.2 (11.1; 55.6)
Min; Max	0; 77.8	0; 100
Week 24		
N ^d	59	23
Mean (SD)	20 (22.3)	33.3 (29.4)
Median (Q1; Q3)	11.1 (0; 33.3)	33.3 (0; 44.4)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 33		
N ^d	46	14
Mean (SD)	21 (23)	25.4 (20.2)
Median (Q1; Q3)	11.1 (0; 33.3)	27.8 (11.1; 44.4)
Min; Max	0; 88.9	0; 55.6
Week 42		
N ^d	45	13
Mean (SD)	18.5 (24.6)	32.5 (29.6)
Median (Q1; Q3)	11.1 (0; 22.2)	33.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 88.9	0; 100
Week 51		
N ^d	35	10
Mean (SD)	26.7 (24.7)	34.4 (30.7)
Median (Q1; Q3)	22.2 (0; 44.4)	33.3 (0; 66.7)
Min; Max	0; 77.8	0; 77.8
Week 63		
N ^d	27	8
Mean (SD)	27.2 (34.2)	23.6 (26.2)
Median (Q1; Q3)	11.1 (0; 44.4)	16.7 (0; 44.4)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 75		
N ^d	21	7
Mean (SD)	25.9 (28.6)	33.3 (43.5)
Median (Q1; Q3)	11.1 (0; 55.6)	11.1 (0; 88.9)
Min; Max	0; 77.8	0; 100
Week 87		
N ^d	13	5
Mean (SD)	23.9 (28.3)	22.2 (31.4)
Median (Q1; Q3)	11.1 (0; 44.4)	11.1 (11.1; 11.1)
Min; Max	0; 66.7	0; 77.8
Week 99		
N ^d	7	2

EORTC QLQ-BR23 Arm Symptoms	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Mean (SD)	30.2 (38.3)	33.3 (31.4)
Median (Q1; Q3)	11.1 (0; 55.6)	33.3 (11.1; 55.6)
Min; Max	0; 100	11.1; 55.6
Week 111		
N ^d	4	2
Mean (SD)	36.1 (26.3)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	44.4 (16.7; 55.6)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 55.6	0; 0
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

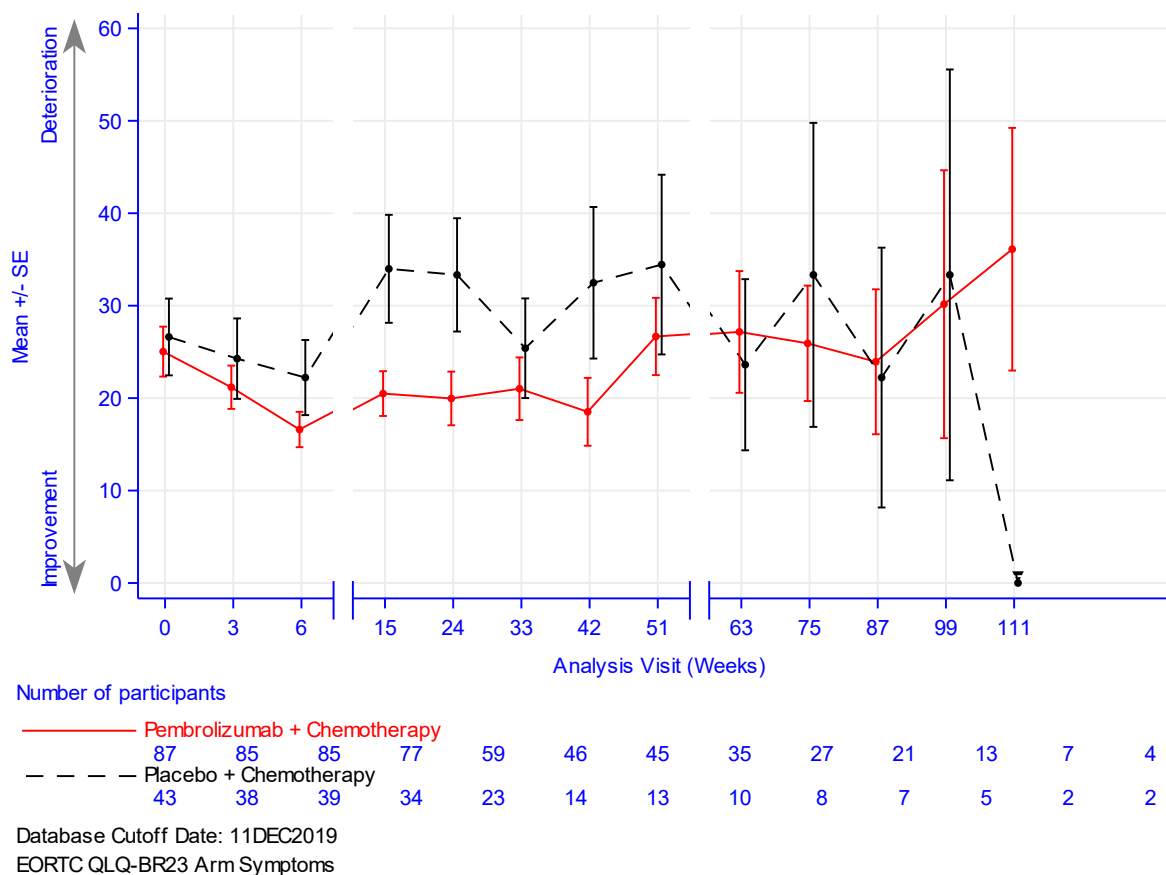


Abbildung 4G-45: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Symptome im Armbereich zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Belastung durch Haarausfall

Tabelle 4G-56: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-BR23 Upset by Hair Loss (Imputed) ^e	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Baseline		
N ^d	87	43
Mean (SD)	3.8 (16.4)	5.4 (21.7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 3		
N ^d	85	38
Mean (SD)	30.6 (31.8)	36 (35)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	33.3 (0; 66.7)

EORTC QLQ-BR23 Upset by Hair Loss (Imputed) ^e	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 6		
N ^d	85	39
Mean (SD)	36.9 (37.5)	29.1 (32.6)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 66.7)	33.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 15		
N ^d	77	34
Mean (SD)	29.9 (36.9)	19.6 (30.8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	59	23
Mean (SD)	22.6 (34.2)	17.4 (33.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 33		
N ^d	46	14
Mean (SD)	23.2 (31.3)	21.4 (36.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 42		
N ^d	45	13
Mean (SD)	17.8 (33)	17.9 (32.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 51		
N ^d	35	10
Mean (SD)	12.4 (25.7)	16.7 (36)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 63		
N ^d	27	8
Mean (SD)	7.4 (16.9)	25 (38.8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 50)
Min; Max	0; 66.7	0; 100
Week 75		
N ^d	21	7
Mean (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
Week 87		
N ^d	13	5
Mean (SD)	5.1 (12.5)	13.3 (18.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33.3)

EORTC QLQ-BR23 Upset by Hair Loss (Imputed) ^e	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Min; Max	0; 33.3	0; 33.3
Week 99		
N ^d	7	2
Mean (SD)	0 (0)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 0	0; 0
Week 111		
N ^d	4	2
Mean (SD)	0 (0)	16.7 (23.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 0	0; 33.3
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: Number of observations at each time point e: For participants who did not lose any hair, the score was imputed as not upset at all by the loss of hair CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

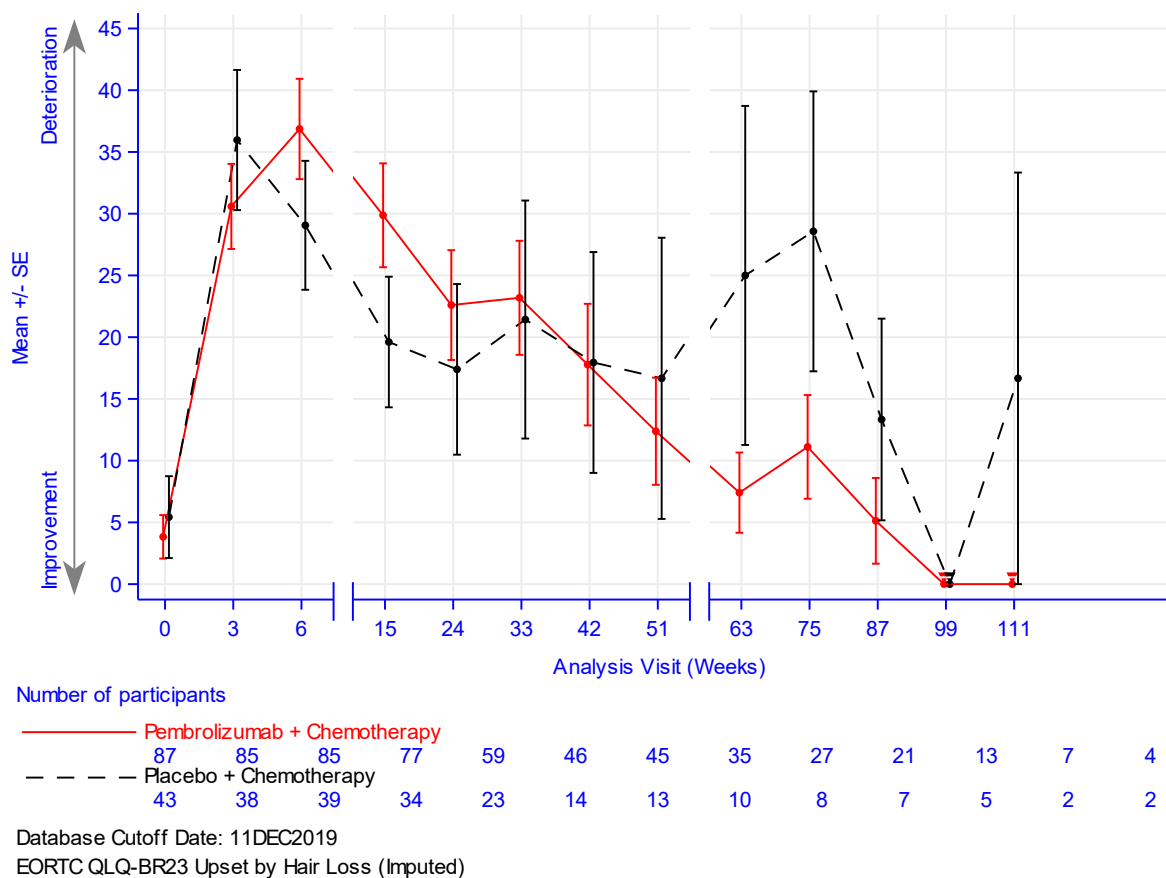


Abbildung 4G-46: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Belastung durch Haarausfall zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

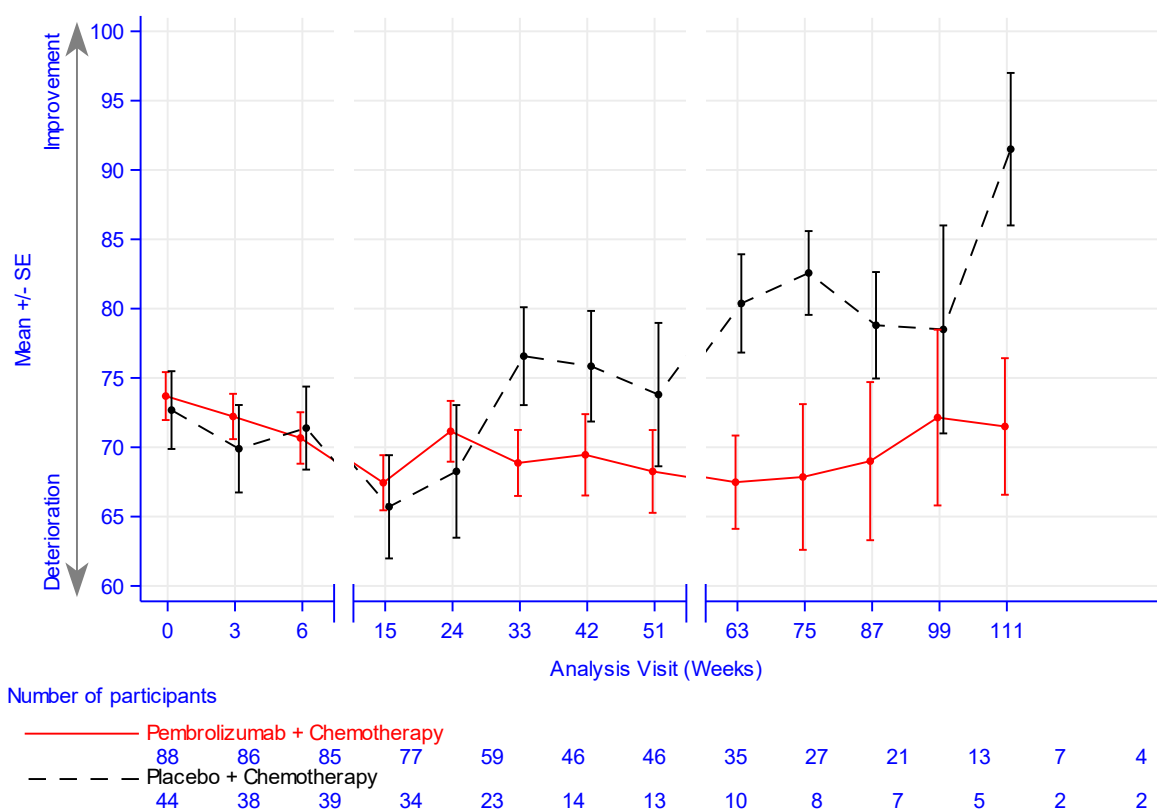
EQ-5D VAS

Tabelle 4G-57: Auswertung über den Studienverlauf des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EQ-5D VAS	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Baseline		
N ^d	88	44
Mean (SD)	73.7 (16.2)	72.7 (18.6)
Median (Q1; Q3)	77.5 (60; 88.5)	76.5 (59.5; 88.5)
Min; Max	36; 100	40; 100
Week 3		
N ^d	86	38
Mean (SD)	72.2 (15.2)	69.9 (19.4)
Median (Q1; Q3)	72.5 (60; 84)	74.5 (59; 82)
Min; Max	41; 100	22; 100

EQ-5D VAS	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Week 6		
N ^d	85	39
Mean (SD)	70.7 (17.1)	71.4 (18.7)
Median (Q1; Q3)	71 (60; 82)	77 (60; 87)
Min; Max	10; 100	33; 100
Week 15		
N ^d	77	34
Mean (SD)	67.4 (17.5)	65.7 (21.7)
Median (Q1; Q3)	70 (52; 80)	71 (49; 80)
Min; Max	33; 97	0; 100
Week 24		
N ^d	59	23
Mean (SD)	71.2 (16.8)	68.3 (22.9)
Median (Q1; Q3)	70 (60; 87)	71 (52; 88)
Min; Max	19; 95	10; 100
Week 33		
N ^d	46	14
Mean (SD)	68.9 (16.1)	76.6 (13.2)
Median (Q1; Q3)	72 (56; 80)	79.5 (70; 85)
Min; Max	13; 92	50; 100
Week 42		
N ^d	46	13
Mean (SD)	69.5 (19.9)	75.8 (14.4)
Median (Q1; Q3)	72 (61; 85)	79 (71; 85)
Min; Max	4; 96	50; 97
Week 51		
N ^d	35	10
Mean (SD)	68.3 (17.7)	73.8 (16.3)
Median (Q1; Q3)	70 (55; 82)	77 (57; 88)
Min; Max	28; 92	47; 95
Week 63		
N ^d	27	8
Mean (SD)	67.5 (17.5)	80.4 (10)
Median (Q1; Q3)	71 (52; 82)	81 (73; 85.5)
Min; Max	29; 99	66; 98
Week 75		
N ^d	21	7
Mean (SD)	67.9 (24.1)	82.6 (8)
Median (Q1; Q3)	70 (60; 90)	84 (79; 90)
Min; Max	20; 95	68; 92
Week 87		
N ^d	13	5
Mean (SD)	69 (20.6)	78.8 (8.6)
Median (Q1; Q3)	70 (51; 88)	80 (73; 83)
Min; Max	30; 93	68; 90

EQ-5D VAS	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Week 99		
N ^d	7	2
Mean (SD)	72.1 (16.8)	78.5 (10.6)
Median (Q1; Q3)	79 (50; 83)	78.5 (71; 86)
Min; Max	49; 92	71; 86
Week 111		
N ^d	4	2
Mean (SD)	71.5 (9.8)	91.5 (7.8)
Median (Q1; Q3)	72 (63; 80)	91.5 (86; 97)
Min; Max	62; 80	86; 97
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation; VAS: Visual Analog Scale		



Database Cutoff Date: 11DEC2019

EQ-5D VAS

Abbildung 4G-47: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

Anhang 4-G6.2.3: Ergänzende Morbiditätsendpunkte – RCT (11. Dezember 2019)

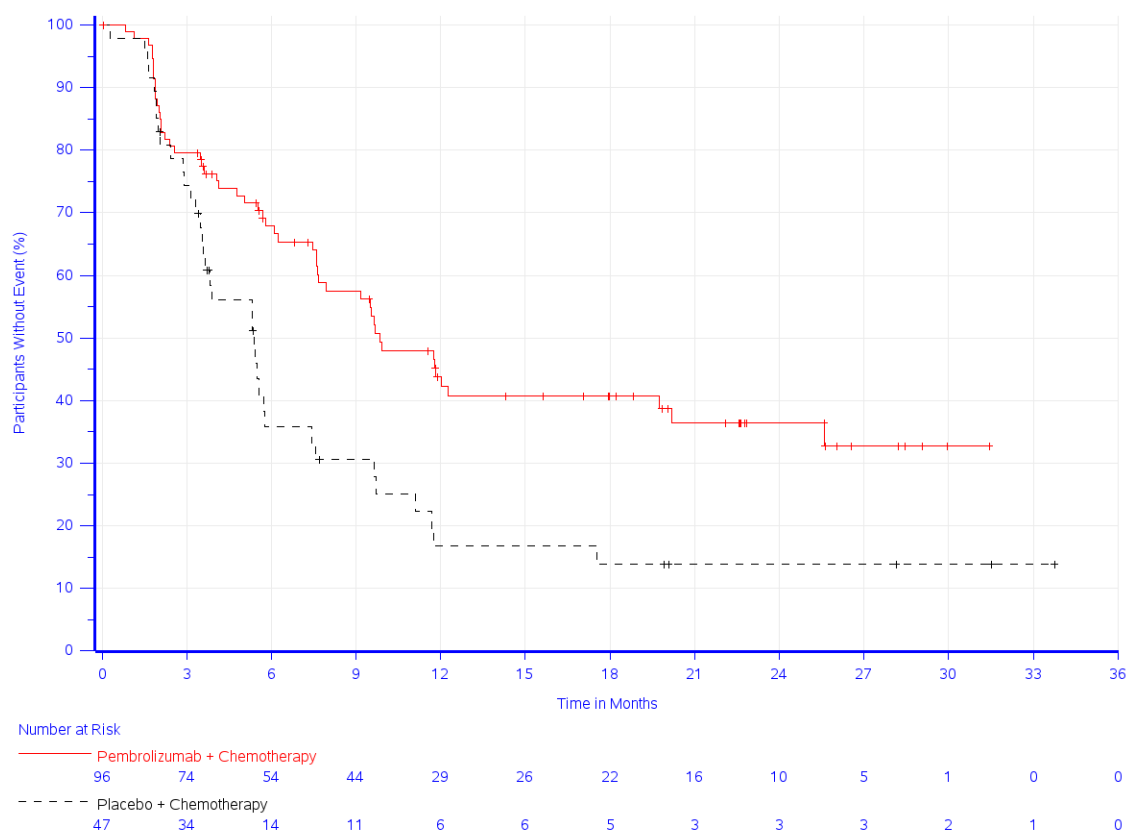
Im Folgenden werden die Ergebnisse der Morbiditätsendpunkte Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrates, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer bis zum Ansprechen ergänzend dargestellt.

Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4G-58: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b	
	Participants with Event		Median Time ^d in Months	Participants with Event		Median Time ^d in Months	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}
	N ^c	n (%)	[95 %-CI]	N ^c	n (%)	[95 %-CI]		
Progression-Free Survival (BICR Primary Analysis)	96	52 (54.2)	9.9 [7.6; 19.7]	47	36 (76.6)	5.4 [3.5; 7.4]	0.47 [0.30; 0.74]	0.001

a: Database Cutoff Date: 11DEC2019
 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel
 c: Number of participants: intention-to-treat population with PD-L1 CPS ≥ 10 and pre-assigned to taxane chemotherapy
 d: From Product Limit (Kaplan-Meier) method for censored data
 e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by prior treatment with same class of chemotherapy in the (neo)adjuvant setting (yes vs no)
 f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)
 BICR: Blinded Independent Central Review; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1



Database Cutoff Date: 11DEC2019

Progression-Free Survival Based on BICR Assessment per RECIST 1.1

Abbildung 4G-48: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (11. Dezember 2019)

Objektive Ansprechrare

Tabelle 4G-59: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrare aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b		Placebo + Chemotherapy ^b		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		
	N ^c	Participants with Event n (%)	N ^c	Participants with Event n (%)	Risk Ratio/ Peto-Odds Ratio ^d [95 %-CI]	p-Value ^e	Adjusted Difference ^f [95 %-CI]
Objective Response ^g	96	55 (57.3)	47	16 (34.0)	1.70 [1.09; 2.64]	0.018	24.15 [6.58; 39.73]

a: Database Cutoff Date: 11DEC2019
 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel
 c: Number of participants: intention-to-treat population with PD-L1 CPS ≥ 10 and pre-assigned to taxane chemotherapy
 d: Peto-Odds Ratio instead of Mantel-Haenszel Relative Risk if incidence is $\leq 1\%$ or $\geq 99\%$ in at least one cell, stratified by prior treatment with same class of chemotherapy in the (neo)adjuvant setting (yes vs no)
 e: Two-sided p-value based on Wald test
 f: Miettinen and Nurminen method stratified by prior treatment with same class of chemotherapy in the (neo)adjuvant setting (yes vs no)
 g: Responses are based on BICR assessments per RECIST 1.1 with confirmation
 BICR: Blinded Independent Central Review; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (11. Dezember 2019) wurde bei den Patienten im Interventionsarm die mediane Dauer des Ansprechens nicht erreicht. Im Kontrollarm beträgt die mediane Dauer des Ansprechens 5,26 Monate. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt 1,87 Monate im Interventionsarm und 1,87 Monate im Kontrollarm. Während im Interventionsarm 17 Patienten (17,71 %) ein komplettes und 38 Patienten (39,58 %) 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 (59,3 %) im Interventionsarm höher als mit 6 Patienten (37,5 %) im Kontrollarm.

Anhang 4-G6.3: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT (11. Dezember 2019)

In der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird der patientenrelevante Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23) dargestellt.

Anhang 4-G6.3.1: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT (11. Dezember 2019)**Hauptanalyse**

Tabelle 4G-60: 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 (11. Dezember 2019)

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b	
	N ^c	Participants with Event ^d n (%)	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event ^d n (%)	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^f	p-Value ^{f,g}
EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL (10 points)								
Global Health Status	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]	0.965
EORTC QLQ-C30 Functional Scales (10 points)								
Physical Functioning	94	63 (67.0)	6.4 [3.8; 7.7]	45	23 (51.1)	5.6 [3.4; 14.5]	1.11 [0.68; 1.80]	0.686
Role Functioning	94	62 (66.0)	3.4 [1.4; 5.6]	45	26 (57.8)	4.9 [1.4; 9.7]	1.20 [0.76; 1.91]	0.431
Emotional Functioning	94	47 (50.0)	9.7 [5.8; 12.0]	45	19 (42.2)	9.7 [4.5; -]	1.19 [0.69; 2.04]	0.526
Cognitive Functioning	94	66 (70.2)	3.5 [2.6; 5.5]	45	27 (60.0)	3.9 [1.4; 7.6]	1.14 [0.72; 1.81]	0.565
Social Functioning	94	64 (68.1)	3.5 [1.6; 3.8]	45	27 (60.0)	3.5 [1.4; 11.8]	1.04 [0.66; 1.63]	0.876
EORTC QLQ-BR23 Functional Scales (10 points)								
Body Image	94	50 (53.2)	5.6 [3.5; 8.9]	45	27 (60.0)	3.5 [1.4; 5.6]	0.71 [0.44; 1.15]	0.164
Sexual Functioning	94	34 (36.2)	21.4 [5.6; -]	45	17 (37.8)	22.7 [3.6; -]	0.81 [0.45; 1.46]	0.482
Sexual Enjoyment ^h	51	12 (23.5)	6.3 [3.4; -]	23	4 (17.4)	Not reached [0.7; -]	1.46 [0.46; 4.61]	0.521
Future Perspective	94	38 (40.4)	11.3 [6.3; -]	45	16 (35.6)	Not reached [4.9; -]	1.12 [0.62; 2.02]	0.701
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: Time to first deterioration is defined as the time from first dose of treatment to first onset of 10 points or more decrease from baseline e: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data f: Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by prior treatment with same class of chemotherapy in the (neo)adjuvant setting (yes vs no) g: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) h: For participants who were not sexually active, no answer was given to sexual enjoyment item CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1								

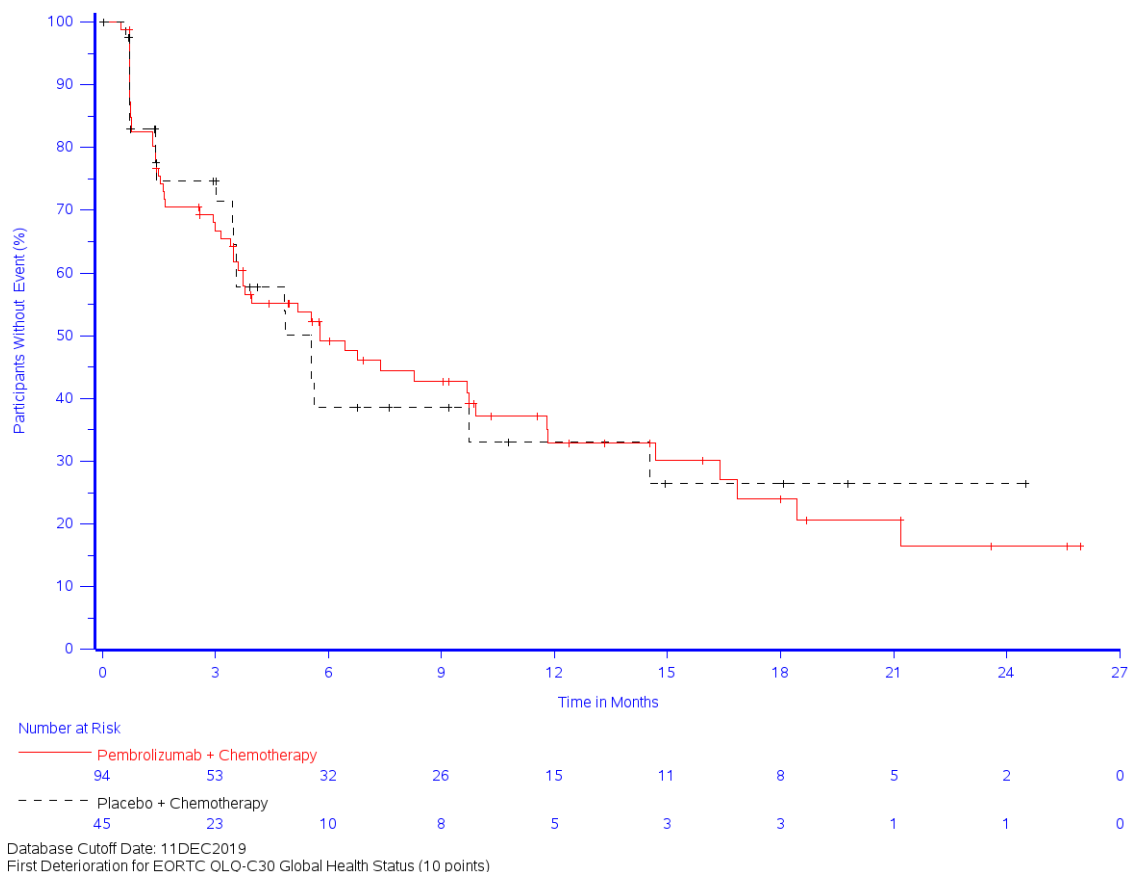
EORTC QLQ-C30*EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus*

Abbildung 4G-49: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

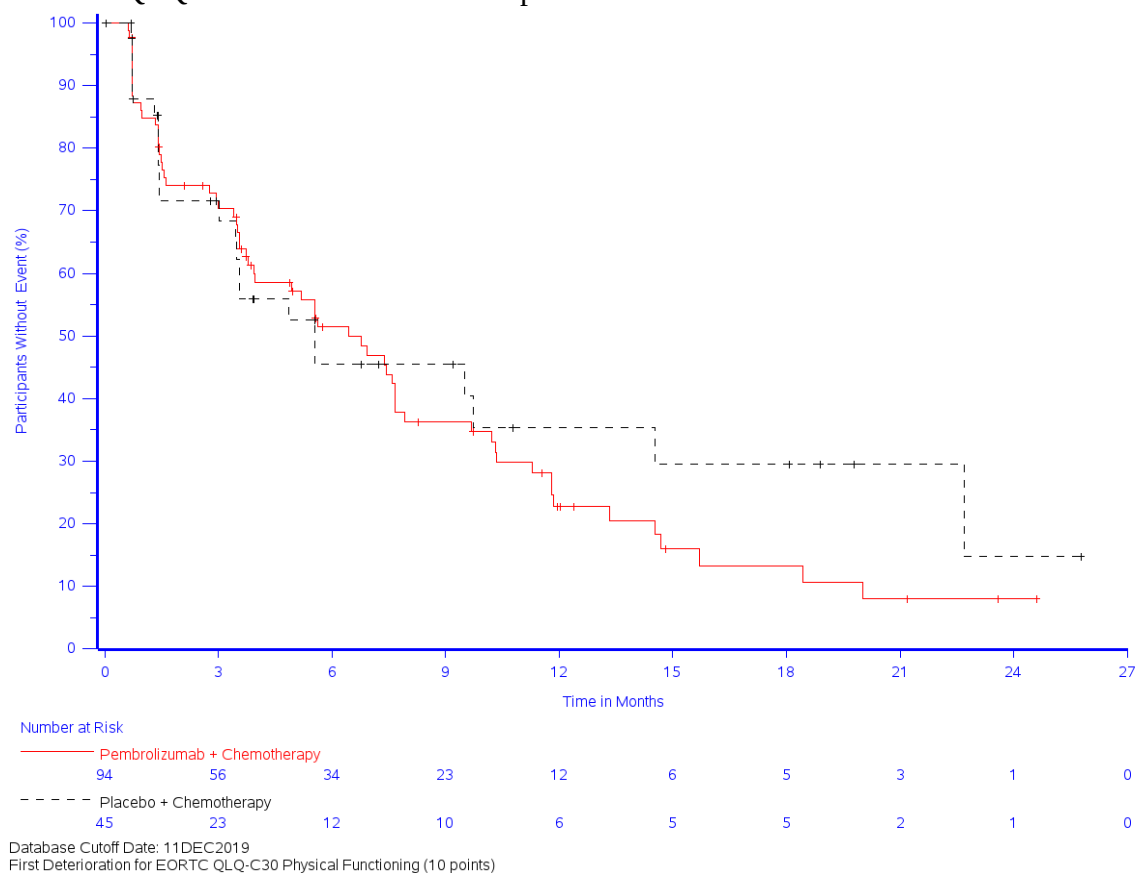


Abbildung 4G-50: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (11. Dezember 2019)

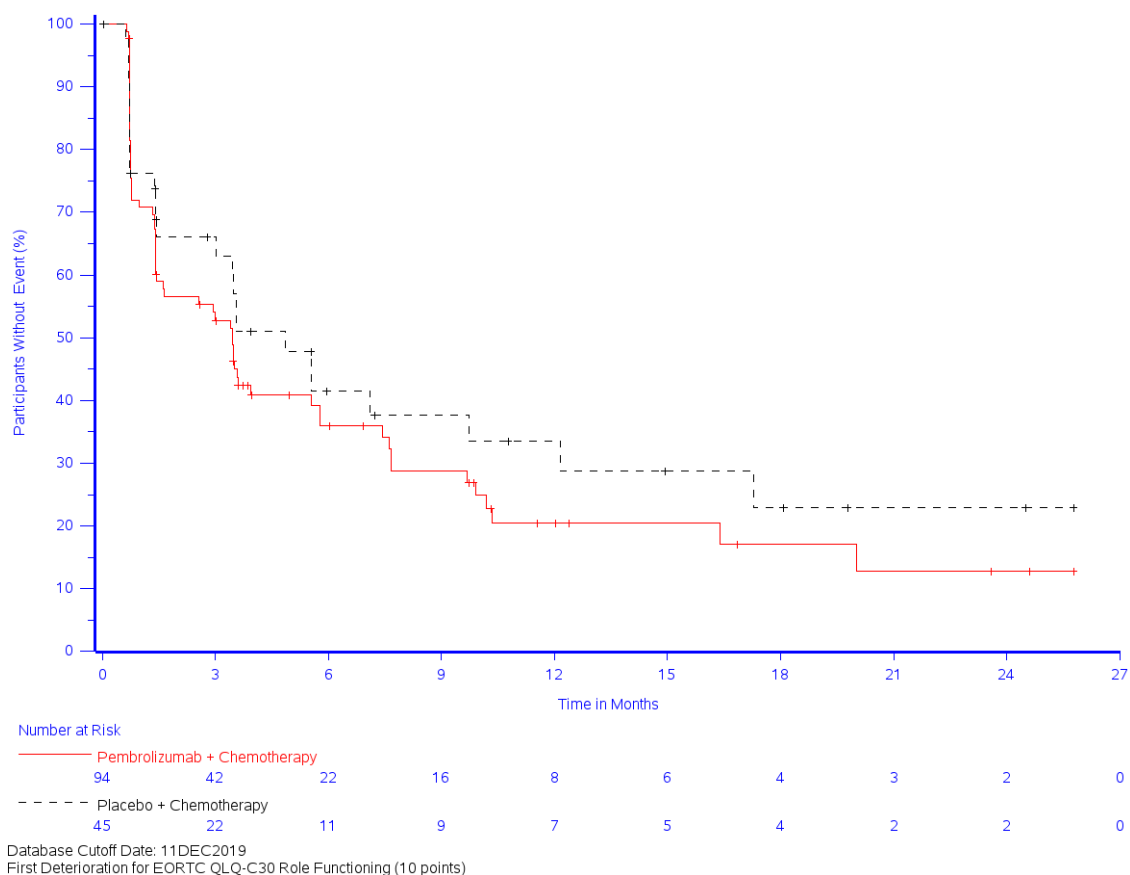
EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Abbildung 4G-51: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (11. Dezember 2019)

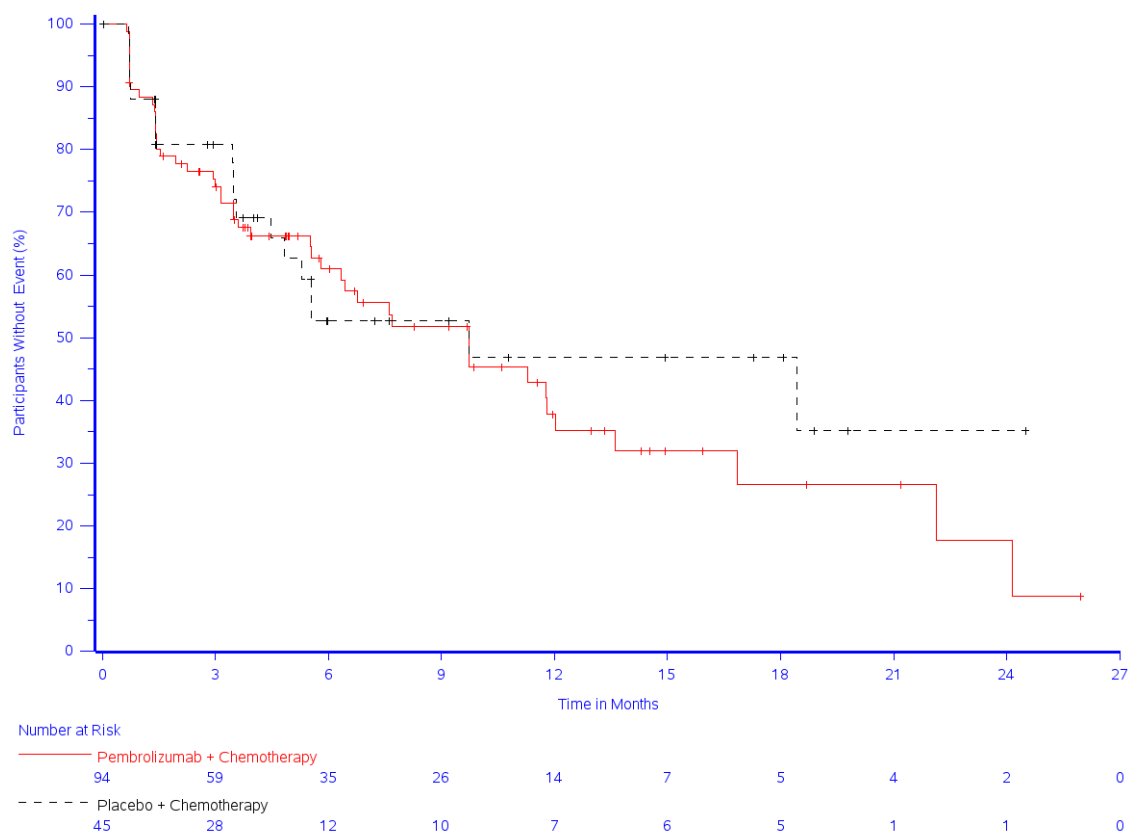
EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Abbildung 4G-52: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (11. Dezember 2019)

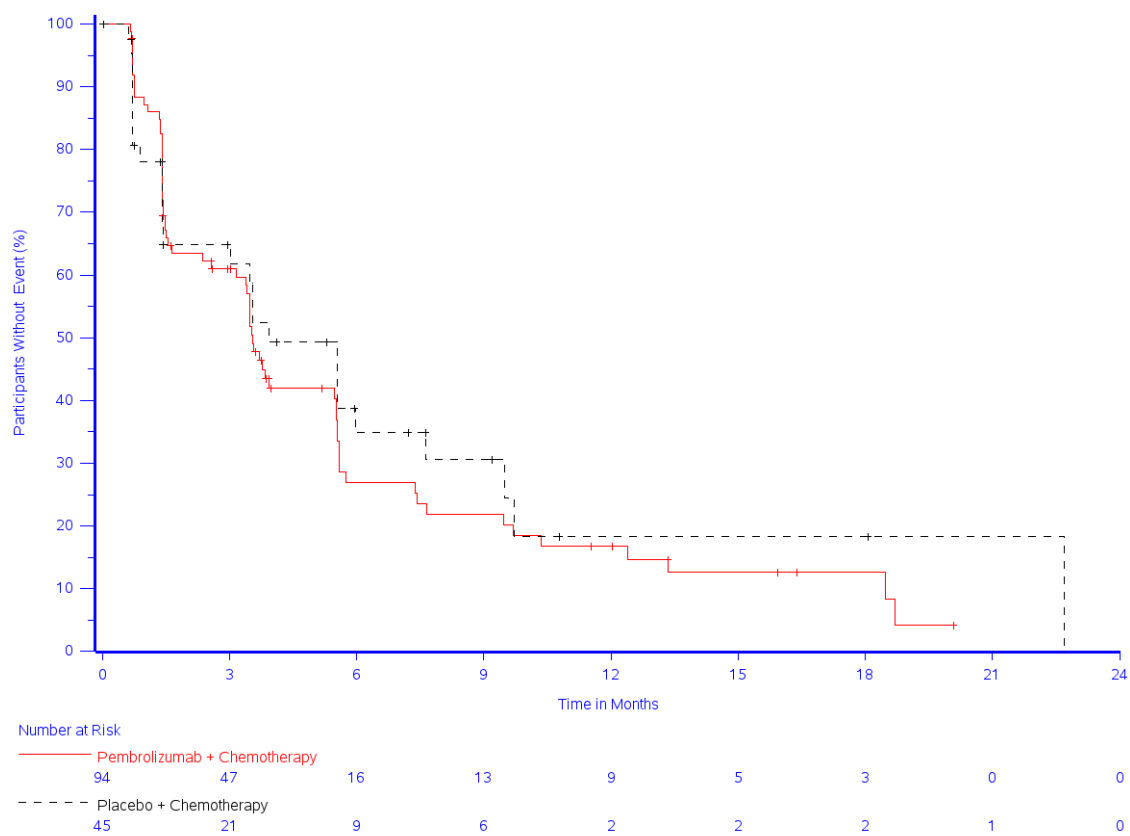
EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Abbildung 4G-53: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (11. Dezember 2019)

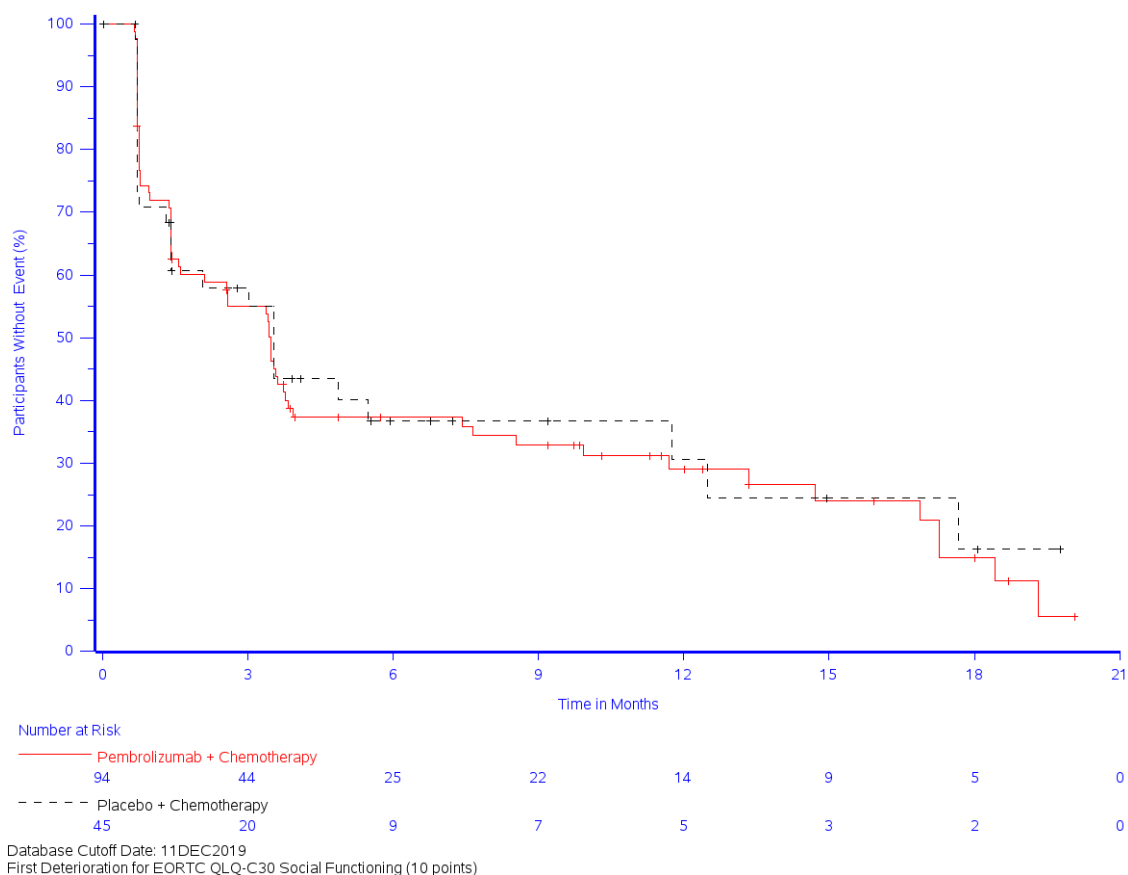
EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Abbildung 4G-54: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (11. Dezember 2019)

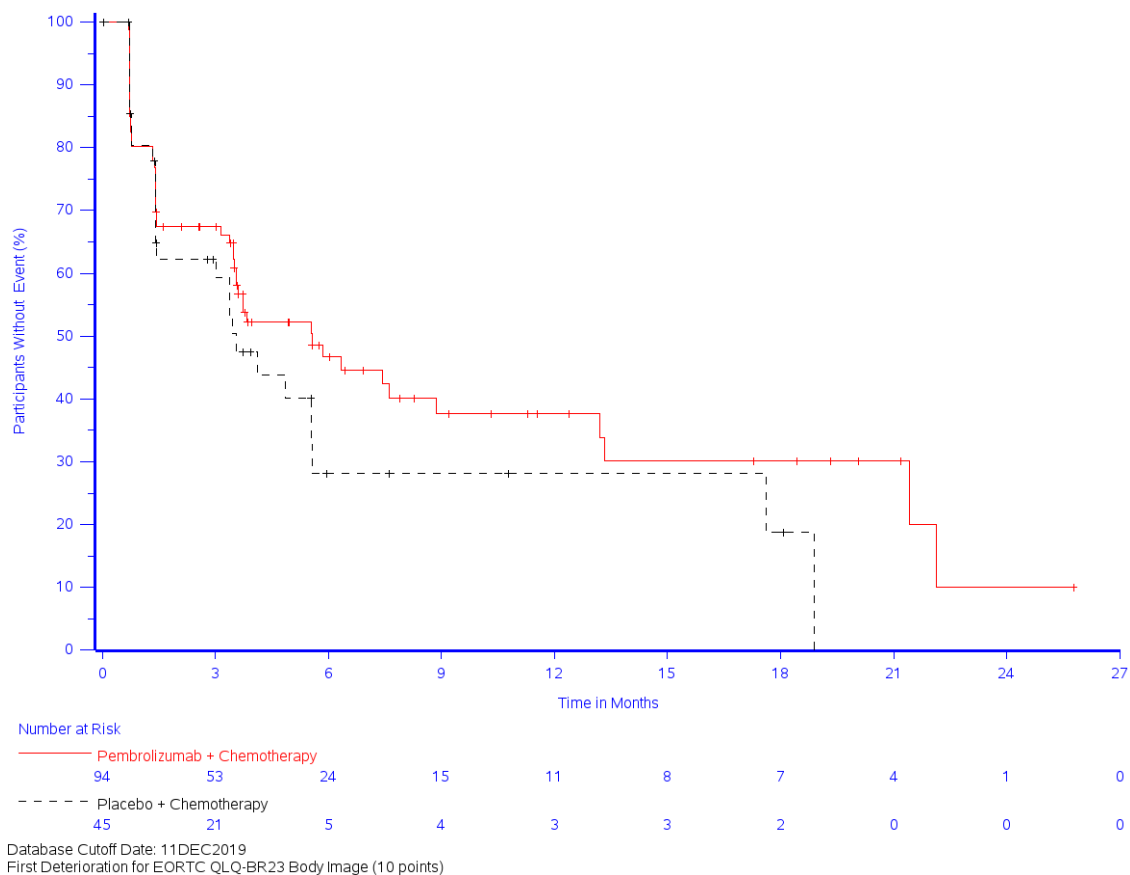
EORTC QLQ-BR23*EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Körperbild*

Abbildung 4G-55: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23 (11. Dezember 2019)

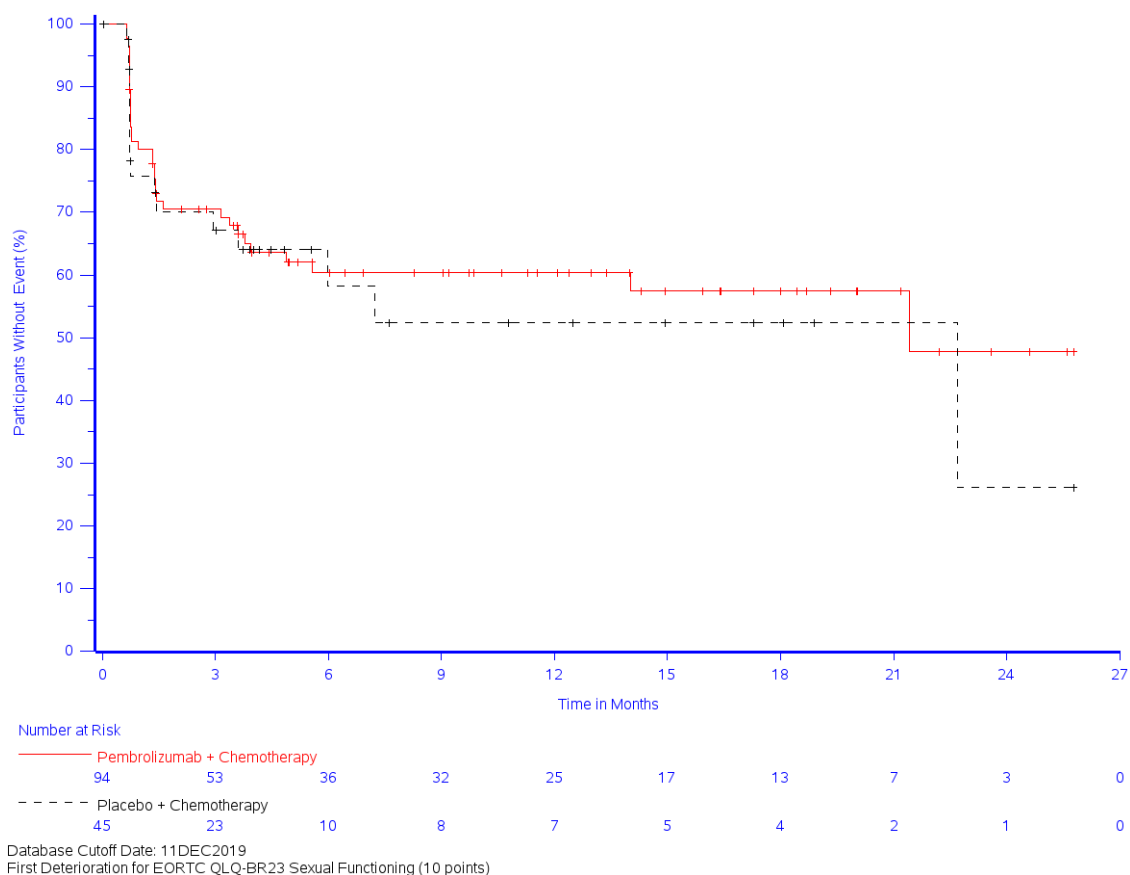
EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Sexuelle Aktivität

Abbildung 4G-56: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-BR23 (11. Dezember 2019)

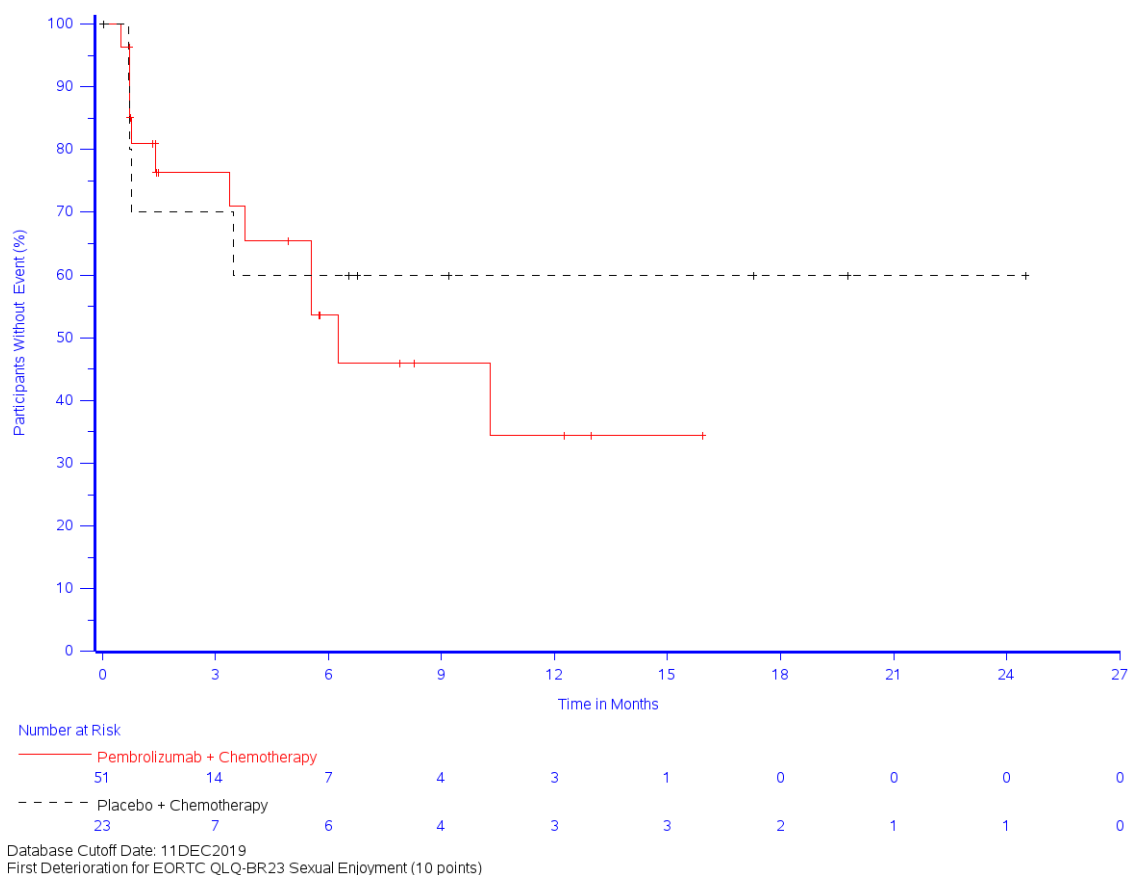
EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Sexueller Genuss

Abbildung 4G-57: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Sexueller Genuss des EORTC QLQ-BR23 (11. Dezember 2019)

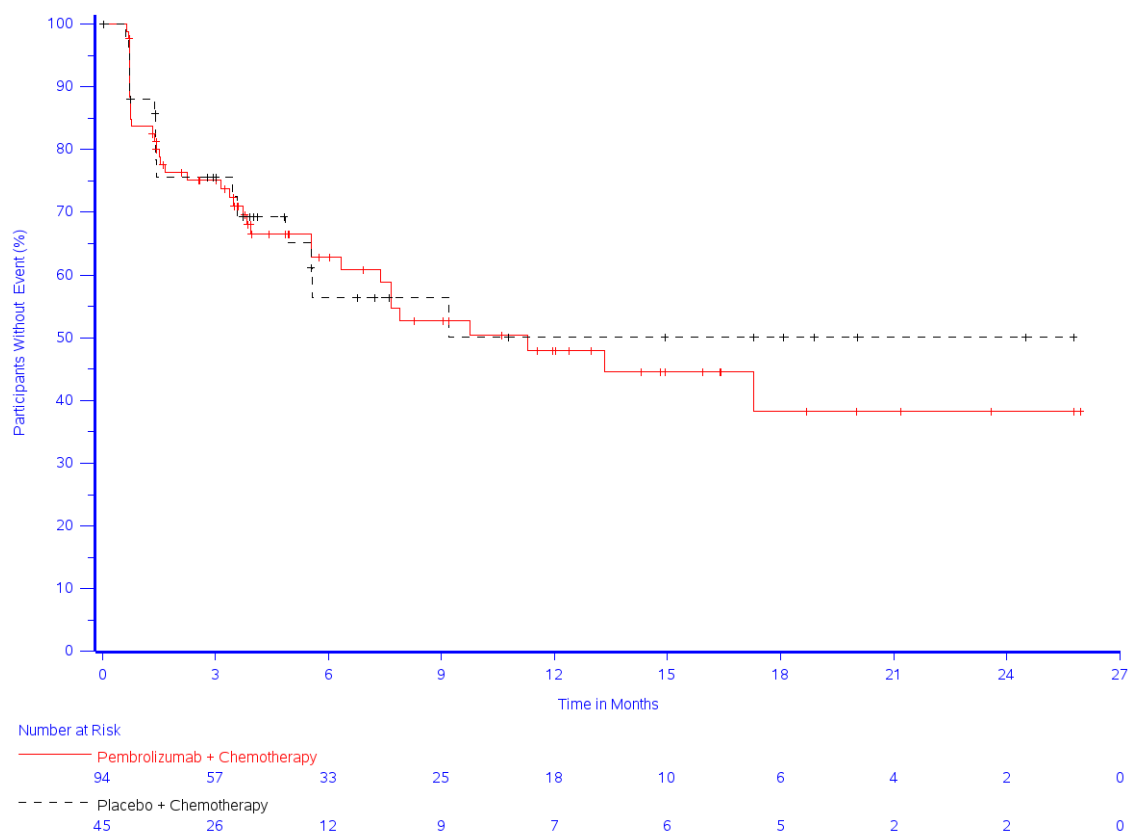
EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Zukunftsperspektive

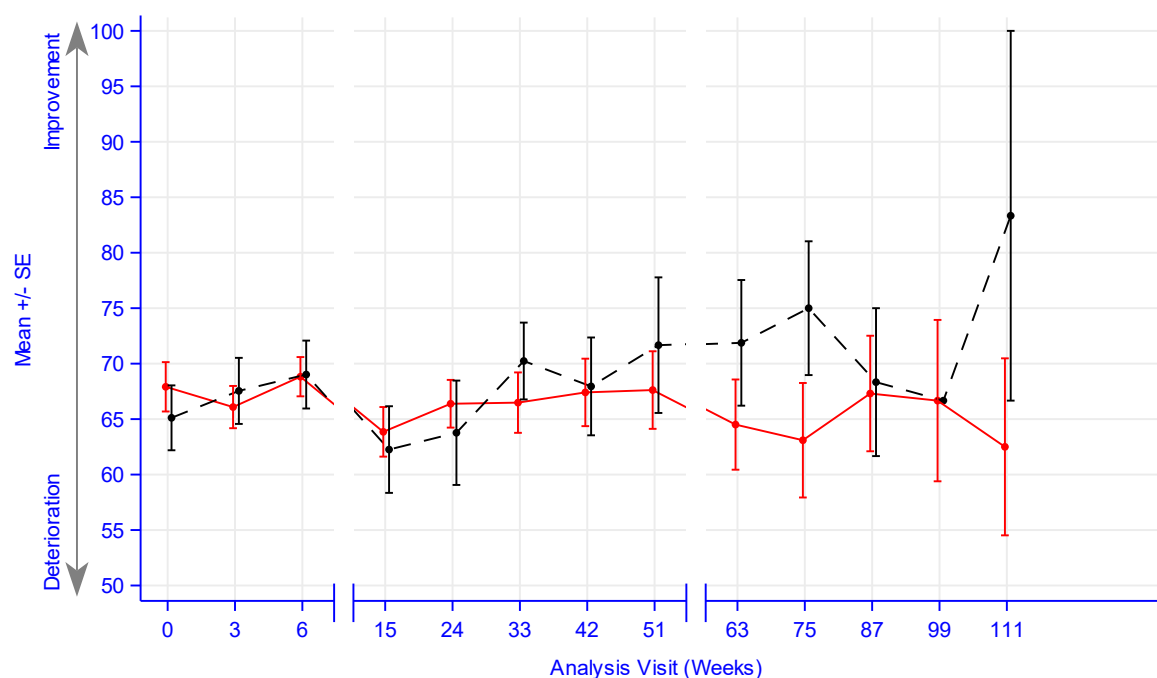
Abbildung 4G-58: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-BR23 (11. Dezember 2019)

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

Tabelle 4G-61: Auswertung über den Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Baseline		
N ^d	87	43
Mean (SD)	67.9 (20.7)	65.1 (19.2)
Median (Q1; Q3)	66.7 (58.3; 83.3)	66.7 (50; 83.3)
Min; Max	0; 100	25; 100
Week 3		
N ^d	86	38
Mean (SD)	66.1 (17.7)	67.5 (18.4)
Median (Q1; Q3)	66.7 (50; 83.3)	66.7 (50; 83.3)
Min; Max	0; 100	33.3; 100
Week 6		
N ^d	85	39
Mean (SD)	68.8 (16.3)	69 (19.1)
Median (Q1; Q3)	66.7 (58.3; 83.3)	66.7 (50; 83.3)
Min; Max	16.7; 100	33.3; 100
Week 15		
N ^d	77	34
Mean (SD)	63.9 (19.6)	62.3 (22.8)
Median (Q1; Q3)	66.7 (50; 83.3)	66.7 (50; 83.3)
Min; Max	16.7; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	59	23
Mean (SD)	66.4 (16.5)	63.8 (22.6)
Median (Q1; Q3)	66.7 (50; 83.3)	66.7 (50; 83.3)
Min; Max	33.3; 100	0; 100
Week 33		
N ^d	46	14
Mean (SD)	66.5 (18.5)	70.2 (13)
Median (Q1; Q3)	66.7 (50; 83.3)	66.7 (66.7; 75)
Min; Max	16.7; 100	50; 100
Week 42		
N ^d	45	13
Mean (SD)	67.4 (20.4)	67.9 (15.9)
Median (Q1; Q3)	66.7 (58.3; 83.3)	66.7 (50; 83.3)
Min; Max	0; 100	50; 100
Week 51		
N ^d	35	10
Mean (SD)	67.6 (20.7)	71.7 (19.3)
Median (Q1; Q3)	66.7 (50; 83.3)	75 (66.7; 83.3)

EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Min; Max	33.3; 100	33.3; 100
Week 63		
N ^d	27	8
Mean (SD)	64.5 (21.1)	71.9 (16)
Median (Q1; Q3)	66.7 (58.3; 83.3)	66.7 (62.5; 83.3)
Min; Max	16.7; 100	50; 100
Week 75		
N ^d	21	7
Mean (SD)	63.1 (23.7)	75 (16)
Median (Q1; Q3)	66.7 (41.7; 83.3)	75 (66.7; 83.3)
Min; Max	16.7; 100	50; 100
Week 87		
N ^d	13	5
Mean (SD)	67.3 (18.8)	68.3 (14.9)
Median (Q1; Q3)	66.7 (58.3; 83.3)	66.7 (58.3; 83.3)
Min; Max	33.3; 100	50; 83.3
Week 99		
N ^d	7	2
Mean (SD)	66.7 (19.2)	66.7 (0)
Median (Q1; Q3)	66.7 (50; 83.3)	66.7 (66.7; 66.7)
Min; Max	33.3; 83.3	66.7; 66.7
Week 111		
N ^d	4	2
Mean (SD)	62.5 (16)	83.3 (23.6)
Median (Q1; Q3)	58.3 (50; 75)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	50; 83.3	66.7; 100
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

- - - Placebo + Chemotherapy

87 86 85 77 59 46 45 35 27 21 13 7 4

43 38 39 34 23 14 13 10 8 7 5 2 2

Database Cutoff Date: 11DEC2019

EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL

Abbildung 4G-59: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Tabelle 4G-62: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-C30 Physical Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Baseline		
N ^d	87	43
Mean (SD)	82.6 (16)	78.9 (18.4)
Median (Q1; Q3)	86.7 (73.3; 93.3)	80 (66.7; 93.3)
Min; Max	26.7; 100	26.7; 100
Week 3		
N ^d	86	38
Mean (SD)	80.1 (17.8)	78.6 (19.9)
Median (Q1; Q3)	86.7 (73.3; 93.3)	80 (66.7; 93.3)
Min; Max	20; 100	26.7; 100
Week 6		

EORTC QLQ-C30 Physical Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
N ^d	85	39
Mean (SD)	78.7 (19.9)	77.1 (21.4)
Median (Q1; Q3)	80 (73.3; 93.3)	80 (66.7; 93.3)
Min; Max	6.7; 100	26.7; 100
Week 15		
N ^d	77	34
Mean (SD)	74.3 (23.3)	72.5 (25.7)
Median (Q1; Q3)	80 (66.7; 86.7)	73.3 (60; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	59	23
Mean (SD)	80.8 (18.6)	75.1 (29.4)
Median (Q1; Q3)	86.7 (73.3; 93.3)	86.7 (53.3; 100)
Min; Max	6.7; 100	0; 100
Week 33		
N ^d	46	14
Mean (SD)	77.1 (19.3)	83.8 (15.8)
Median (Q1; Q3)	80 (66.7; 93.3)	86.7 (80; 100)
Min; Max	20; 100	53.3; 100
Week 42		
N ^d	45	13
Mean (SD)	80.1 (16.8)	79.5 (16.4)
Median (Q1; Q3)	86.7 (73.3; 93.3)	86.7 (73.3; 86.7)
Min; Max	33.3; 100	46.7; 100
Week 51		
N ^d	35	10
Mean (SD)	76.4 (19.1)	80 (16)
Median (Q1; Q3)	80 (66.7; 93.3)	83.3 (66.7; 93.3)
Min; Max	33.3; 100	46.7; 100
Week 63		
N ^d	27	8
Mean (SD)	73.3 (22.6)	80 (17.8)
Median (Q1; Q3)	73.3 (66.7; 86.7)	80 (66.7; 96.7)
Min; Max	0; 100	53.3; 100
Week 75		
N ^d	21	7
Mean (SD)	68.3 (27.2)	77.1 (24.3)
Median (Q1; Q3)	66.7 (60; 93.3)	86.7 (53.3; 93.3)
Min; Max	0; 100	33.3; 100
Week 87		
N ^d	13	5
Mean (SD)	72.3 (27.3)	85.3 (18.5)
Median (Q1; Q3)	73.3 (66.7; 93.3)	93.3 (86.7; 93.3)
Min; Max	6.7; 100	53.3; 100
Week 99		
N ^d	7	2

EORTC QLQ-C30 Physical Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Mean (SD)	72.4 (26.5)	70 (23.6)
Median (Q1; Q3)	86.7 (40; 93.3)	70 (53.3; 86.7)
Min; Max	33.3; 100	53.3; 86.7
Week 111		
N ^d	4	2
Mean (SD)	76.7 (20)	90 (4.7)
Median (Q1; Q3)	73.3 (60; 93.3)	90 (86.7; 93.3)
Min; Max	60; 100	86.7; 93.3
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

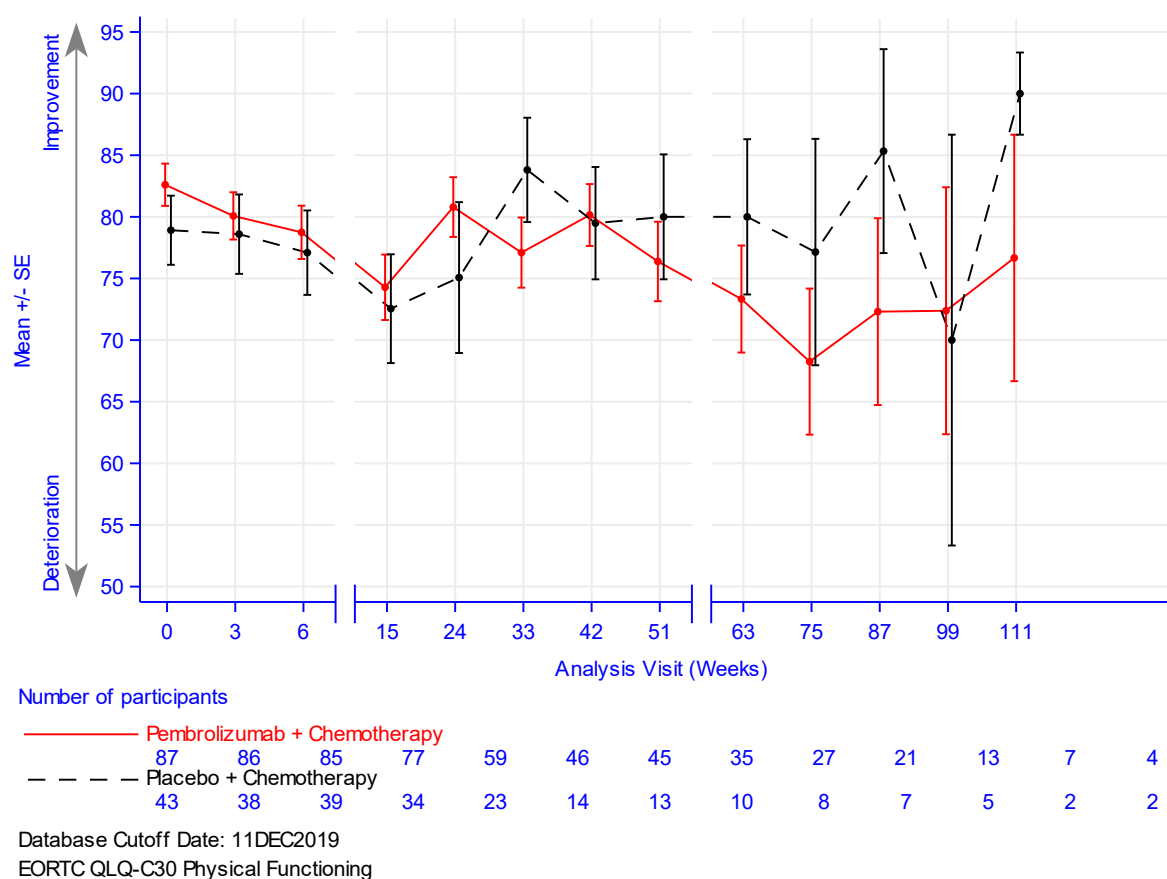


Abbildung 4G-60: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Tabelle 4G-63: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-C30 Role Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Baseline		
N ^d	87	43
Mean (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
Week 3		
N ^d	86	38
Mean (SD)	74.8 (26.8)	76.8 (22.8)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	75 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	33.3; 100
Week 6		
N ^d	85	39
Mean (SD)	77.8 (26.5)	76.5 (26.4)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 15		
N ^d	77	34
Mean (SD)	70.3 (32.1)	69.6 (28.6)
Median (Q1; Q3)	66.7 (50; 100)	66.7 (50; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	59	23
Mean (SD)	78.2 (25.9)	69.6 (32.8)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	66.7 (33.3; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 33		
N ^d	46	14
Mean (SD)	74.6 (26.5)	79.8 (20.9)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	75 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	33.3; 100
Week 42		
N ^d	45	13
Mean (SD)	76.7 (26.4)	79.5 (16.9)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	66.7 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	66.7; 100
Week 51		
N ^d	35	10
Mean (SD)	76.7 (25.3)	76.7 (23.8)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	75 (66.7; 100)
Min; Max	16.7; 100	33.3; 100
Week 63		
N ^d	27	8

EORTC QLQ-C30 Role Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Mean (SD)	71.6 (27.3)	79.2 (17.3)
Median (Q1; Q3)	66.7 (66.7; 100)	66.7 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	66.7; 100
Week 75		
N ^d	21	7
Mean (SD)	69 (35.1)	73.8 (27)
Median (Q1; Q3)	66.7 (66.7; 100)	66.7 (50; 100)
Min; Max	0; 100	33.3; 100
Week 87		
N ^d	13	5
Mean (SD)	70.5 (34.1)	76.7 (27.9)
Median (Q1; Q3)	83.3 (33.3; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	33.3; 100
Week 99		
N ^d	7	2
Mean (SD)	71.4 (35.6)	75 (11.8)
Median (Q1; Q3)	66.7 (66.7; 100)	75 (66.7; 83.3)
Min; Max	0; 100	66.7; 83.3
Week 111		
N ^d	4	2
Mean (SD)	62.5 (34.4)	83.3 (23.6)
Median (Q1; Q3)	58.3 (33.3; 91.7)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	33.3; 100	66.7; 100
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

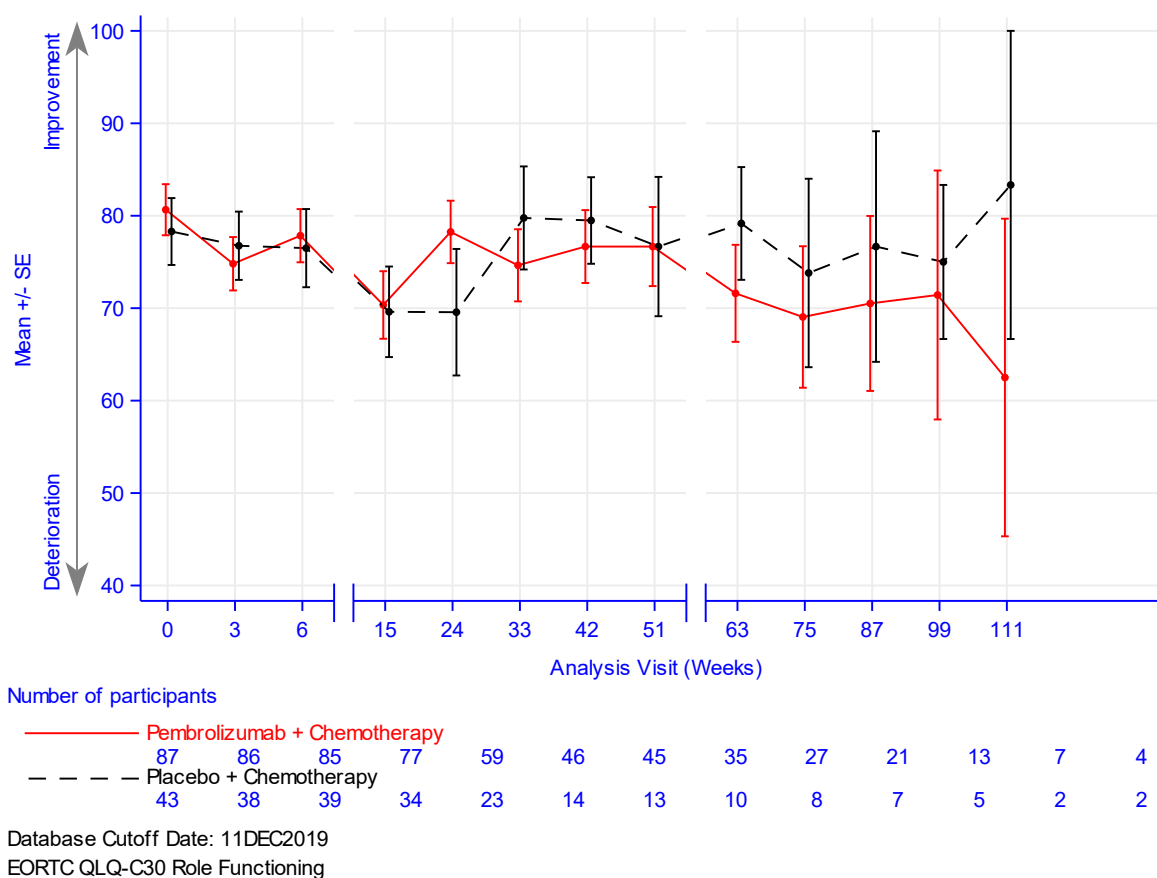


Abbildung 4G-61: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4G-64: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Baseline		
N ^d	87	43
Mean (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
Week 3		
N ^d	86	38
Mean (SD)	81 (18.3)	78.1 (22.6)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	8.3; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Week 6		
N ^d	85	39
Mean (SD)	79.6 (18.5)	81.4 (16.3)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 91.7)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	25; 100	41.7; 100
Week 15		
N ^d	77	34
Mean (SD)	74.5 (22.8)	73 (28.3)
Median (Q1; Q3)	75 (66.7; 91.7)	83.3 (66.7; 91.7)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	59	23
Mean (SD)	76.1 (18.8)	75.7 (24.9)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 91.7)	83.3 (66.7; 91.7)
Min; Max	8.3; 100	8.3; 100
Week 33		
N ^d	46	14
Mean (SD)	77.9 (18.6)	89.9 (13.1)
Median (Q1; Q3)	75 (66.7; 91.7)	91.7 (83.3; 100)
Min; Max	8.3; 100	58.3; 100
Week 42		
N ^d	45	13
Mean (SD)	77.8 (17.9)	83.3 (12.3)
Median (Q1; Q3)	75 (66.7; 100)	83.3 (75; 91.7)
Min; Max	41.7; 100	66.7; 100
Week 51		
N ^d	35	10
Mean (SD)	74.5 (23.1)	90 (15.6)
Median (Q1; Q3)	75 (58.3; 100)	100 (83.3; 100)
Min; Max	25; 100	58.3; 100
Week 63		
N ^d	27	8
Mean (SD)	78.7 (19)	84.4 (13.7)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	79.2 (75; 100)
Min; Max	16.7; 100	66.7; 100
Week 75		
N ^d	21	7
Mean (SD)	79 (15.9)	83.3 (25.9)
Median (Q1; Q3)	75 (66.7; 91.7)	100 (50; 100)
Min; Max	50; 100	41.7; 100
Week 87		
N ^d	13	5
Mean (SD)	75.6 (12)	91.7 (18.6)
Median (Q1; Q3)	75 (66.7; 83.3)	100 (100; 100)
Min; Max	50; 100	58.3; 100

EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Week 99		
N ^d	7	2
Mean (SD)	73.8 (31.3)	87.5 (17.7)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	87.5 (75; 100)
Min; Max	8.3; 100	75; 100
Week 111		
N ^d	4	2
Mean (SD)	72.9 (10.5)	79.2 (29.5)
Median (Q1; Q3)	75 (66.7; 79.2)	79.2 (58.3; 100)
Min; Max	58.3; 83.3	58.3; 100
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

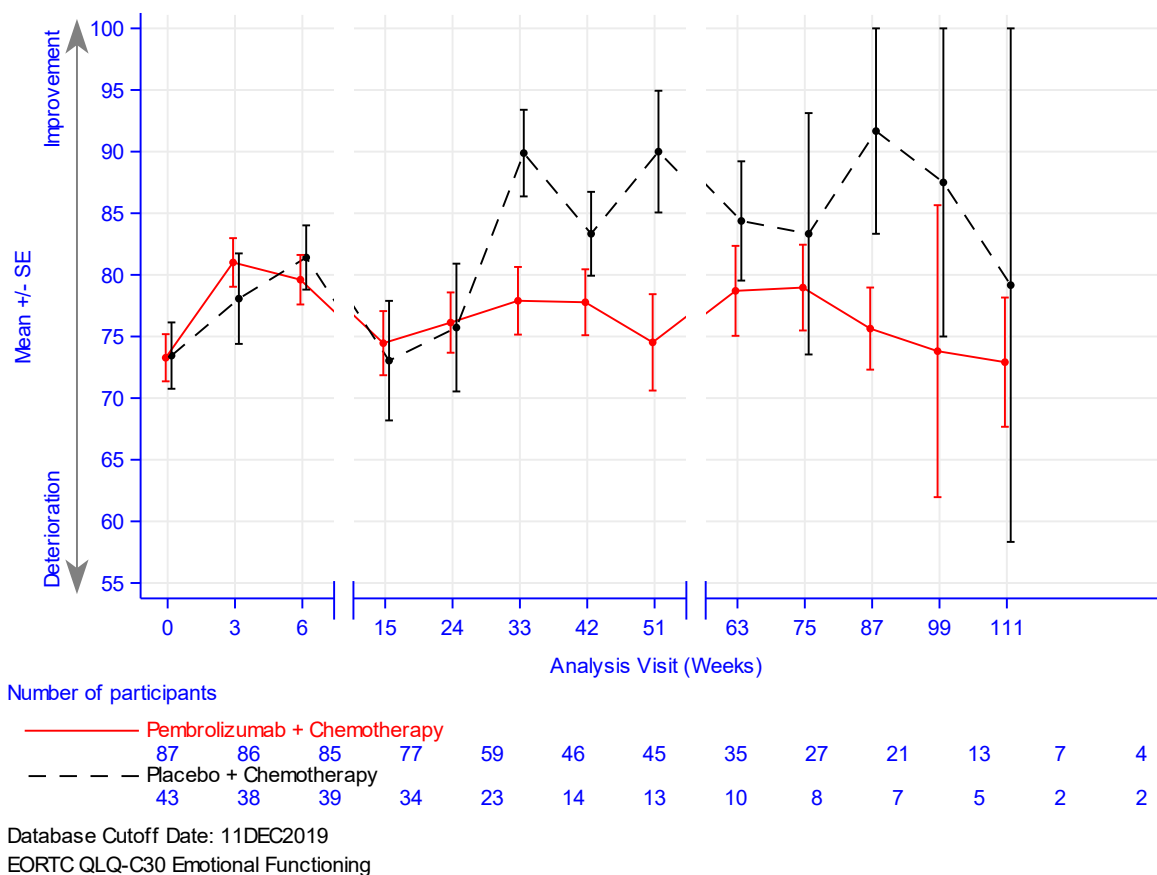


Abbildung 4G-62: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Tabelle 4G-65: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Baseline		
N ^d	87	43
Mean (SD)	87.7 (14.5)	88.4 (16.5)
Median (Q1; Q3)	83.3 (83.3; 100)	100 (83.3; 100)
Min; Max	33.3; 100	50; 100
Week 3		
N ^d	86	38
Mean (SD)	87.2 (17.8)	86.4 (15.4)
Median (Q1; Q3)	100 (83.3; 100)	83.3 (83.3; 100)
Min; Max	16.7; 100	50; 100

EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Week 6		
N ^d	85	39
Mean (SD)	85.7 (16.7)	87.6 (17)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	100 (83.3; 100)
Min; Max	33.3; 100	33.3; 100
Week 15		
N ^d	77	34
Mean (SD)	77.9 (22)	83.3 (22.1)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	91.7 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	59	23
Mean (SD)	79.7 (20.5)	85.5 (24.8)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	100 (83.3; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 33		
N ^d	46	14
Mean (SD)	82.6 (20.2)	96.4 (7.1)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	100 (100; 100)
Min; Max	0; 100	83.3; 100
Week 42		
N ^d	45	13
Mean (SD)	81.5 (20.8)	89.7 (12.8)
Median (Q1; Q3)	83.3 (83.3; 100)	100 (83.3; 100)
Min; Max	16.7; 100	66.7; 100
Week 51		
N ^d	35	10
Mean (SD)	84.8 (16.8)	90 (11.7)
Median (Q1; Q3)	83.3 (83.3; 100)	91.7 (83.3; 100)
Min; Max	50; 100	66.7; 100
Week 63		
N ^d	27	8
Mean (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
Week 75		
N ^d	21	7
Mean (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
Week 87		
N ^d	13	5
Mean (SD)	88.5 (15.8)	86.7 (13.9)
Median (Q1; Q3)	100 (83.3; 100)	83.3 (83.3; 100)
Min; Max	50; 100	66.7; 100

EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Week 99		
N ^d	7	2
Mean (SD)	76.2 (38.3)	83.3 (23.6)
Median (Q1; Q3)	100 (50; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	66.7; 100
Week 111		
N ^d	4	2
Mean (SD)	83.3 (13.6)	91.7 (11.8)
Median (Q1; Q3)	83.3 (75; 91.7)	91.7 (83.3; 100)
Min; Max	66.7; 100	83.3; 100
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

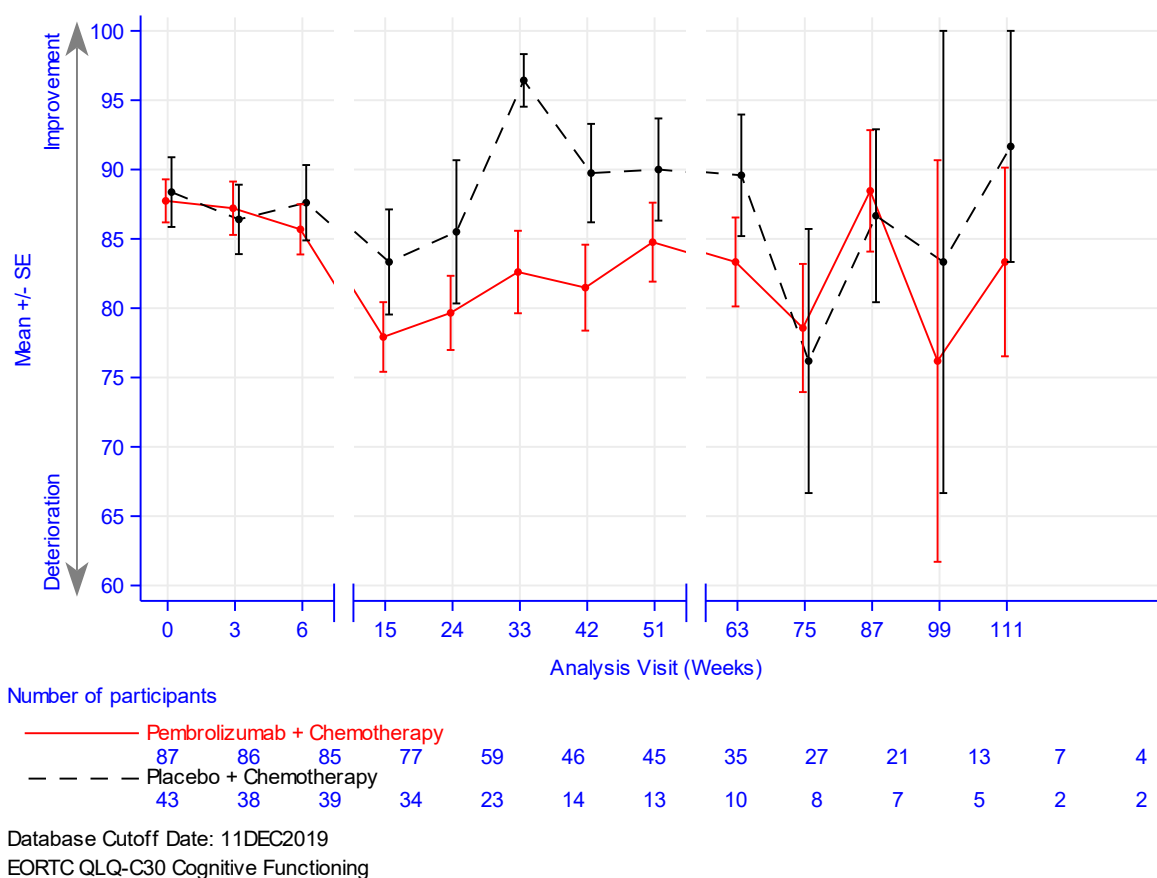


Abbildung 4G-63: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Tabelle 4G-66: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-C30 Social Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Baseline		
N ^d	87	43
Mean (SD)	83.5 (20.1)	79.8 (22.9)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	33.3; 100	0; 100
Week 3		
N ^d	86	38
Mean (SD)	78.1 (26.6)	74.1 (28.7)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	66.7 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Social Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Week 6		
N ^d	85	39
Mean (SD)	79.6 (25)	81.6 (18.7)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	33.3; 100
Week 15		
N ^d	77	34
Mean (SD)	73.6 (28.4)	69.6 (30)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	66.7 (50; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	59	23
Mean (SD)	78.5 (23.2)	79 (23.7)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 33		
N ^d	46	14
Mean (SD)	83.3 (21.7)	84.5 (17.9)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	91.7 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	50; 100
Week 42		
N ^d	45	13
Mean (SD)	78.9 (24.2)	85.9 (15)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	66.7; 100
Week 51		
N ^d	35	10
Mean (SD)	81.9 (22.6)	85 (16.6)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	83.3 (83.3; 100)
Min; Max	33.3; 100	50; 100
Week 63		
N ^d	27	8
Mean (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
Week 75		
N ^d	21	7
Mean (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
Week 87		
N ^d	13	5
Mean (SD)	84.6 (25.9)	80 (29.8)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	100 (66.7; 100)
Min; Max	33.3; 100	33.3; 100

EORTC QLQ-C30 Social Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Week 99		
N ^d	7	2
Mean (SD)	66.7 (38.5)	83.3 (23.6)
Median (Q1; Q3)	66.7 (33.3; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	66.7; 100
Week 111		
N ^d	4	2
Mean (SD)	83.3 (33.3)	83.3 (23.6)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	33.3; 100	66.7; 100
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

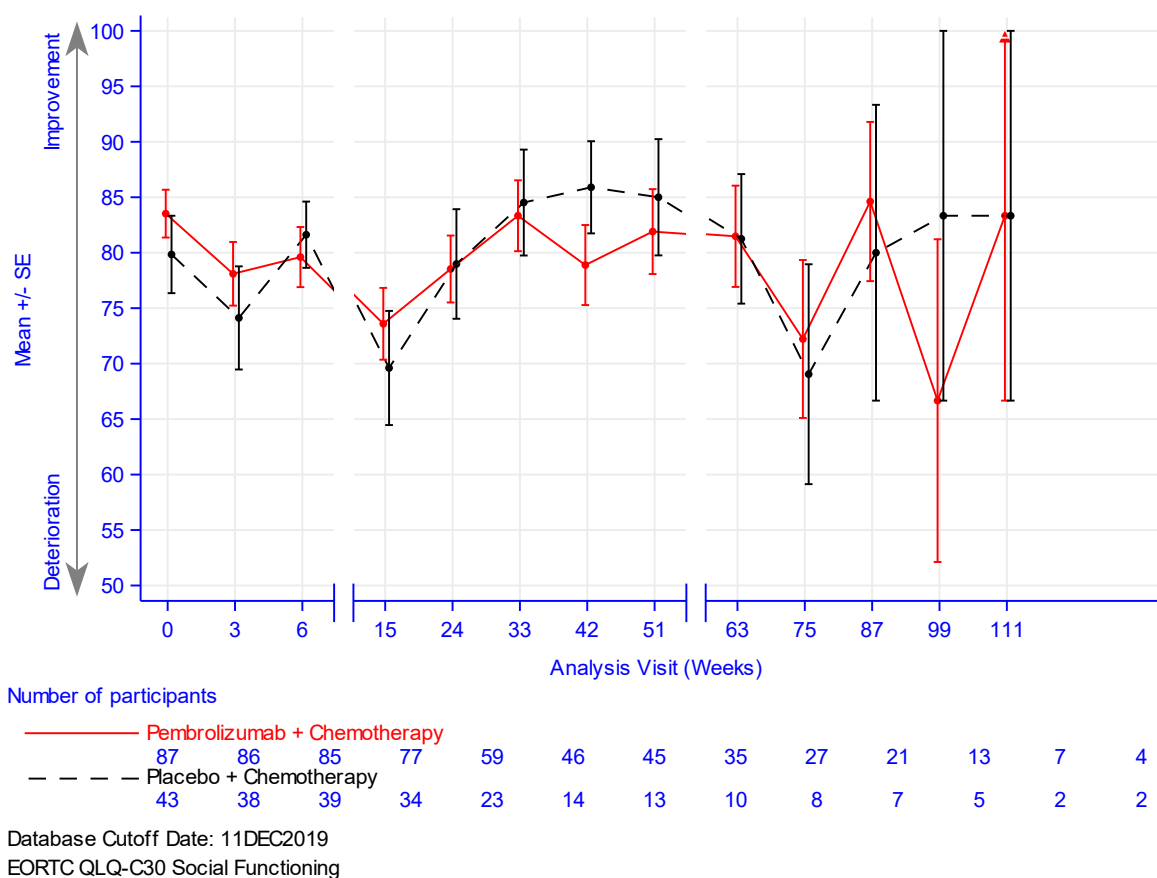


Abbildung 4G-64: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-BR23

EORTC-QLQ-BR23: Funktionsskala Körperbild

Tabelle 4G-67: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-BR23 Body Image	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Baseline		
N ^d	87	43
Mean (SD)	75.7 (25.1)	79.8 (26)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	91.7 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 3		
N ^d	85	38
Mean (SD)	76.2 (27.3)	76.8 (23.3)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)

EORTC QLQ-BR23 Body Image	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Min; Max	0; 100	8.3; 100
Week 6		
N ^d	85	39
Mean (SD)	73.6 (26.2)	73.7 (27.3)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 15		
N ^d	77	34
Mean (SD)	68.9 (29.3)	69.6 (30.3)
Median (Q1; Q3)	75 (50; 100)	75 (50; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	59	23
Mean (SD)	69.8 (27.6)	74.3 (27.2)
Median (Q1; Q3)	66.7 (58.3; 91.7)	83.3 (58.3; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 33		
N ^d	46	14
Mean (SD)	70.3 (28)	76.8 (26.4)
Median (Q1; Q3)	75 (66.7; 91.7)	83.3 (75; 91.7)
Min; Max	0; 100	8.3; 100
Week 42		
N ^d	45	13
Mean (SD)	73.5 (24.6)	76.3 (20.7)
Median (Q1; Q3)	75 (66.7; 100)	75 (66.7; 91.7)
Min; Max	8.3; 100	33.3; 100
Week 51		
N ^d	35	10
Mean (SD)	74.8 (26.2)	75 (26.4)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	87.5 (50; 100)
Min; Max	8.3; 100	33.3; 100
Week 63		
N ^d	27	8
Mean (SD)	67.3 (28.3)	85.4 (22.6)
Median (Q1; Q3)	66.7 (41.7; 91.7)	91.7 (83.3; 100)
Min; Max	8.3; 100	33.3; 100
Week 75		
N ^d	21	7
Mean (SD)	75 (23.6)	75 (28.5)
Median (Q1; Q3)	66.7 (58.3; 100)	83.3 (41.7; 100)
Min; Max	33.3; 100	33.3; 100
Week 87		
N ^d	13	5
Mean (SD)	78.2 (20.3)	73.3 (26)
Median (Q1; Q3)	75 (66.7; 100)	75 (66.7; 91.7)

EORTC QLQ-BR23 Body Image	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Min; Max	41.7; 100	33.3; 100
Week 99		
N ^d	7	2
Mean (SD)	66.7 (31.5)	83.3 (23.6)
Median (Q1; Q3)	75 (66.7; 83.3)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	66.7; 100
Week 111		
N ^d	4	2
Mean (SD)	89.6 (15.8)	66.7 (47.1)
Median (Q1; Q3)	95.8 (79.2; 100)	66.7 (33.3; 100)
Min; Max	66.7; 100	33.3; 100
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

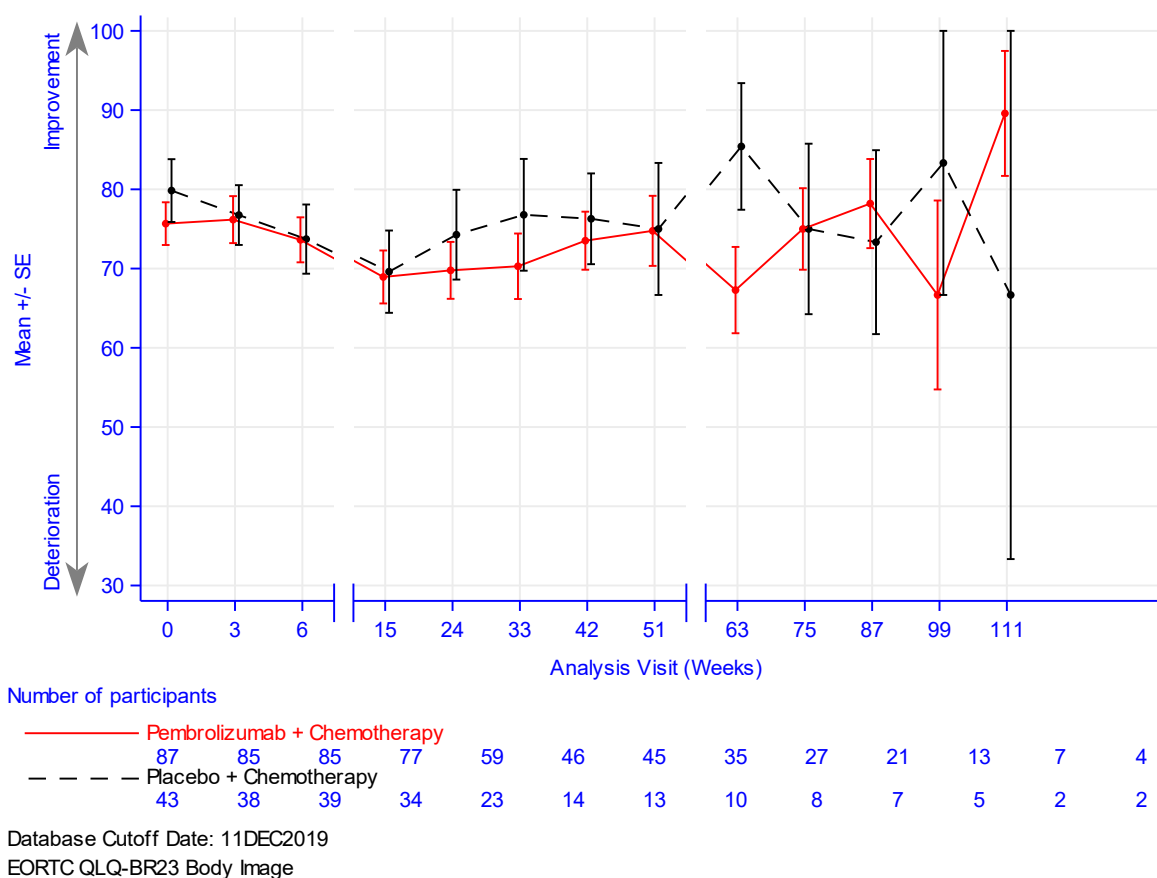


Abbildung 4G-65: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperbild zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC-QLQ-BR23: Funktionsskala Sexuelle Aktivität

Tabelle 4G-68: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-BR23 Sexual Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Baseline		
N ^d	87	43
Mean (SD)	16.7 (22.3)	18.2 (25.4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 3		
N ^d	83	38
Mean (SD)	13.3 (20.1)	11 (18.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 16.7)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7

EORTC QLQ-BR23 Sexual Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Week 6		
N ^d	84	37
Mean (SD)	13.5 (21.6)	14 (19.4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 25)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 15		
N ^d	76	34
Mean (SD)	12.7 (20)	17.2 (24.8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	58	23
Mean (SD)	14.1 (18.2)	12.3 (19.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7
Week 33		
N ^d	43	14
Mean (SD)	14.7 (23.3)	19 (20.5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 42		
N ^d	45	13
Mean (SD)	15.2 (20.7)	16.7 (23.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7
Week 51		
N ^d	35	10
Mean (SD)	11.9 (16.5)	23.3 (27.4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 50	0; 66.7
Week 63		
N ^d	26	8
Mean (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
Week 75		
N ^d	21	7
Mean (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
Week 87		
N ^d	13	5
Mean (SD)	16.7 (16.7)	13.3 (18.3)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 33.3	0; 33.3

EORTC QLQ-BR23 Sexual Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Week 99		
N ^d	7	2
Mean (SD)	14.3 (17.8)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 33.3	0; 0
Week 111		
N ^d	4	2
Mean (SD)	16.7 (19.2)	16.7 (23.6)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 33.3	0; 33.3
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

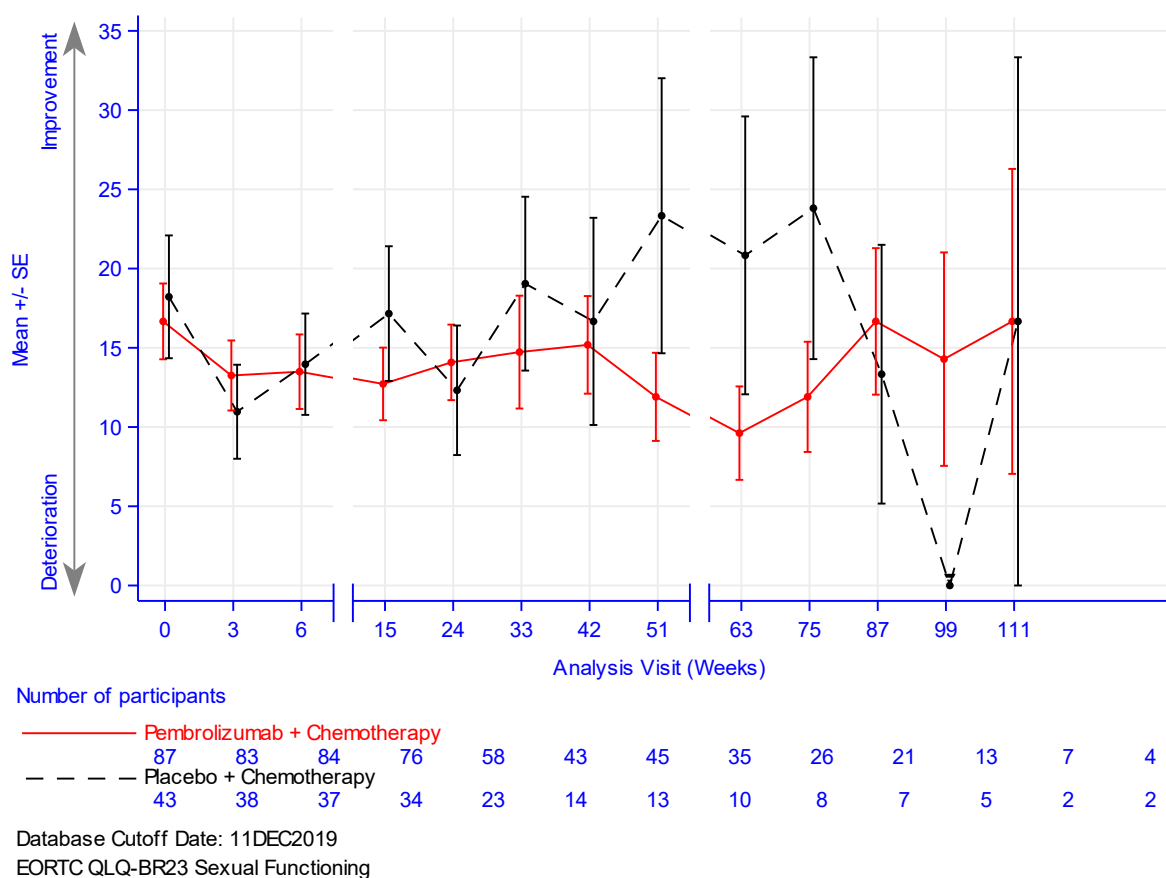


Abbildung 4G-66: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexuelle Aktivität zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC-QLQ-BR23: Funktionsskala Sexueller Genuss

Tabelle 4G-69: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Sexueller Genuss des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-BR23 Sexual Enjoyment ^c	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Baseline		
N ^d	33	15
Mean (SD)	42.4 (28)	46.7 (35.2)
Median (Q1; Q3)	33.3 (33.3; 66.7)	33.3 (33.3; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 3		
N ^d	23	9
Mean (SD)	50.7 (19.8)	37 (20)
Median (Q1; Q3)	66.7 (33.3; 66.7)	33.3 (33.3; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7

EORTC QLQ-BR23 Sexual Enjoyment ^c	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Week 6		
N ^d	23	12
Mean (SD)	50.7 (24.3)	41.7 (20.7)
Median (Q1; Q3)	33.3 (33.3; 66.7)	33.3 (33.3; 66.7)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 15		
N ^d	21	14
Mean (SD)	44.4 (26.5)	38.1 (22.1)
Median (Q1; Q3)	33.3 (33.3; 66.7)	33.3 (33.3; 66.7)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 24		
N ^d	19	7
Mean (SD)	43.9 (25)	38.1 (30)
Median (Q1; Q3)	33.3 (33.3; 66.7)	33.3 (0; 66.7)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 33		
N ^d	13	5
Mean (SD)	51.3 (22)	46.7 (18.3)
Median (Q1; Q3)	33.3 (33.3; 66.7)	33.3 (33.3; 66.7)
Min; Max	33.3; 100	33.3; 66.7
Week 42		
N ^d	15	5
Mean (SD)	35.6 (23.5)	46.7 (18.3)
Median (Q1; Q3)	33.3 (33.3; 66.7)	33.3 (33.3; 66.7)
Min; Max	0; 66.7	33.3; 66.7
Week 51		
N ^d	11	5
Mean (SD)	36.4 (27.7)	46.7 (38)
Median (Q1; Q3)	33.3 (33.3; 33.3)	33.3 (33.3; 66.7)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 63		
N ^d	8	4
Mean (SD)	33.3 (17.8)	50 (19.2)
Median (Q1; Q3)	33.3 (33.3; 33.3)	50 (33.3; 66.7)
Min; Max	0; 66.7	33.3; 66.7
Week 75		
N ^d	7	4
Mean (SD)	33.3 (19.2)	50 (19.2)
Median (Q1; Q3)	33.3 (33.3; 33.3)	50 (33.3; 66.7)
Min; Max	0; 66.7	33.3; 66.7
Week 87		
N ^d	7	2
Mean (SD)	33.3 (19.2)	33.3 (0)
Median (Q1; Q3)	33.3 (33.3; 33.3)	33.3 (33.3; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	33.3; 33.3

EORTC QLQ-BR23 Sexual Enjoyment ^c	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Week 99		
N ^d	3	1
Mean (SD)	22.2 (19.2)	33.3 (-)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	33.3 (33.3; 33.3)
Min; Max	0; 33.3	33.3; 33.3
Week 111		
N ^d	2	1
Mean (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
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: Number of observations at each time point e: For participants who were not sexually active, no answer was given to sexual enjoyment item CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

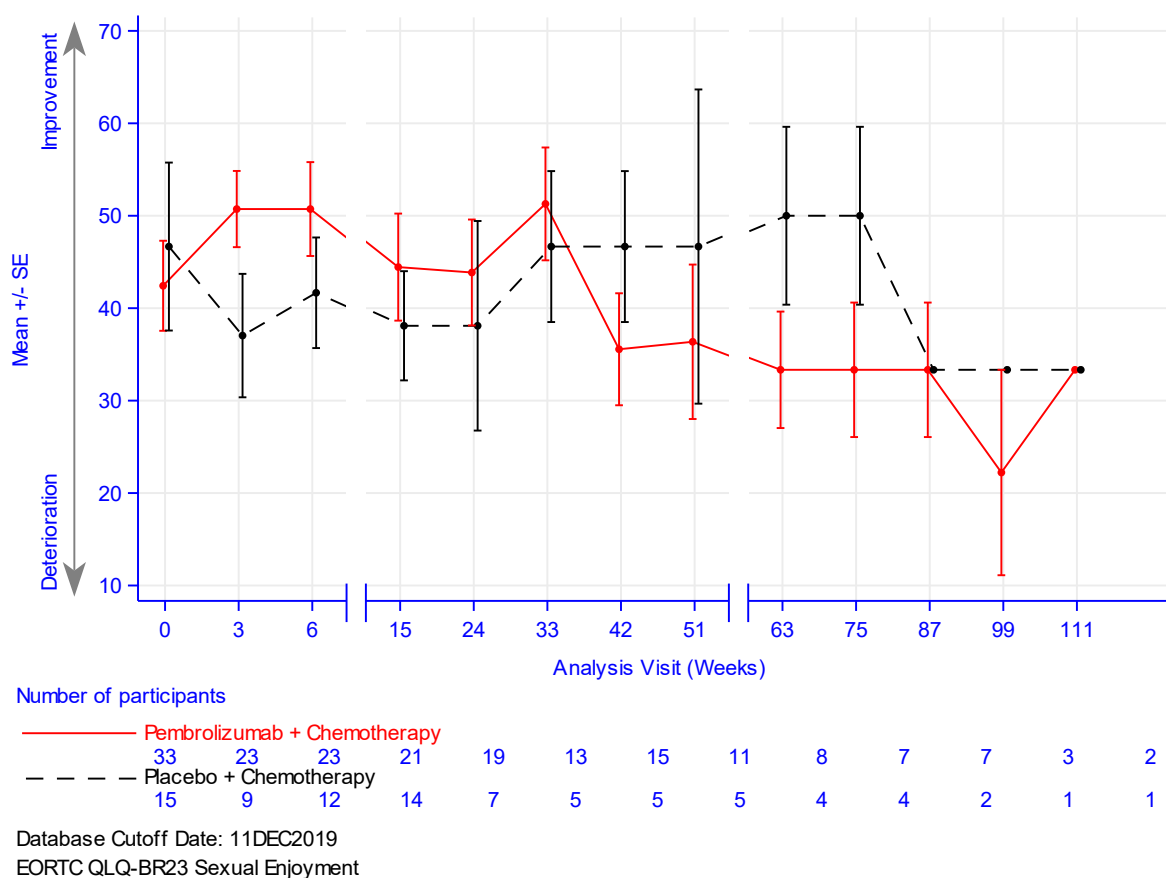


Abbildung 4G-67: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexueller Genuss zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

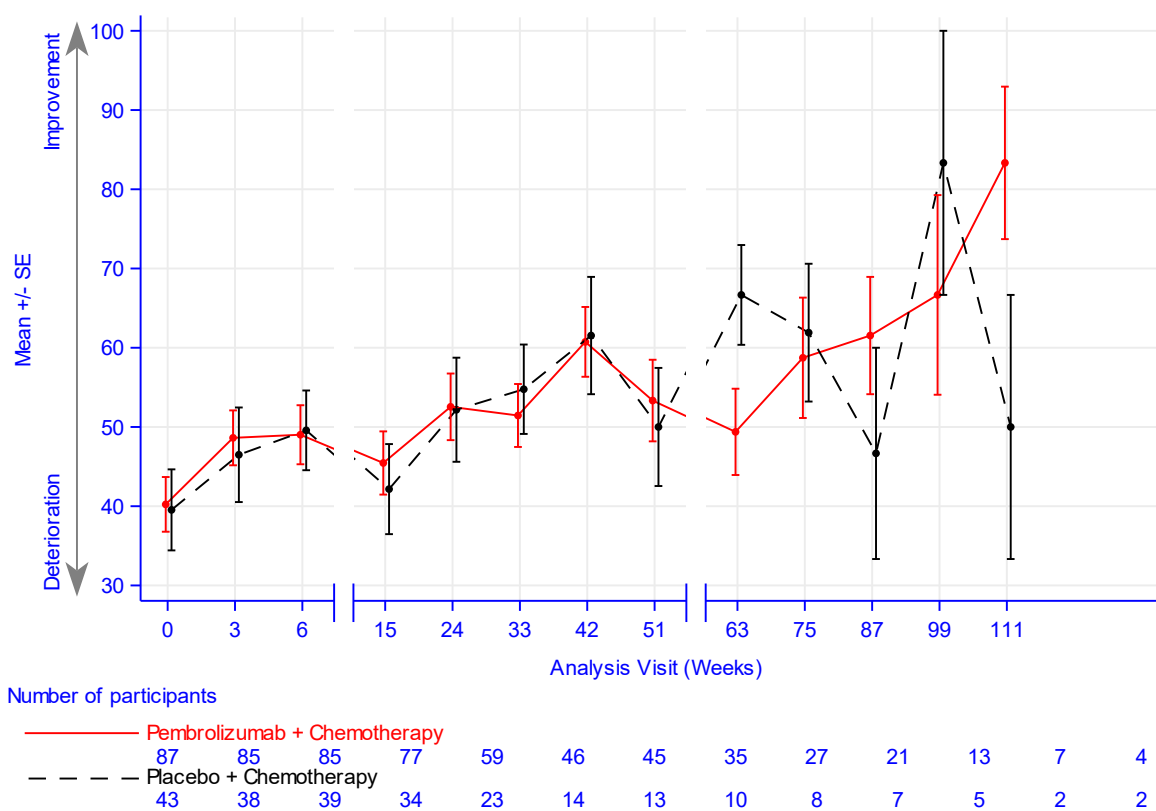
EORTC-QLQ-BR23: Funktionsskala Zukunftsperspektive

Tabelle 4G-70: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

EORTC QLQ-BR23 Future Perspective	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Baseline		
N ^d	87	43
Mean (SD)	40.2 (32.2)	39.5 (33.5)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 66.7)	33.3 (0; 66.7)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 3		
N ^d	85	38
Mean (SD)	48.6 (31.9)	46.5 (36.8)
Median (Q1; Q3)	66.7 (33.3; 66.7)	50 (0; 66.7)
Min; Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-BR23 Future Perspective	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Week 6		
N ^d	85	39
Mean (SD)	49 (34.3)	49.6 (31.4)
Median (Q1; Q3)	66.7 (33.3; 66.7)	33.3 (33.3; 66.7)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 15		
N ^d	77	34
Mean (SD)	45.5 (35)	42.2 (33.1)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 66.7)	33.3 (33.3; 66.7)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	59	23
Mean (SD)	52.5 (32.3)	52.2 (31.5)
Median (Q1; Q3)	66.7 (33.3; 66.7)	66.7 (33.3; 66.7)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 33		
N ^d	46	14
Mean (SD)	51.4 (26.9)	54.8 (21.1)
Median (Q1; Q3)	66.7 (33.3; 66.7)	66.7 (33.3; 66.7)
Min; Max	0; 100	33.3; 100
Week 42		
N ^d	45	13
Mean (SD)	60.7 (29.5)	61.5 (26.7)
Median (Q1; Q3)	66.7 (33.3; 66.7)	66.7 (33.3; 66.7)
Min; Max	0; 100	33.3; 100
Week 51		
N ^d	35	10
Mean (SD)	53.3 (30.5)	50 (23.6)
Median (Q1; Q3)	66.7 (33.3; 66.7)	33.3 (33.3; 66.7)
Min; Max	0; 100	33.3; 100
Week 63		
N ^d	27	8
Mean (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
Week 75		
N ^d	21	7
Mean (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
Week 87		
N ^d	13	5
Mean (SD)	61.5 (26.7)	46.7 (29.8)
Median (Q1; Q3)	66.7 (66.7; 66.7)	66.7 (33.3; 66.7)
Min; Max	0; 100	0; 66.7

EORTC QLQ-BR23 Future Perspective	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 94	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 45
Week 99		
N ^d	7	2
Mean (SD)	66.7 (33.3)	83.3 (23.6)
Median (Q1; Q3)	66.7 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	66.7; 100
Week 111		
N ^d	4	2
Mean (SD)	83.3 (19.2)	50 (23.6)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	50 (33.3; 66.7)
Min; Max	66.7; 100	33.3; 66.7
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		



Database Cutoff Date: 11DEC2019
 EORTC QLQ-BR23 Future Perspective

Abbildung 4G-68: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Zukunftsperspektive zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

Anhang 4-G6.4: Nebenwirkungen – RCT (11. Dezember 2019)

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen werden die patientenrelevanten Endpunkte Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) und Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) dargestellt.

Anhang 4-G6.4.1: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – RCT (11. Dezember 2019)

Tabelle 4G-71: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b	
	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}
Adverse Events	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
Serious Adverse Events	95	26 (27.4)	Not reached [89.1; -]	47	7 (14.9)	Not reached [84.0; -]	1.75 [0.76; 4.05]	0.189
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 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
Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation	95	24 (25.3)	Not reached [102.1; -]	47	3 (6.4)	Not reached [86.4; -]	3.26 [0.98; 10.86]	0.054
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: all-participants-as-treated population with PD-L1 CPS ≥ 10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1								

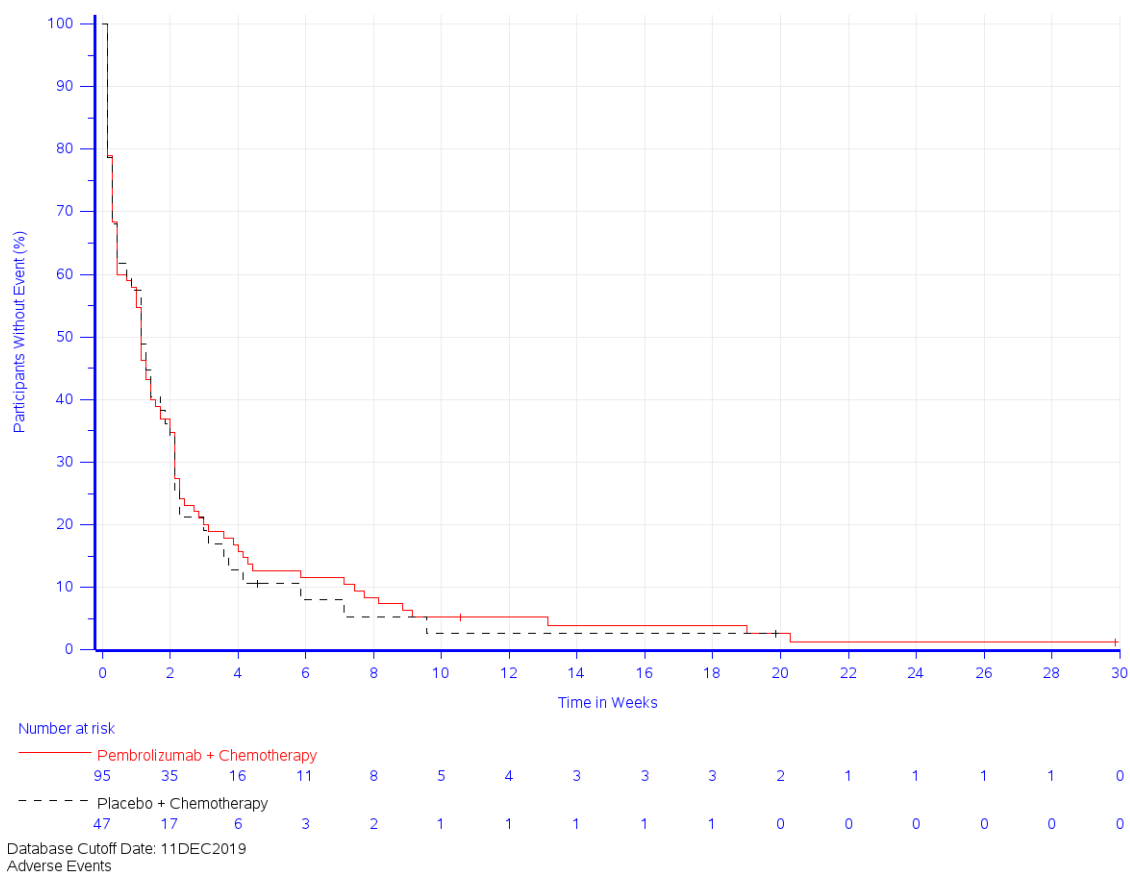
Unerwünschte Ereignisse gesamt

Abbildung 4G-69: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (11. Dezember 2019)

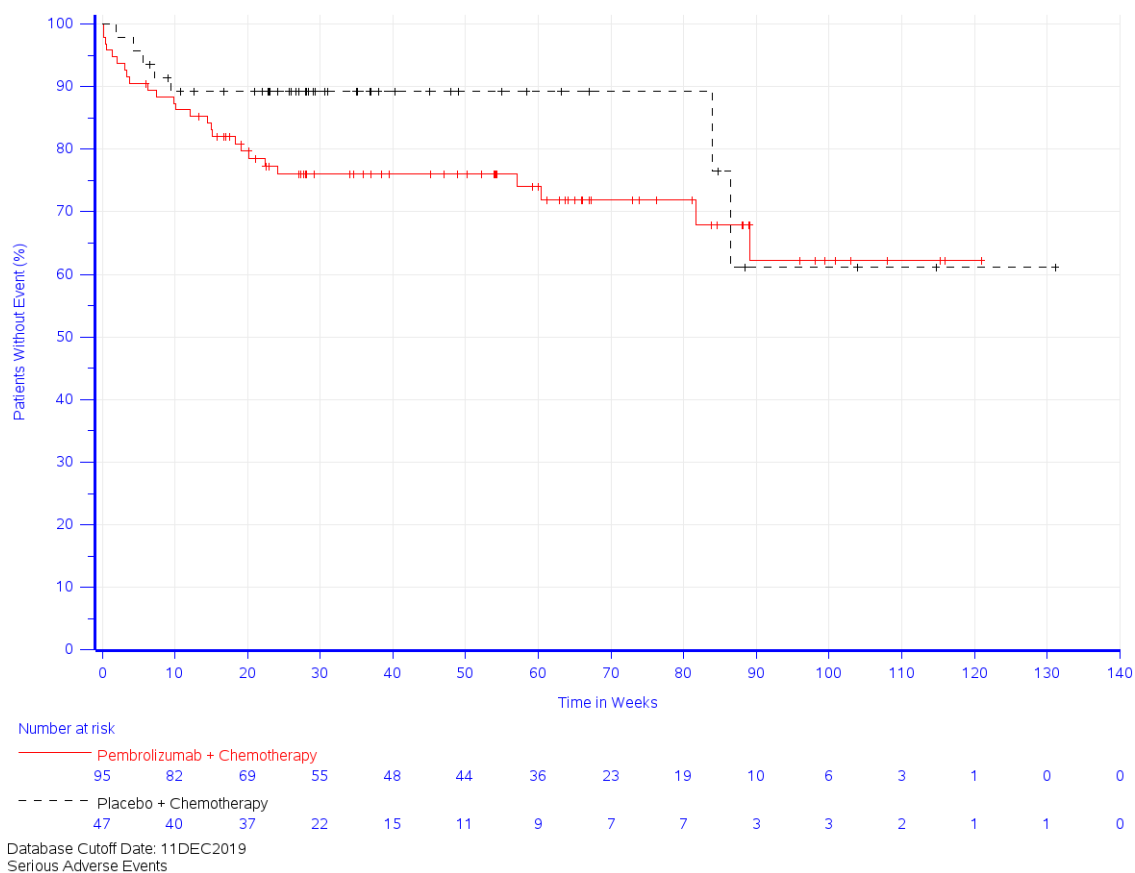
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Abbildung 4G-70: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (11. Dezember 2019)

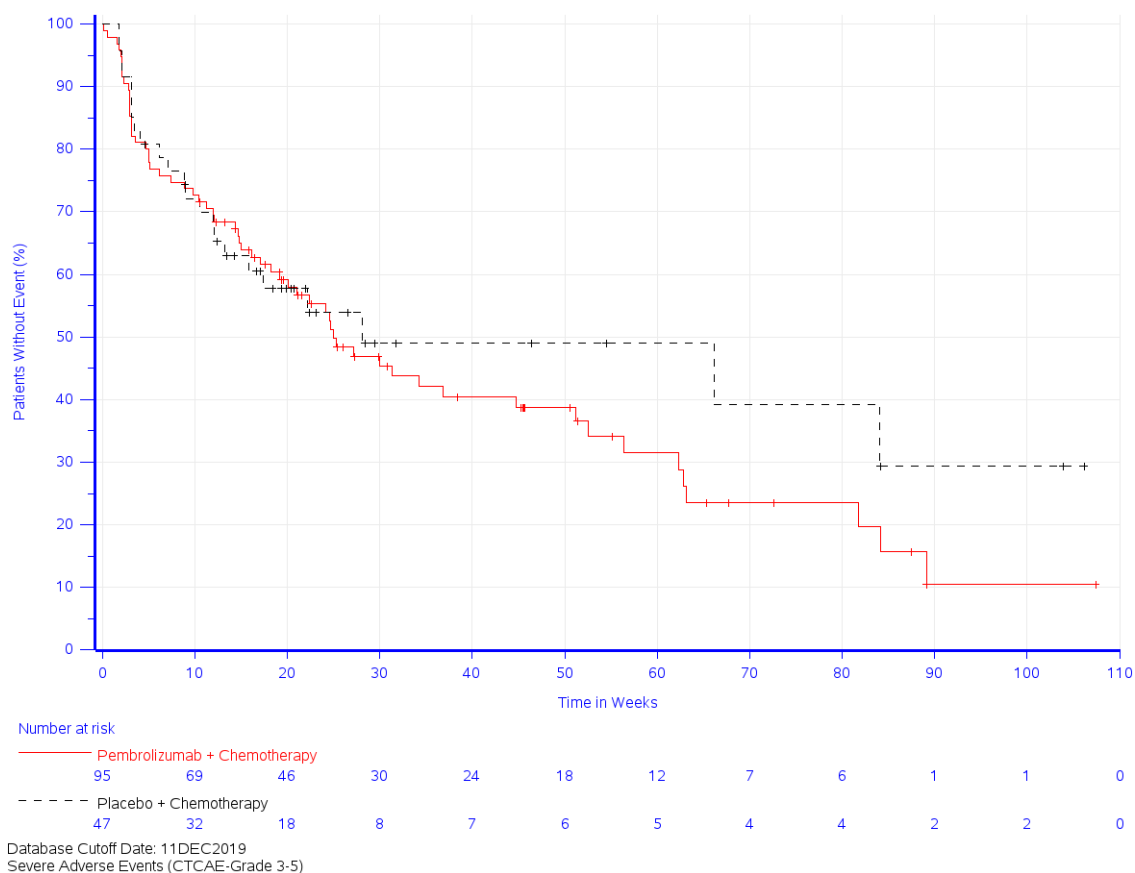
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Abbildung 4G-71: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTAC-Grad 3-5) (11. Dezember 2019)

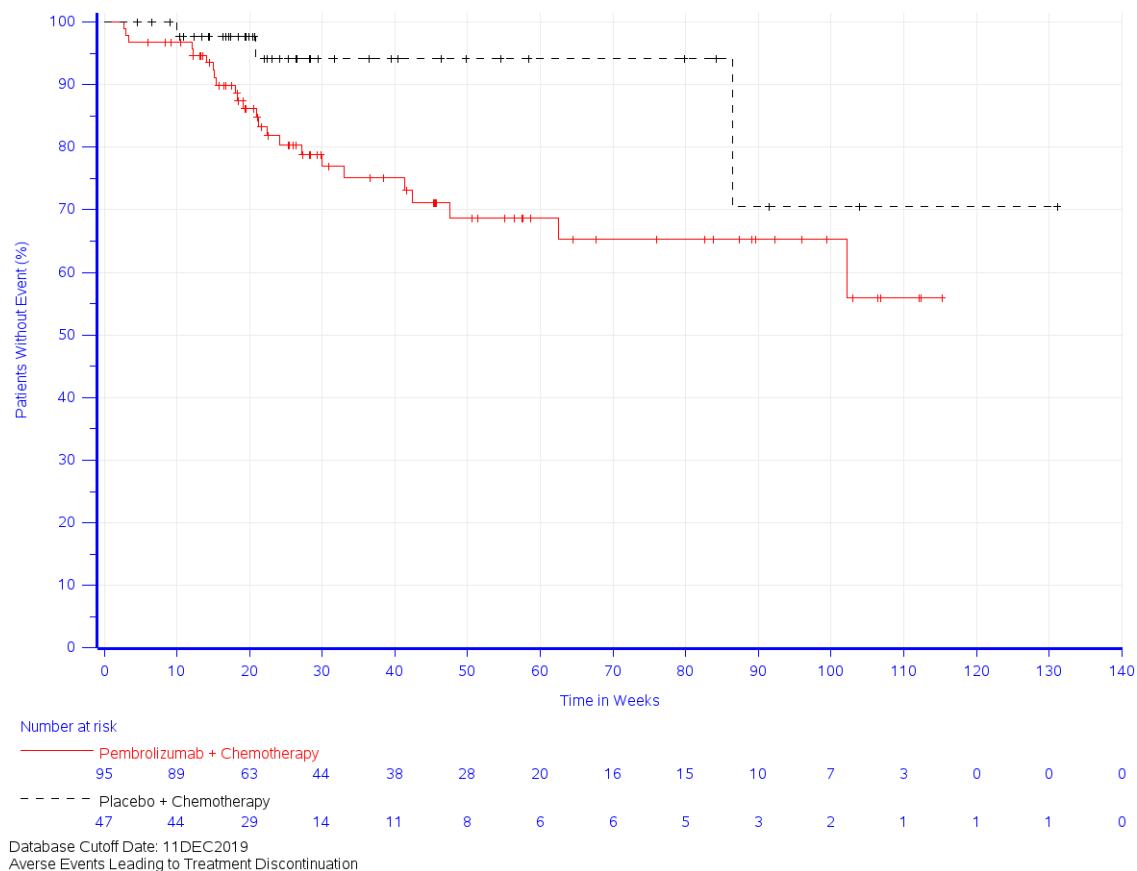
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Abbildung 4G-72: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (11. Dezember 2019)

Anhang 4-G6.4.2: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – RCT (11. Dezember 2019)

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4G-72: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b (N ^c =95)		Placebo + Chemotherapy ^b (N ^c =47)		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		
Adverse Events by SOC and PT ^d	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio ^f [95 %-CI]	p-Value ^{g,s}	Adjusted p-Value ^h
Blood and lymphatic system disorders	48 (50.5)	29.9 [15.0; -]	23 (48.9)	50.9 [5.9; -]	0.83 [0.50; 1.37]	0.470	0.902
Anaemia	36 (37.9)	89.9 [44.3; -]	14 (29.8)	Not reached [50.9; -]	1.09 [0.59; 2.03]	0.782	n.s.
Neutropenia	24 (25.3)	Not reached [-; -]	11 (23.4)	Not reached [54.1; -]	0.98 [0.48; 2.01]	0.959	n.s.
Cardiac disorders	11 (11.6)	Not reached [-; -]	1 (2.1)	Not reached [-; -]	4.00 [0.51; 31.18]	0.185	0.902
Endocrine disorders	26 (27.4)	Not reached [64.3; -]	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0.001	0.010
Hypothyroidism	20 (21.1)	Not reached [90.3; -]	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.003	0.003
Eye disorders	22 (23.2)	Not reached [99.9; -]	10 (21.3)	Not reached [45.1; -]	0.95 [0.45; 2.02]	0.899	0.952
Gastrointestinal disorders	68 (71.6)	8.3 [2.9; 16.0]	28 (59.6)	7.1 [3.0; -]	1.09 [0.70; 1.70]	0.702	0.902
Abdominal pain	15 (15.8)	Not reached [-; -]	3 (6.4)	Not reached [73.1; -]	2.22 [0.64; 7.68]	0.209	n.s.
Constipation	20 (21.1)	Not reached [-; -]	10 (21.3)	Not reached [-; -]	0.78 [0.36; 1.69]	0.533	n.s.
Diarrhoea	41 (43.2)	57.9 [33.0; -]	7 (14.9)	92.1 [75.1; -]	2.88 [1.29; 6.43]	0.010	n.s.
Nausea	33 (34.7)	Not reached [30.9; -]	19 (40.4)	39.6 [12.1; -]	0.69 [0.39; 1.22]	0.206	n.s.
Stomatitis	11 (11.6)	Not reached [-; -]	6 (12.8)	Not reached [-; -]	0.80 [0.29; 2.18]	0.663	n.s.
Vomiting	21 (22.1)	Not reached [86.3; -]	6 (12.8)	Not reached [-; -]	1.44 [0.57; 3.59]	0.438	n.s.
General disorders and administration site conditions	68 (71.6)	14.0 [6.1; 20.9]	30 (63.8)	18.3 [4.1; 24.3]	0.99 [0.64; 1.53]	0.962	0.962
Asthenia	21 (22.1)	Not reached [93.4; -]	3 (6.4)	Not reached [-; -]	3.24 [0.97; 10.89]	0.057	n.s.
Fatigue	23 (24.2)	Not reached [-; -]	15 (31.9)	77.4 [67.9; -]	0.66 [0.34; 1.26]	0.207	n.s.
Oedema peripheral	15 (15.8)	Not reached [-; -]	7 (14.9)	Not reached [59.7; -]	0.77 [0.31; 1.91]	0.579	n.s.
Pyrexia	16 (16.8)	Not reached [101.9; -]	6 (12.8)	Not reached [84.4; -]	1.19 [0.47; 3.06]	0.712	n.s.

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b (N ^c =95)		Placebo + Chemotherapy ^b (N ^c =47)		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		
Adverse Events by SOC and PT ^d	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio ^f [95 %-CI]	p-Value ^g	Adjusted p-Value ^h
Infections and infestations	49 (51.6)	36.6 [21.3; 67.4]	20 (42.6)	30.1 [20.7; 71.4]	0.95 [0.56; 1.61]	0.848	0.952
Nasopharyngitis	8 (8.4)	Not reached [-; -]	5 (10.6)	Not reached [73.0; -]	0.53 [0.17; 1.66]	0.278	n.s.
Upper respiratory tract infection	12 (12.6)	Not reached [91.1; -]	4 (8.5)	Not reached [71.4; -]	1.23 [0.40; 3.84]	0.718	n.s.
Injury, poisoning and procedural complications	14 (14.7)	Not reached [-; -]	3 (6.4)	Not reached [-; -]	1.91 [0.54; 6.68]	0.313	0.902
Investigations	45 (47.4)	46.1 [24.1; -]	19 (40.4)	51.9 [22.0; -]	1.14 [0.67; 1.96]	0.622	0.902
Alanine aminotransferase increased	13 (13.7)	Not reached [-; -]	7 (14.9)	Not reached [84.0; -]	0.77 [0.31; 1.95]	0.584	n.s.
Aspartate aminotransferase increased	14 (14.7)	Not reached [-; -]	5 (10.6)	Not reached [84.0; -]	1.22 [0.44; 3.42]	0.700	n.s.
Neutrophil count decreased	9 (9.5)	Not reached [-; -]	7 (14.9)	Not reached [-; -]	0.56 [0.21; 1.52]	0.255	n.s.
Weight decreased	10 (10.5)	Not reached [-; -]	1 (2.1)	Not reached [-; -]	3.97 [0.50; 31.18]	0.190	n.s.
White blood cell count decreased	10 (10.5)	Not reached [-; -]	6 (12.8)	Not reached [51.9; -]	0.76 [0.28; 2.10]	0.600	n.s.
Metabolism and nutrition disorders	36 (37.9)	82.1 [51.3; -]	14 (29.8)	Not reached [25.9; -]	1.14 [0.61; 2.12]	0.684	0.902
Decreased appetite	23 (24.2)	Not reached [82.9; -]	8 (17.0)	Not reached [44.6; -]	1.27 [0.57; 2.85]	0.564	n.s.
Musculoskeletal and connective tissue disorders	61 (64.2)	15.1 [6.1; 23.0]	26 (55.3)	29.1 [8.6; 39.1]	1.11 [0.70; 1.77]	0.648	0.902
Arthralgia	22 (23.2)	Not reached [-; -]	11 (23.4)	110.1 [39.1; -]	0.89 [0.43; 1.85]	0.757	n.s.
Back pain	10 (10.5)	Not reached [-; -]	7 (14.9)	Not reached [87.0; -]	0.57 [0.21; 1.50]	0.252	n.s.
Musculoskeletal pain	8 (8.4)	Not reached [-; -]	7 (14.9)	97.1 [70.6; -]	0.46 [0.17; 1.28]	0.139	n.s.
Myalgia	10 (10.5)	Not reached [-; -]	6 (12.8)	Not reached [-; -]	0.79 [0.29; 2.18]	0.649	n.s.
Pain in extremity	14 (14.7)	Not reached [-; -]	10 (21.3)	Not reached [36.0; -]	0.50 [0.22; 1.13]	0.095	n.s.
Nervous system disorders	58 (61.1)	19.0 [13.6; 31.0]	27 (57.4)	14.1 [8.6; 25.6]	0.77 [0.48; 1.24]	0.285	0.902
Dysgeusia	12 (12.6)	Not reached [-; -]	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.017	n.s.
Headache	14 (14.7)	Not reached [92.1; -]	9 (19.1)	Not reached [37.3; -]	0.62 [0.26; 1.44]	0.262	n.s.
Neuropathy peripheral	22 (23.2)	Not reached [-; -]	17 (36.2)	99.9 [19.0; -]	0.46 [0.24; 0.88]	0.018	n.s.
Paraesthesia	5 (5.3)	Not reached [-; -]	5 (10.6)	Not reached [-; -]	0.42 [0.12; 1.46]	0.173	n.s.
Peripheral sensory neuropathy	14 (14.7)	Not reached [-; -]	2 (4.3)	Not reached [-; -]	3.19 [0.72; 14.05]	0.126	n.s.

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b (N ^c =95)		Placebo + Chemotherapy ^b (N ^c =47)		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		
Adverse Events by SOC and PT ^d	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio ^f [95 %-CI]	p-Value ^g	Adjusted p-Value ^h
Psychiatric disorders	18 (18.9)	Not reached [-; -]	9 (19.1)	Not reached [68.1; -]	0.82 [0.37; 1.83]	0.626	0.902
Insomnia	10 (10.5)	Not reached [-; -]	5 (10.6)	Not reached [-; -]	0.89 [0.30; 2.62]	0.836	n.s.
Renal and urinary disorders	11 (11.6)	Not reached [99.3; -]	3 (6.4)	105.1 [105.1; -]	1.48 [0.41; 5.32]	0.551	0.902
Reproductive system and breast disorders	15 (15.8)	Not reached [99.1; -]	1 (2.1)	Not reached [-; -]	5.84 [0.77; 44.41]	0.088	0.792
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	39 (41.1)	80.4 [23.9; -]	19 (40.4)	100.4 [26.0; -]	0.95 [0.55; 1.65]	0.855	0.952
Cough	23 (24.2)	Not reached [-; -]	12 (25.5)	92.1 [92.1; -]	0.86 [0.43; 1.72]	0.663	n.s.
Dyspnoea	12 (12.6)	Not reached [-; -]	3 (6.4)	130.1 [-; -]	2.73 [0.61; 12.23]	0.190	n.s.
Skin and subcutaneous tissue disorders	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	0.902
Alopecia	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.
Pruritus	15 (15.8)	Not reached [-; -]	4 (8.5)	Not reached [70.0; -]	1.67 [0.55; 5.04]	0.364	n.s.
Rash	16 (16.8)	Not reached [-; -]	10 (21.3)	Not reached [33.6; -]	0.72 [0.32; 1.59]	0.413	n.s.
Vascular disorders	19 (20.0)	Not reached [-; -]	10 (21.3)	Not reached [-; -]	0.76 [0.35; 1.64]	0.479	0.902
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel c: Number of participants: all-participants-as-treated population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy d: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence ≥ 10% or (incidence ≥ 1% and in at least 10 participants) in one or more treatment groups e: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data f: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval g: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) h: Adjusted p-values for treatment comparisons of adverse events at the SOC level were computed using the FDR procedure, and they were computed using the double FDR procedure (dFDR) for comparisons of adverse events at the PT level. Not significant (i.e., n.s.) is reported for PTs in a SOC when the SOC did not meet the threshold p-value criteria in the first step of the dFDR procedure. Adjusted p-values should be used for evaluating the results in order to reduce the number of false discoveries (i.e., statistical findings) when numerous statistical tests are performed CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; dFDR: Double FDR; FDR: False Discovery Rate; n.a.: not applicable (when estimation not possible); n.s.: non-significant (adjusted p-value ≥0.05); PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class							

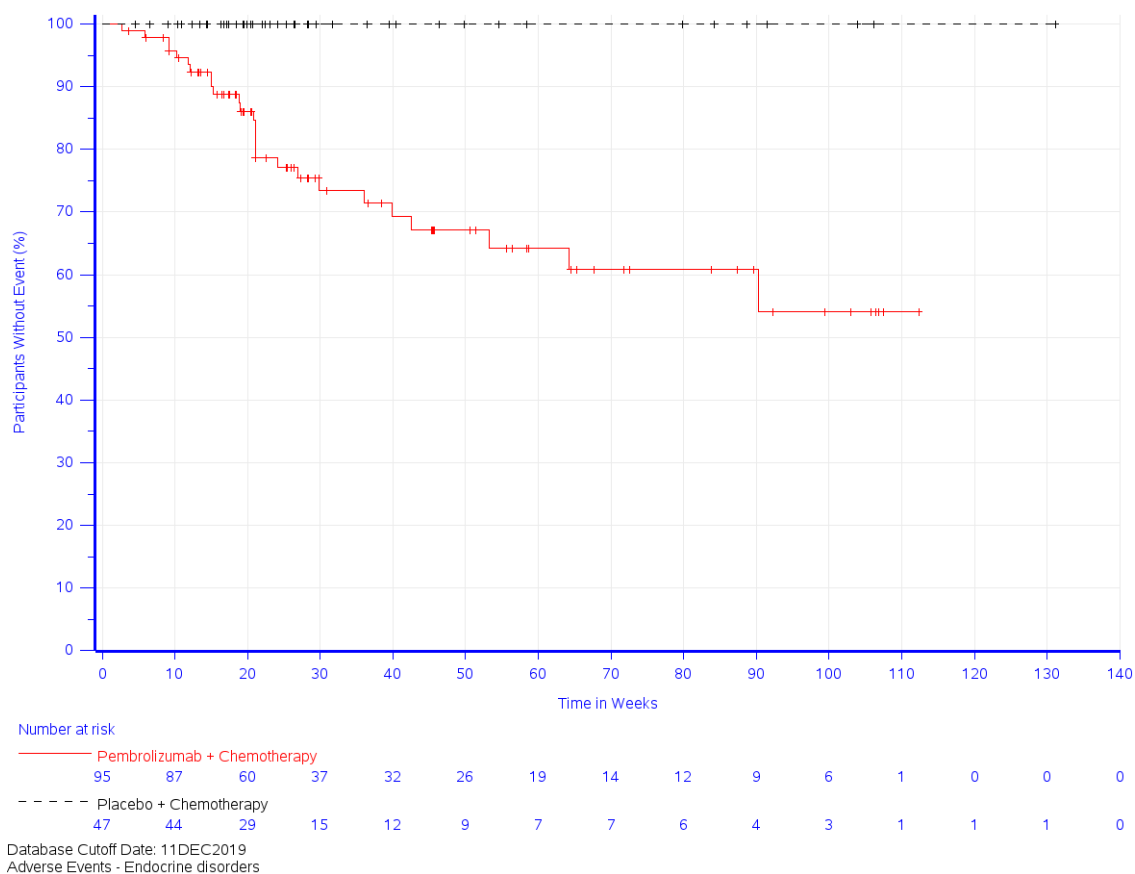


Abbildung 4G-73: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (11. Dezember 2019)

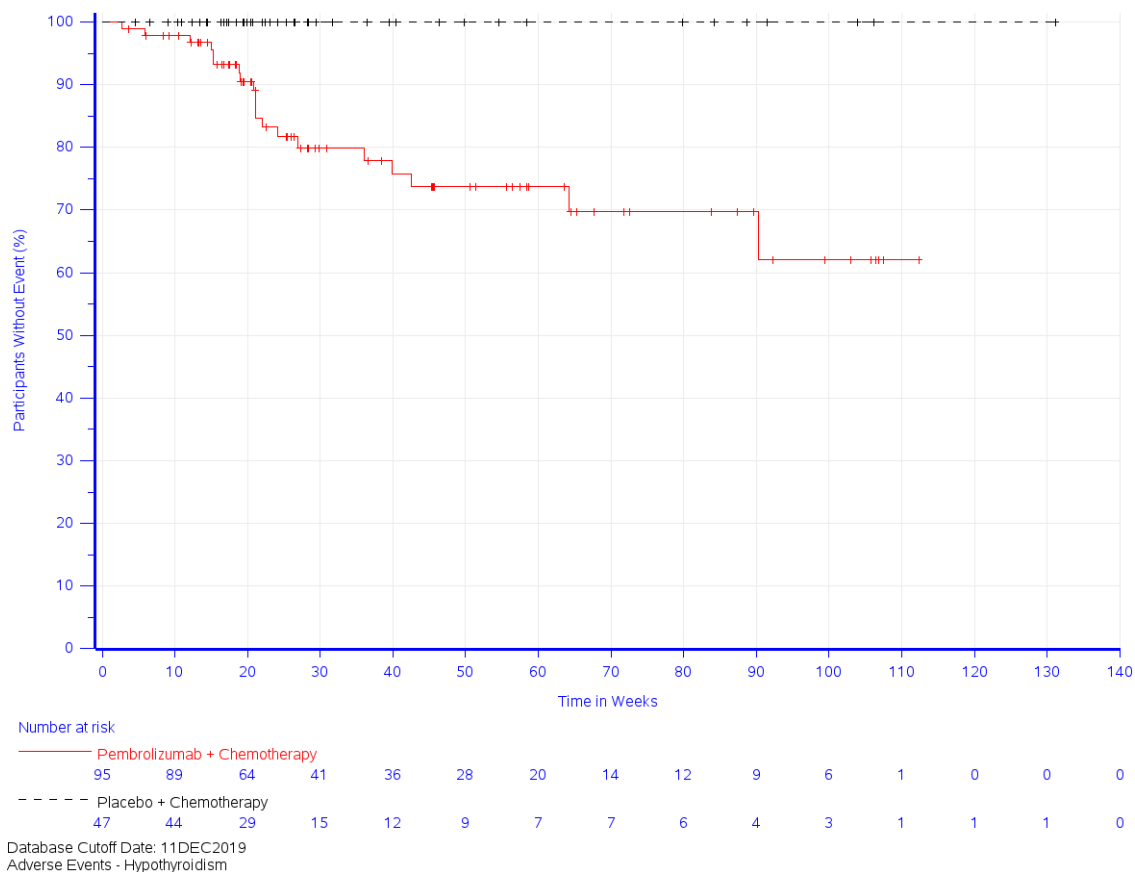


Abbildung 4G-74: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (11. Dezember 2019)

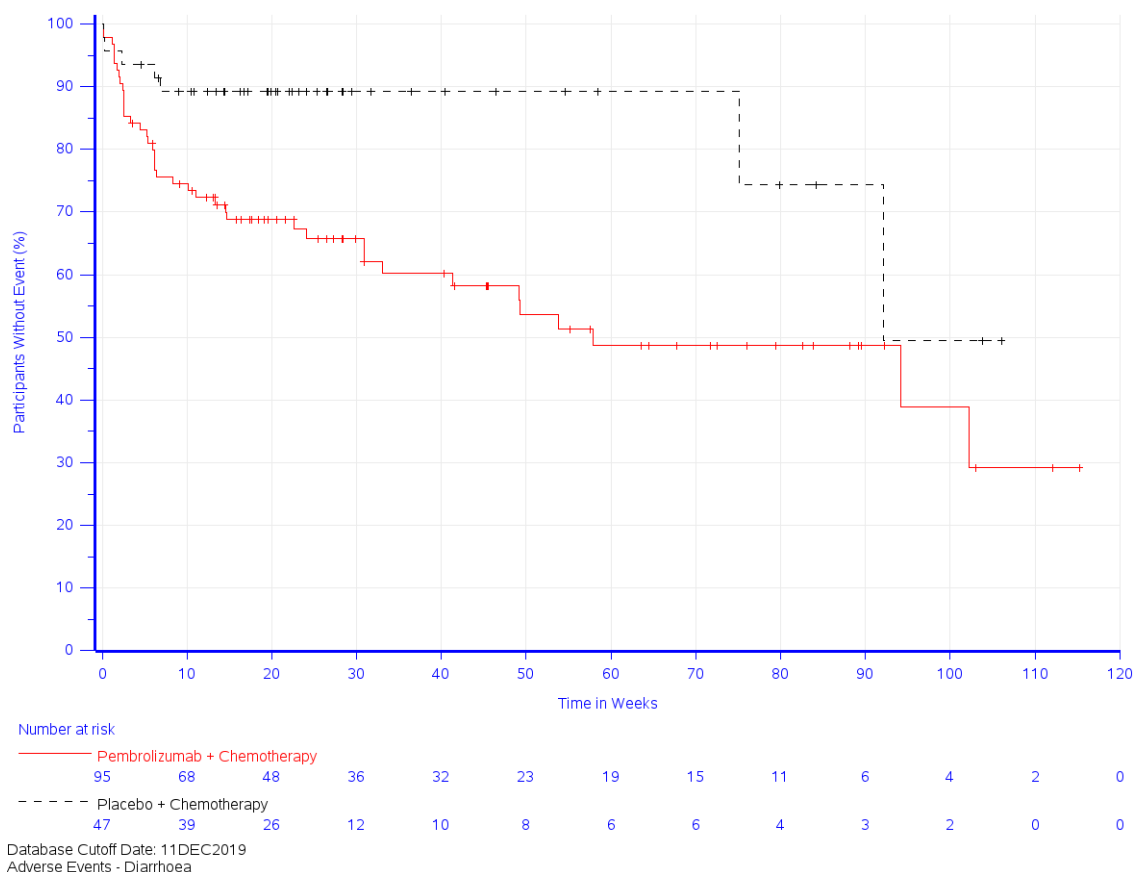


Abbildung 4G-75: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Diarrhö für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (11. Dezember 2019)

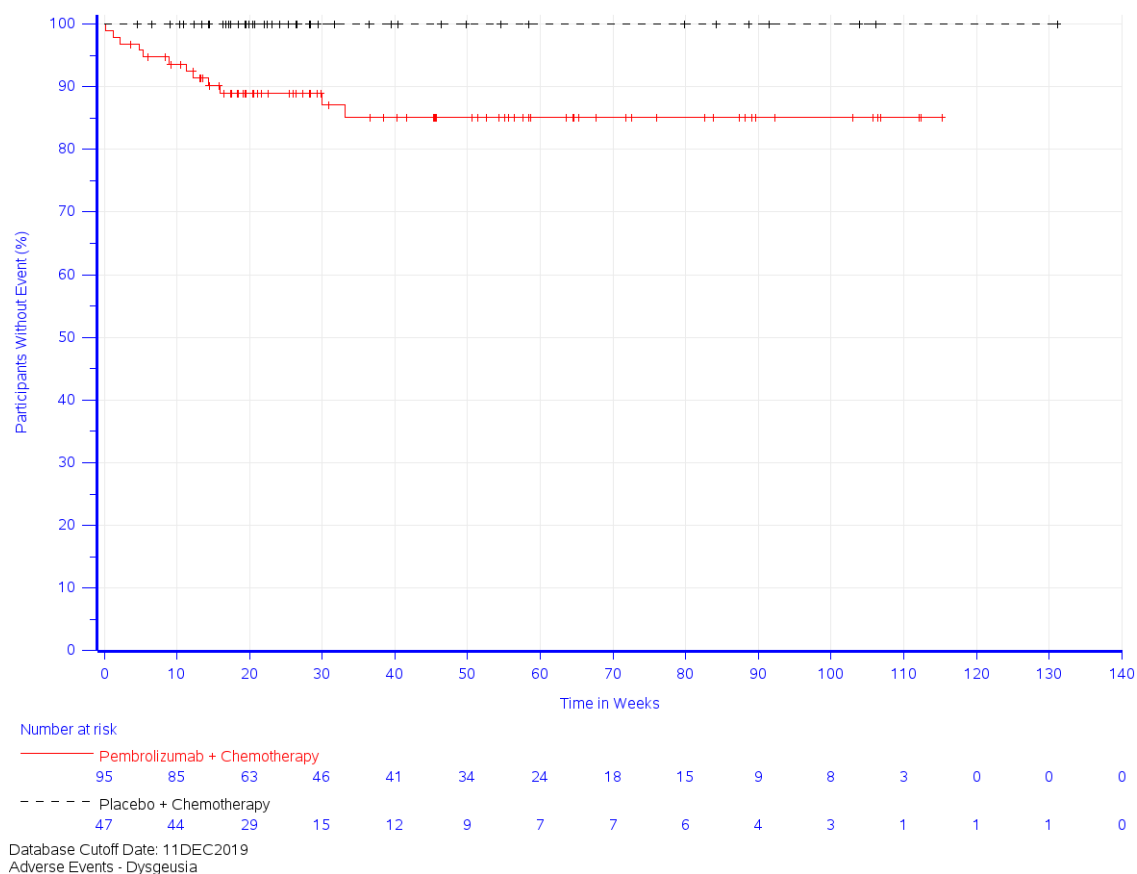


Abbildung 4G-76: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dysgeusia für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (11. Dezember 2019)

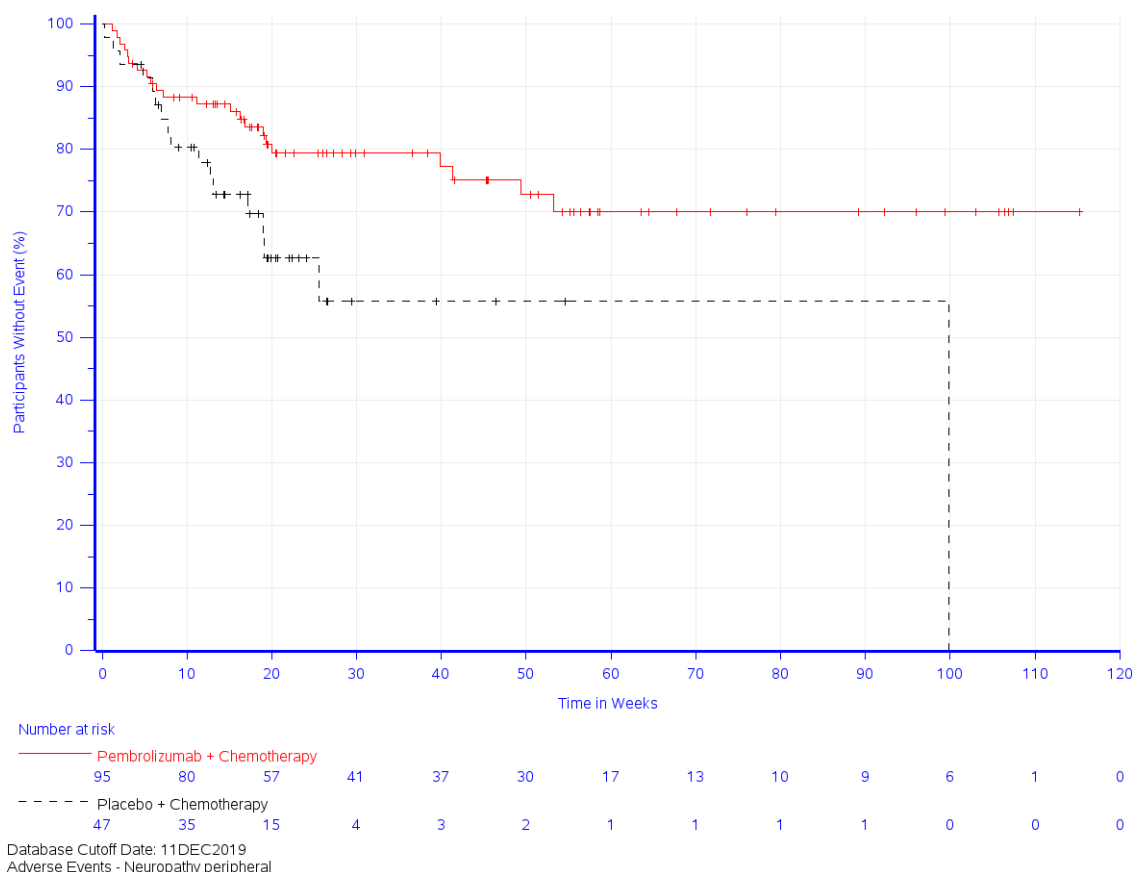


Abbildung 4G-77: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Periphere Neuropathie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (11. Dezember 2019)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4G-73: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b (N ^c =95)		Placebo + Chemotherapy ^b (N ^c =47)		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		
Serious Adverse Events by SOC and PT ^d	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in Weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio ^f [95 %-CI]	p-Value ^g	Adjusted p-Value ^h
Gastrointestinal disorders	8 (8.4)	Not reached [-; -]	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.044	0.088
Infections and infestations	6 (6.3)	Not reached [102.6; -]	3 (6.4)	Not reached [84.0; -]	0.85 [0.21; 3.40]	0.814	0.814

a: Database Cutoff Date: 11DEC2019
b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel
c: Number of participants: all-participants-as-treated population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy
d: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence ≥ 5% or (incidence ≥ 1% and in at least 10 participants) in one or more treatment groups
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data
f: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval
g: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)
h: Adjusted p-values for treatment comparisons of adverse events at the SOC level were computed using the FDR procedure, and they were computed using the double FDR procedure (dFDR) for comparisons of adverse events at the PT level. Adjusted p-values should be used

for evaluating the results in order to reduce the number of false discoveries (i.e., statistical findings) when numerous statistical tests are performed

CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; dFDR: Double FDR; FDR: False Discovery Rate; n.a.: not applicable (when estimation not possible); PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class

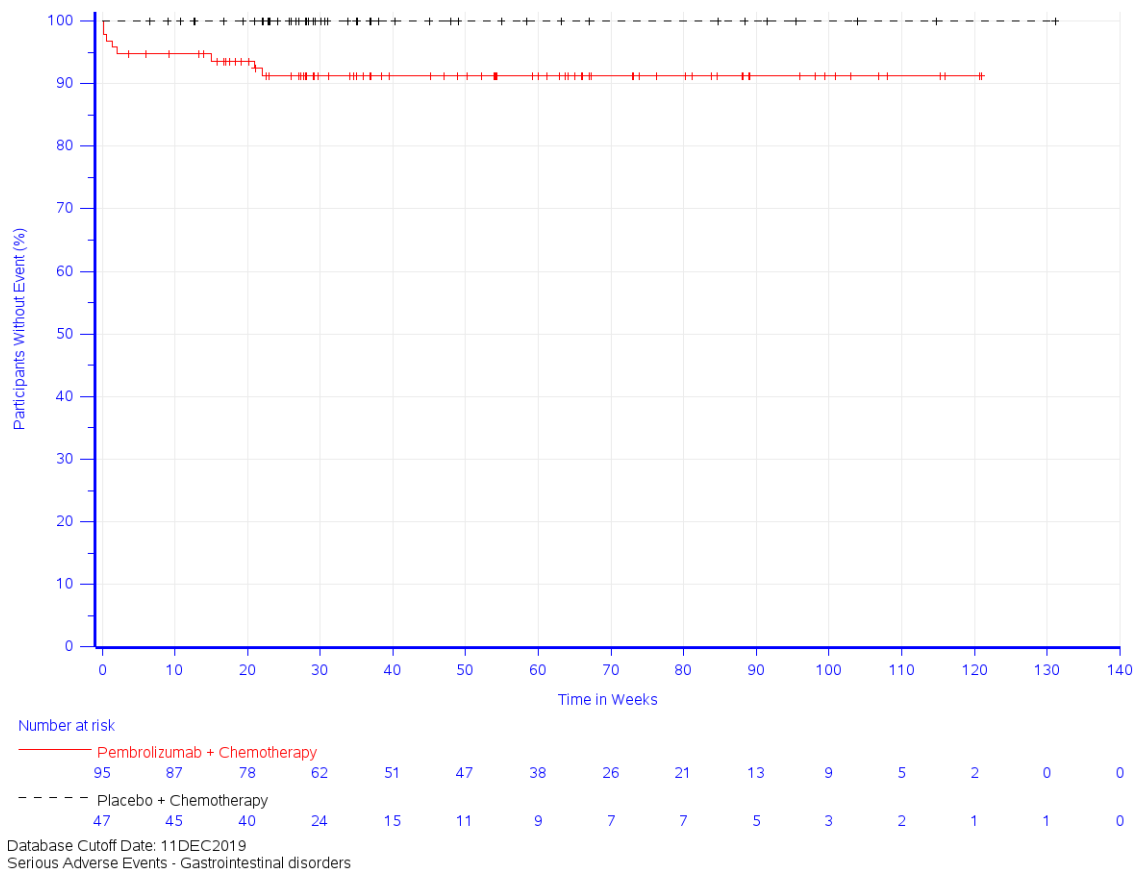


Abbildung 4G-78: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Gastrointestinale Erkrankungen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (11. Dezember 2019)

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

Tabelle 4G-74: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b (N ^c =95)		Placebo + Chemotherapy ^b (N ^c =47)		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5) by SOC and PT ^d	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in Weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio ^f [95 %-CI]	p-Value ^g	Adjusted p- Value ^h
Blood and lymphatic system disorders	18 (18.9)	Not reached [104.1; -]	8 (17.0)	Not reached [-; -]	0.96 [0.42; 2.23]	0.930	0.977
Anaemia	6 (6.3)	Not reached [104.1; -]	2 (4.3)	Not reached [-; -]	1.23 [0.25; 6.14]	0.798	n.s.
Neutropenia	12 (12.6)	Not reached [-; -]	6 (12.8)	Not reached [-; -]	0.91 [0.34; 2.44]	0.853	n.s.

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b (N ^c =95)		Placebo + Chemotherapy ^b (N ^c =47)		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5) by SOC and PT ^d	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in Weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio ^f [95 %-CI]	p-Value ^g	Adjusted p- Value ^h
Gastrointestinal disorders	12 (12.6)	Not reached [-; -]	1 (2.1)	Not reached [92.1; -]	5.04 [0.65; 38.93]	0.121	0.977
Diarrhoea	5 (5.3)	Not reached [-; -]	1 (2.1)	Not reached [92.1; -]	1.89 [0.22; 16.43]	0.563	n.s.
General disorders and administration site conditions	5 (5.3)	Not reached [-; -]	4 (8.5)	Not reached [87.1; -]	0.46 [0.12; 1.75]	0.256	0.977
Fatigue	1 (1.1)	Not reached [-; -]	3 (6.4)	Not reached [87.1; -]	0.14 [0.01; 1.33]	0.086	n.s.
Infections and infestations	8 (8.4)	Not reached [102.6; -]	3 (6.4)	Not reached [84.0; -]	1.04 [0.27; 3.93]	0.959	0.977
Investigations	16 (16.8)	Not reached [102.1; -]	6 (12.8)	Not reached [66.1; -]	1.13 [0.44; 2.89]	0.806	0.977
Alanine aminotransferase increased	6 (6.3)	Not reached [-; -]	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.113	n.s.
Aspartate aminotransferase increased	5 (5.3)	Not reached [-; -]	1 (2.1)	Not reached [-; -]	2.04 [0.24; 17.68]	0.518	n.s.
Neutrophil count decreased	3 (3.2)	Not reached [-; -]	3 (6.4)	Not reached [-; -]	0.48 [0.10; 2.37]	0.368	n.s.
White blood cell count decreased	2 (2.1)	Not reached [-; -]	3 (6.4)	Not reached [-; -]	0.28 [0.05; 1.69]	0.165	n.s.
Metabolism and nutrition disorders	9 (9.5)	Not reached [99.0; -]	2 (4.3)	Not reached [-; -]	1.73 [0.37; 8.08]	0.484	0.977
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10 (10.5)	Not reached [-; -]	3 (6.4)	Not reached [86.4; -]	1.23 [0.34; 4.51]	0.754	0.977
Nervous system disorders	6 (6.3)	Not reached [-; -]	2 (4.3)	Not reached [-; -]	1.02 [0.21; 5.11]	0.977	0.977

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4G-75: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

(11. Dezember 2019)

Study: KEYNOTE 355 ^a	Participants with Event n(%)	
Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT ^c	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b (N ^d =95)	Placebo + Chemotherapy ^b (N ^d =47)
Participants with one or more adverse events	24 (25.3)	3 (6.4)
Blood and lymphatic system disorders	1 (1.1)	0 (0.0)
Leukopenia	1 (1.1)	0 (0.0)
Eye disorders	1 (1.1)	0 (0.0)
Cystoid macular oedema	1 (1.1)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	1 (1.1)	0 (0.0)
Pancreatitis	1 (1.1)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	2 (2.1)	0 (0.0)
Mucosal inflammation	1 (1.1)	0 (0.0)
Oedema peripheral	1 (1.1)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders	2 (2.1)	0 (0.0)
Autoimmune hepatitis	1 (1.1)	0 (0.0)
Liver disorder	1 (1.1)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE 355^a		Participants with Event n(%)	
Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation		Pembrolizumab + Chemotherapy^b	Placebo + Chemotherapy^b
by SOC and PT^c		(N^d=95)	(N^d=47)
Infections and infestations		3 (3.2)	1 (2.1)
Paronychia		1 (1.1)	0 (0.0)
Pneumonia		1 (1.1)	1 (2.1)
Staphylococcal infection		1 (1.1)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications		1 (1.1)	0 (0.0)
Alcohol poisoning		1 (1.1)	0 (0.0)
Investigations		4 (4.2)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased		3 (3.2)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase increased		2 (2.1)	0 (0.0)
Blood creatinine increased		1 (1.1)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		2 (2.1)	1 (2.1)
Arthralgia		1 (1.1)	0 (0.0)
Polyarthritis		1 (1.1)	0 (0.0)
Scleroderma		0 (0.0)	1 (2.1)
Nervous system disorders		4 (4.2)	1 (2.1)
Neuropathy peripheral		2 (2.1)	1 (2.1)
Peripheral motor neuropathy		1 (1.1)	0 (0.0)
Peripheral sensory neuropathy		1 (1.1)	0 (0.0)
Reproductive system and breast disorders		1 (1.1)	0 (0.0)
Pelvic pain		1 (1.1)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		3 (3.2)	0 (0.0)
Dyspnoea		1 (1.1)	0 (0.0)
Pneumonitis		2 (2.1)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders		1 (1.1)	0 (0.0)
Dermatitis allergic		1 (1.1)	0 (0.0)
a: Database Cutoff Date: 11DEC2019			
b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel			
c: A SOC or specific adverse event appears on this report only if its incidence is > 0% in one or more treatment groups			
d: Number of participants: all-participants-as-treated population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy			
CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class			

Anhang 4-G6.4.3: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – RCT (11. Dezember 2019)

Tabelle 4G-76: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (11. Dezember 2019)

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b	
	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}
Serious AEOSI	95	4 (4.2)	Not reached [-; -]	47	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.165
Severe AEOSI (CTCAE-Grade 3-5)	95	8 (8.4)	Not reached [-; -]	47	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.067

a: Database Cutoff Date: 11DEC2019
 b: Chemotherapy: paclitaxel or nab-paclitaxel
 c: Number of participants: all-participants-as-treated population with PD-L1 CPS ≥10 and pre-assigned to taxane chemotherapy
 d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data
 e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval
 f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)
 AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.a.: not applicable (when estimation not possible); PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1

Schwerwiegende AEOSI

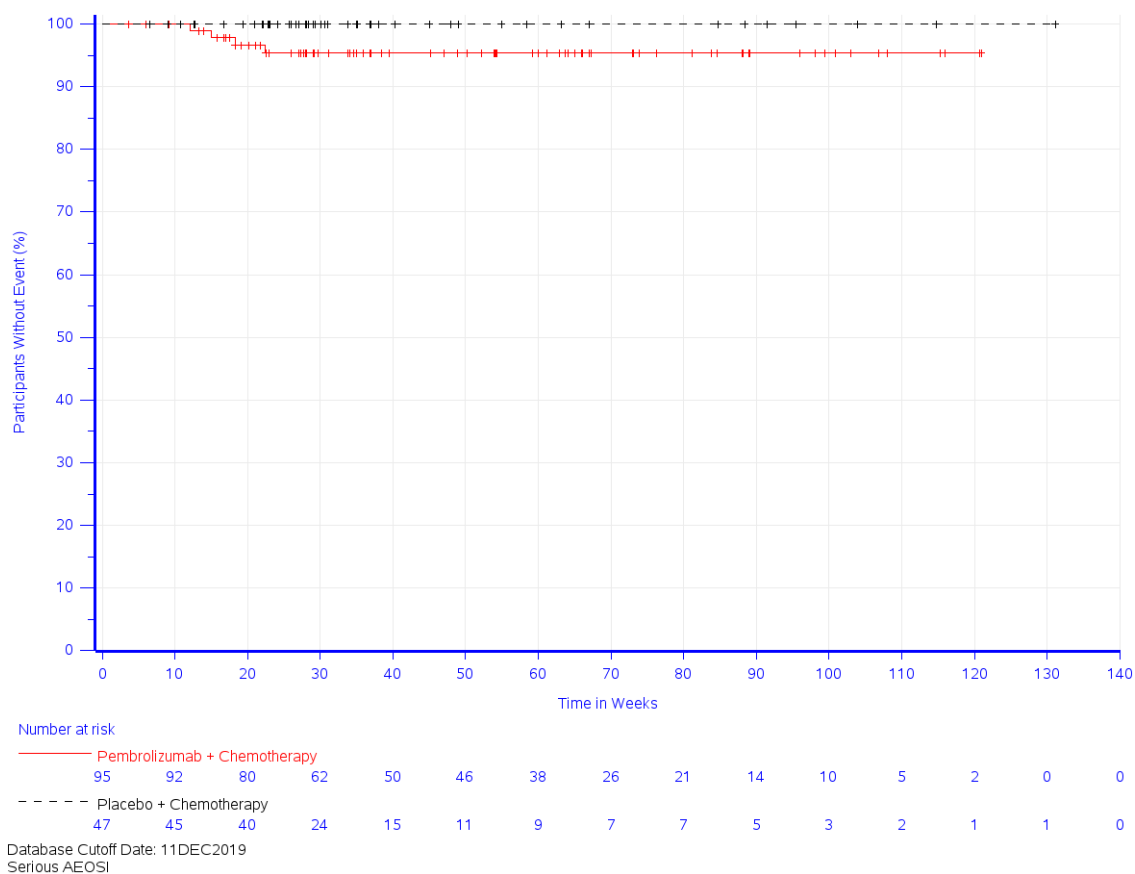


Abbildung 4G-79: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (11. Dezember 2019)

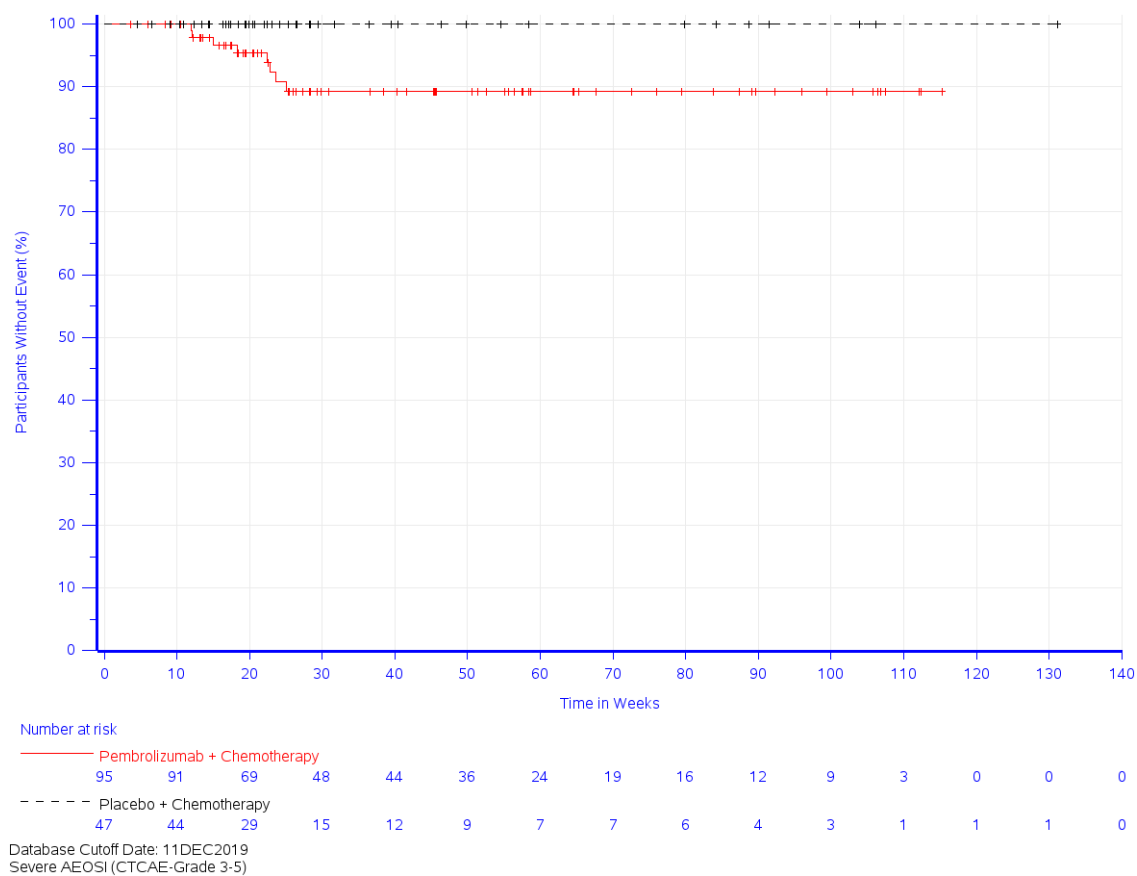
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

Abbildung 4G-80: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) (11. Dezember 2019)

Anhang 4-G7: Ergebnisse für die Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 für den finalen Datenschnitt (15. Juni 2021)

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.1 die Ergebnisse des finalen Datenschnitt (15. Juni 2021) für die Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 dargestellt.

Anhang 4-G7.1: Patientenfluss der Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.2.1 der Patientenfluss der Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 , bezogen auf den auf den finalen Datenschnitt (15. Juni 2021) dargestellt.

Tabelle 4G-77: Patientenfluss aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

	Pembrolizumab + Chemotherapy		Placebo + Chemotherapy	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	220		103	
Status for Trial				
Discontinued	160	(72.7)	84	(81.6)
Death	151	(68.6)	82	(79.6)
Withdrawal By Subject	9	(4.1)	2	(1.9)
Status Not Recorded	60	(27.3)	19	(18.4)
Status for Study Medication				
Started	219		103	
Completed	27	(12.3)	5	(4.9)
Discontinued	189	(86.3)	95	(92.2)
Adverse Event	21	(9.6)	5	(4.9)
Clinical Progression	17	(7.8)	11	(10.7)
Complete Response	3	(1.4)	1	(1.0)
Physician Decision	7	(3.2)	3	(2.9)
Progressive Disease	127	(58.0)	71	(68.9)
Withdrawal By Subject	14	(6.4)	4	(3.9)
Status Not Recorded	3	(1.4)	3	(2.9)
Database Cutoff Date: 15JUN2021				
Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin				
Number of participants: intention-to-treat population with PD-L1 CPS ≥ 10				
Clinical Progression and Progressive Disease are based on Investigator's assessment and may be different from the data used in the primary analysis.				
Progressive Disease refers to disease progression based on RECIST 1.1 and does not include Clinical Progression.				
Study medication discontinuation refers to discontinuation of all study medications.				
Status Not Recorded: Participants without a completed study medication discontinuation form or without a completed study disposition form.				
CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors				

Anhang 4-G7.2: Mortalität – RCT (15. Juni 2021)**Anhang 4-G7.2.1: Gesamtüberleben – RCT (15. Juni 2021)**

Tabelle 4G-78: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b		Placebo + Chemotherapy ^b		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b	
	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}
Overall Survival	220 155 (70.5)	23.0 [19.0; 26.3]	103 84 (81.6)	16.1 [12.6; 18.8]	0.73 [0.55; 0.95]	0.019

a: Database Cutoff Date: 15JUN2021
 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin
 c: Number of participants: intention-to-treat population with PD-L1 CPS ≥ 10
 d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data
 e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by chemotherapy on study (taxane vs gemcitabine/carboplatin) and prior treatment with same class of chemotherapy in the (neo)adjuvant setting (yes vs no)
 f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)
 CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1

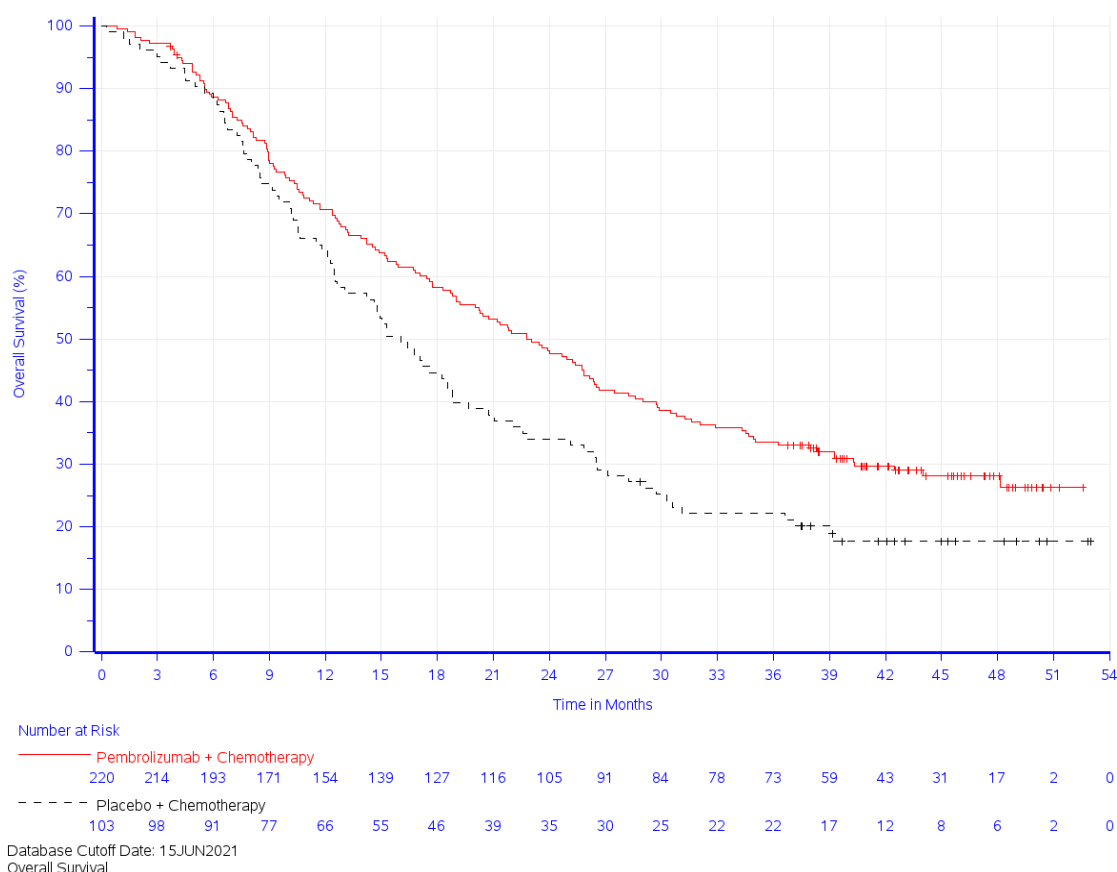


Abbildung 4G-81: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (15 Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Anhang 4-G7.3: Morbidität – RCT (15. Juni 2021)

In der Endpunktkategorie Morbidität werden die patientenrelevanten Endpunkte Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod), Krankheitssymptomatik (Symptomskalen des 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) dargestellt.

Anhang 4-G7.3.1: Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) – RCT (15. Juni 2021)**Hauptanalyse**

Tabelle 4G-79: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b	
	Participants with Event N ^c n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]		Participants with Event N ^c n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]		Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}
Subsequent Oncologic Therapy or Death	220 182 (82.7)	11.1 [9.5; 12.7]		103 93 (90.3)	7.6 [6.2; 8.5]		0.70 [0.54; 0.90]	0.006

a: Database Cutoff Date: 15JUN2021
 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin
 c: Number of participants: intention-to-treat population with PD-L1 CPS $\geq$ 10
 d: From Product Limit (Kaplan-Meier) method for censored data
 e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by chemotherapy on study (taxane vs gemcitabine/carboplatin) and prior treatment with same class of chemotherapy in the (neo)adjuvant setting (yes vs no)
 f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)
 CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1

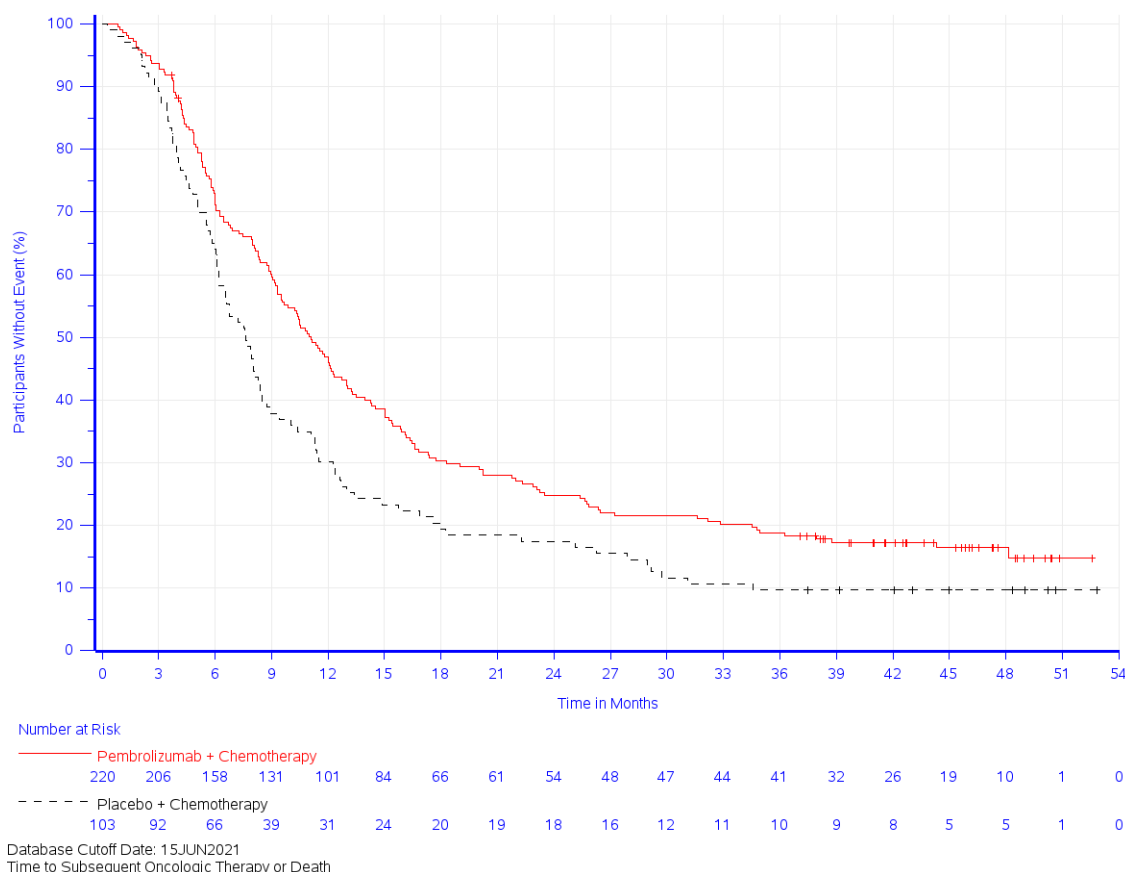


Abbildung 4G-82: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Ergänzende Analyse

Tabelle 4G-80: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b		Placebo + Chemotherapy ^b		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b	
	Participants with Event N ^c n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Participants with Event N ^c n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}
Subsequent Oncologic Therapy	220 133 (60.5)	14.0 [12.0; 16.3]	103 66 (64.1)	9.0 [7.7; 12.7]	0.70 [0.52; 0.94]	0.019

a: Database Cutoff Date: 15JUN2021
b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin
c: Number of participants: intention-to-treat population with PD-L1 CPS ≥ 10
d: From Product Limit (Kaplan-Meier) method for censored data
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by chemotherapy on study (taxane vs gemcitabine/carboplatin) and prior treatment with same class of chemotherapy in the (neo)adjuvant setting (yes vs no)
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1

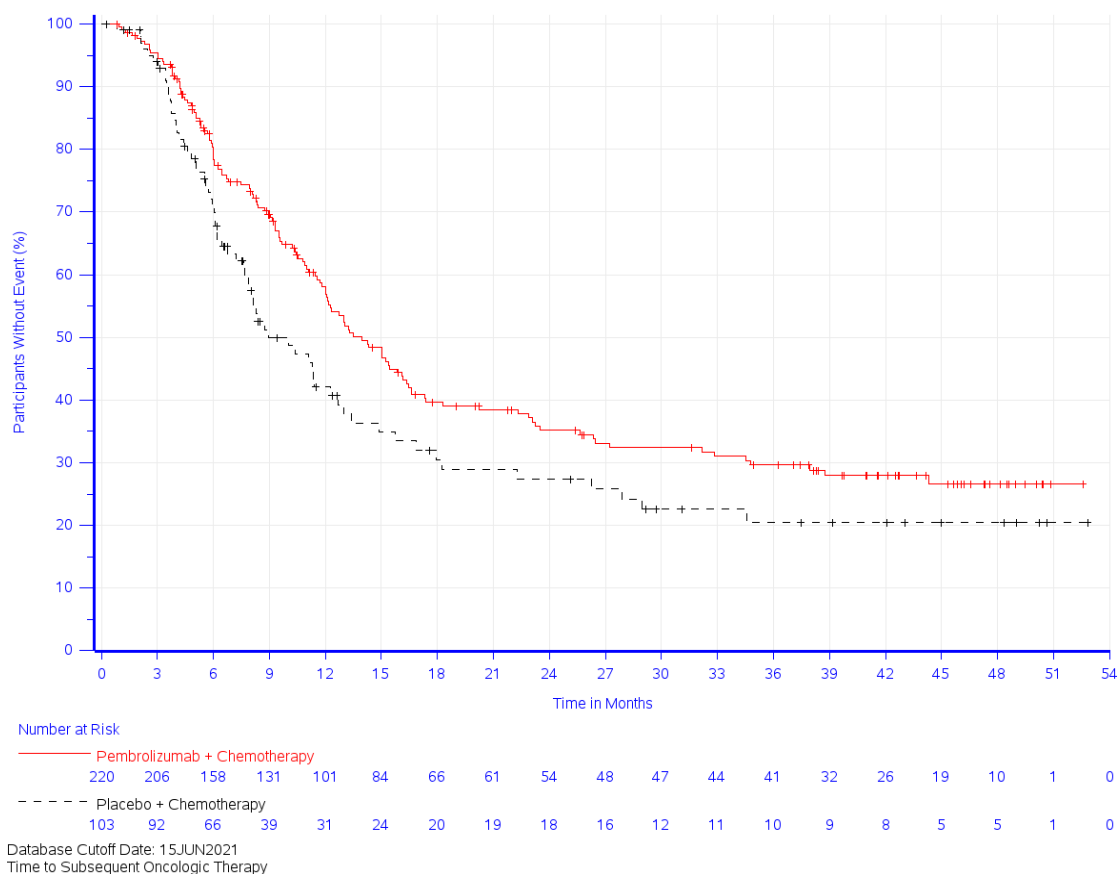


Abbildung 4G-83: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Ergänzende Übersicht der ersten FolgetherapienTabelle 4G-81: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 355 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

First Subsequent Oncologic Therapy	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c =220	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c =103
Status of First Subsequent Oncologic Therapy, n (%)		
Received first subsequent systemic therapy ^d	116 (52.7)	56 (54.4)
Received first subsequent radiation therapy	15 (6.8)	10 (9.7)
Received first subsequent systemic and radiation therapy ^e	2 (0.9)	0 (0.0)
Died without receiving a subsequent therapy	49 (22.3)	27 (26.2)
Did not receive a subsequent therapy	38 (17.3)	10 (9.7)
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: Number of participants: intention-to-treat population with PD-L1 CPS ≥ 10 d: Including second course treatment for participants randomized to pembrolizumab arm e: Participants receiving both systemic and radiation therapy (if any) are only counted in the combined category CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1		

Tabelle 4G-82: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 355 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Study: KEYNOTE 355 ^a		Participants with Event n(%)	
Therapy Class ^c	Therapy Term ^{d, e}	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b (N ^f =220)	Placebo + Chemotherapy ^b (N ^f =103)
Participants whose first subsequent oncologic therapy was systemic		118 (53.6)	56 (54.4)
antineoplastic agents		118 (53.6)	56 (54.4)
capecitabine		40 (18.2)	22 (21.4)
cyclophosphamide		15 (6.8)	14 (13.6)
paclitaxel		16 (7.3)	8 (7.8)
carboplatin		15 (6.8)	7 (6.8)
doxorubicin		12 (5.5)	7 (6.8)
gemcitabine		12 (5.5)	7 (6.8)
eribulin mesylate		11 (5.0)	3 (2.9)
docetaxel		5 (2.3)	5 (4.9)
cisplatin		5 (2.3)	4 (3.9)
vinorelbine tartrate		7 (3.2)	3 (2.9)
fluorouracil		1 (0.5)	5 (4.9)
bevacizumab		4 (1.8)	3 (2.9)
pembrolizumab		2 (0.9)	3 (2.9)
doxorubicin hydrochloride		4 (1.8)	1 (1.0)
epirubicin		3 (1.4)	1 (1.0)
methotrexate		0 (0.0)	2 (1.9)
olaparib		4 (1.8)	0 (0.0)
pembrolizumab (second course)		4 (1.8)	0 (0.0)
avelumab		0 (0.0)	1 (1.0)
epirubicin hydrochloride		0 (0.0)	1 (1.0)
palbociclib		0 (0.0)	1 (1.0)
phosphaplatin (unspecified)		0 (0.0)	1 (1.0)
ixabepilone		2 (0.9)	0 (0.0)
leramlimab		2 (0.9)	0 (0.0)
talazoparib		2 (0.9)	0 (0.0)
bromodomain and extraterminal protein inhibitor (unspecified)		1 (0.5)	0 (0.0)
cediranib		1 (0.5)	0 (0.0)
ceralasertib		1 (0.5)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE 355^a		Participants with Event n(%)	
Therapy Class^c		Pembrolizumab + Chemotherapy^b	Placebo + Chemotherapy^b
Therapy Term^{d, e}		(N^f=220)	(N^f=103)
gimeracil (+) oteracil potassium (+) tegafur		1 (0.5)	0 (0.0)
glembatumumab		1 (0.5)	0 (0.0)
huIgG1 anti-CA6 monoclonal antibody (maytansinoid cytotoxin DM4 conjugate)		1 (0.5)	0 (0.0)
paclitaxel albumin		1 (0.5)	0 (0.0)
spartalizumab		1 (0.5)	0 (0.0)
trastuzumab		1 (0.5)	0 (0.0)
endocrine therapy		0 (0.0)	1 (1.0)
bicalutamide		0 (0.0)	1 (1.0)
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: A specific medication class appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding. A participant with multiple first subsequent systemic therapies within a medication class is counted a single time for that medication class d: Every participant is counted a single time for each applicable systemic therapy e: Including second course treatment for participants randomized to pembrolizumab arm f: Number of participants: intention-to-treat population with PD-L1 CPS ≥ 10 CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1			

Anhang 4-G7.3.2: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – RCT (15. Juni 2021)

Hauptanalyse

Tabelle 4G-83: 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 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b	
	N ^c	Participants with Event ^d n (%)	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event ^d n (%)	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^f	p-Value ^{f,g}
EORTC QLQ-C30 Symptom Scales (10 points)								
Fatigue	217	164 (75.6)	1.4 [1.3; 1.6]	100	64 (64.0)	1.6 [1.4; 3.5]	1.14 [0.85; 1.52]	0.390
Nausea and Vomiting	217	131 (60.4)	3.5 [1.4; 5.5]	100	52 (52.0)	3.5 [1.4; 9.2]	1.07 [0.77; 1.47]	0.693
Pain	217	130 (59.9)	4.2 [3.5; 6.5]	100	57 (57.0)	3.9 [3.5; 7.0]	1.00 [0.73; 1.37]	0.989
Dyspnoea	217	111 (51.2)	5.7 [3.9; 7.4]	100	39 (39.0)	9.0 [6.0; -]	1.27 [0.88; 1.83]	0.205
Insomnia	217	93 (42.9)	9.6 [5.8; 22.1]	100	34 (34.0)	18.4 [6.5; -]	1.22 [0.82; 1.81]	0.316
Appetite Loss	217	119 (54.8)	4.5 [3.5; 9.7]	100	42 (42.0)	7.7 [3.6; -]	1.29 [0.90; 1.83]	0.161
Constipation	217	119 (54.8)	4.4 [3.5; 7.6]	100	43 (43.0)	6.1 [3.7; 18.4]	1.30 [0.92; 1.85]	0.140
Diarrhea	217	102 (47.0)	8.3 [5.6; 12.4]	100	36 (36.0)	12.5 [5.6; -]	1.21 [0.82; 1.78]	0.329
EORTC QLQ-BR23 Symptom Scales (10 points)								
Systemic Therapy Side Effects	217	154 (71.0)	1.4 [1.4; 3.0]	100	67 (67.0)	2.1 [1.4; 3.5]	1.05 [0.79; 1.40]	0.737
Breast Symptoms	217	70 (32.3)	26.5 [12.4; -]	100	30 (30.0)	Not reached [11.3; -]	0.94 [0.61; 1.45]	0.776
Arm Symptoms	217	112 (51.6)	7.1 [5.4; 8.6]	100	50 (50.0)	5.6 [3.6; 9.8]	1.00 [0.71; 1.40]	0.989
Upset by Hair Loss (Imputed) ^h	217	134 (61.8)	1.9 [1.4; 3.7]	100	59 (59.0)	2.1 [1.4; 5.6]	1.07 [0.79; 1.46]	0.662
EQ-5D (7 points)								
VAS	217	138 (63.6)	3.4 [1.5; 3.6]	100	62 (62.0)	3.5 [1.4; 3.7]	1.00 [0.74; 1.35]	0.992
EQ-5D (10 points)								
VAS	217	124 (57.1)	4.0 [3.5; 7.6]	100	59 (59.0)	3.7 [2.8; 7.2]	0.92 [0.67; 1.26]	0.619
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 d: Time to first deterioration is defined as the time from first dose of treatment to first onset of 10 points or more increase from baseline for the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23 symptom scores, and the first onset of 7 (10) points or more decrease from baseline for the EQ-5D VAS score e: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data								

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b		Placebo + Chemotherapy ^b		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b	
	Participants with Event ^d N ^c	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	Participants with Event ^d N ^c	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^f	p-Value ^{e,g}
f: Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by chemotherapy on study (taxane vs gemcitabine/carboplatin) and prior treatment with same class of chemotherapy in the (neo)adjuvant setting (yes vs. no)						
g: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)						
h: For participants who did not lose any hair, the score was imputed as not upset at all by the loss of hair						
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; VAS: Visual Analog Scale						

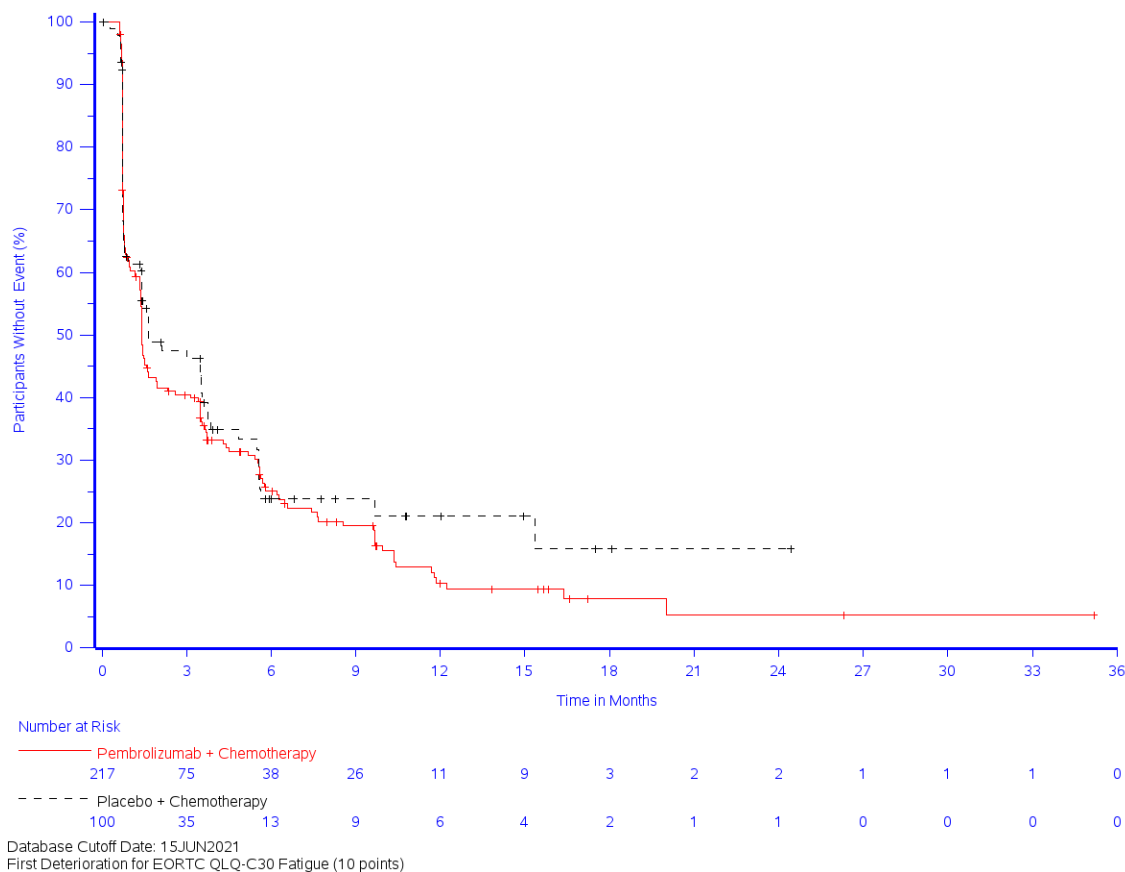
EORTC QLQ-C30*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung*

Abbildung 4G-84: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10

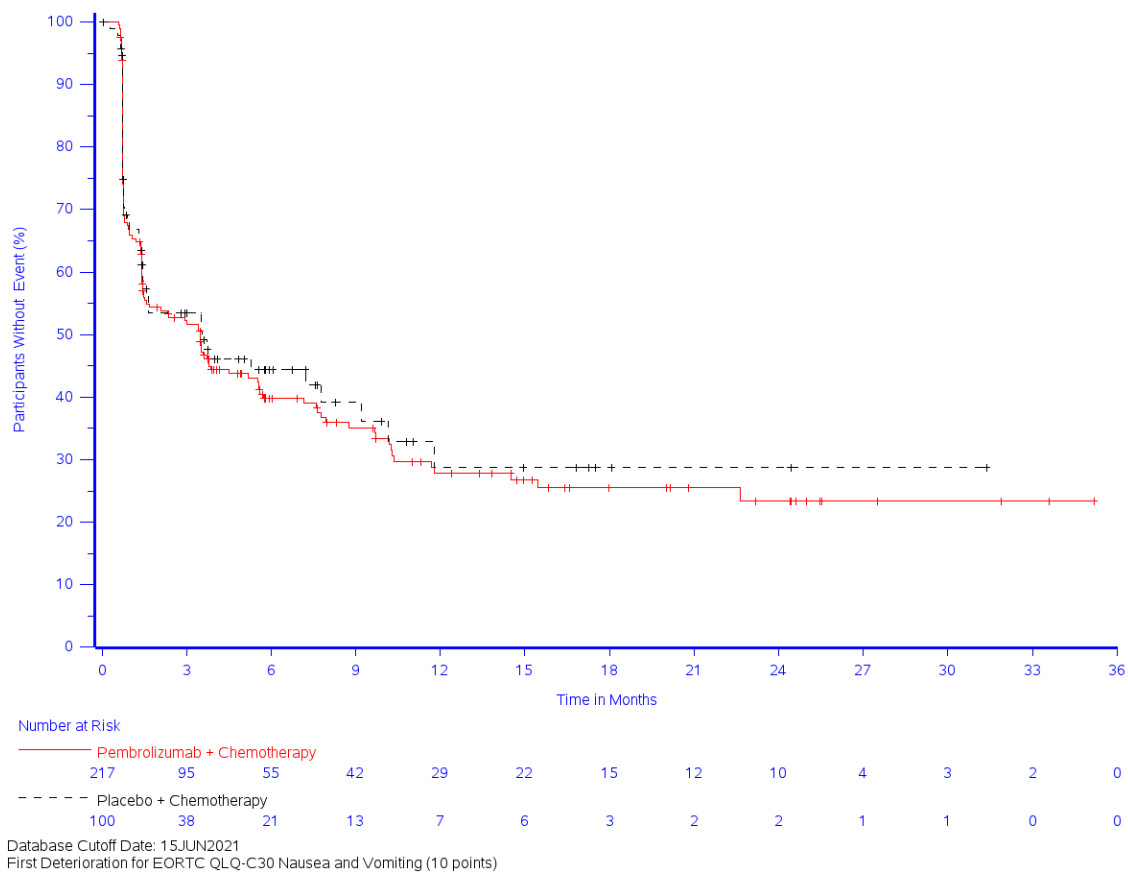
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Abbildung 4G-85: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021)
– Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

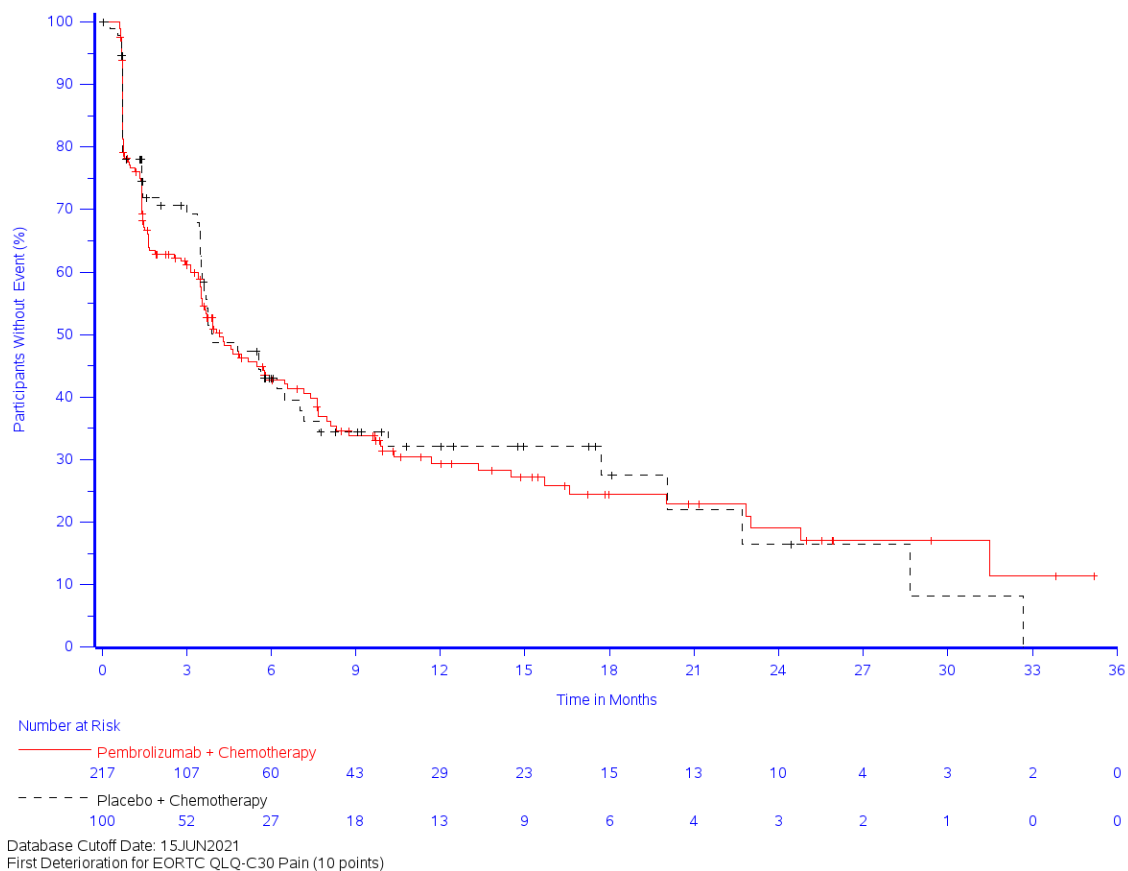
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Abbildung 4G-86: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

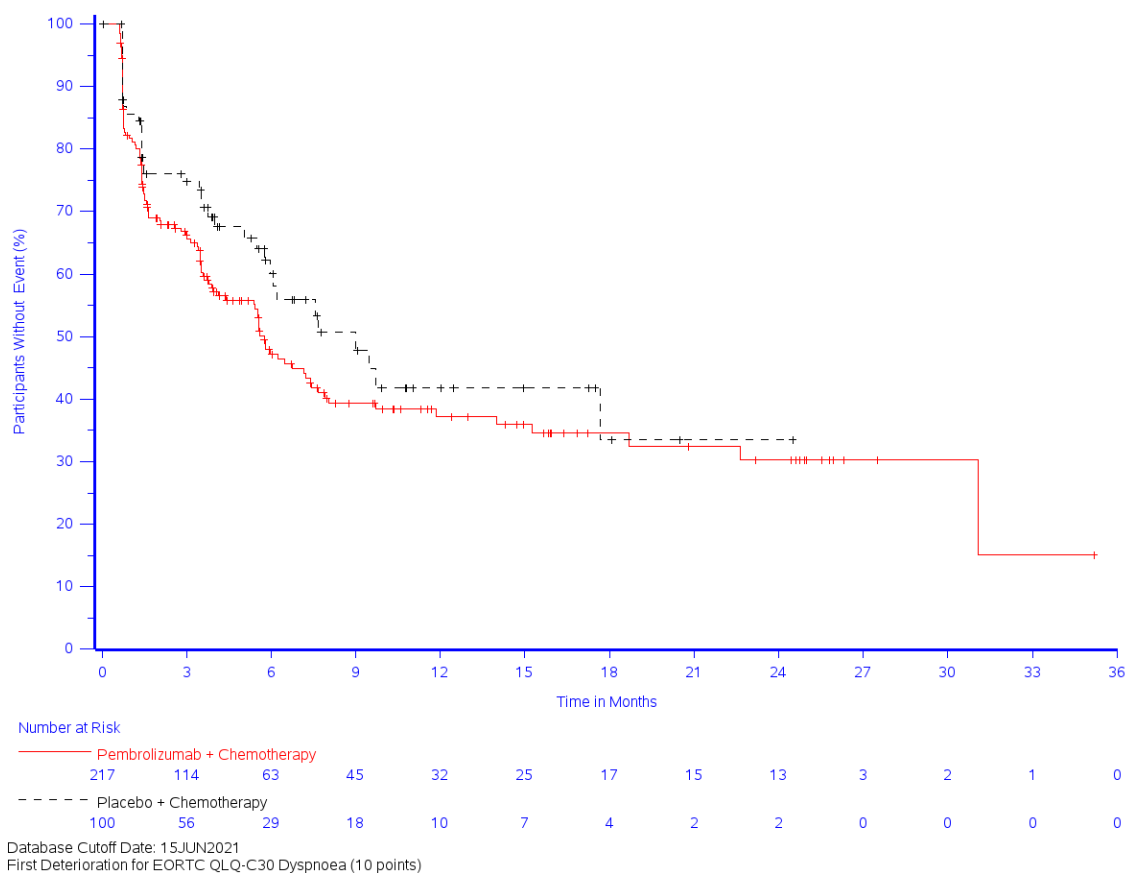
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Dyspnoe

Abbildung 4G-87: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

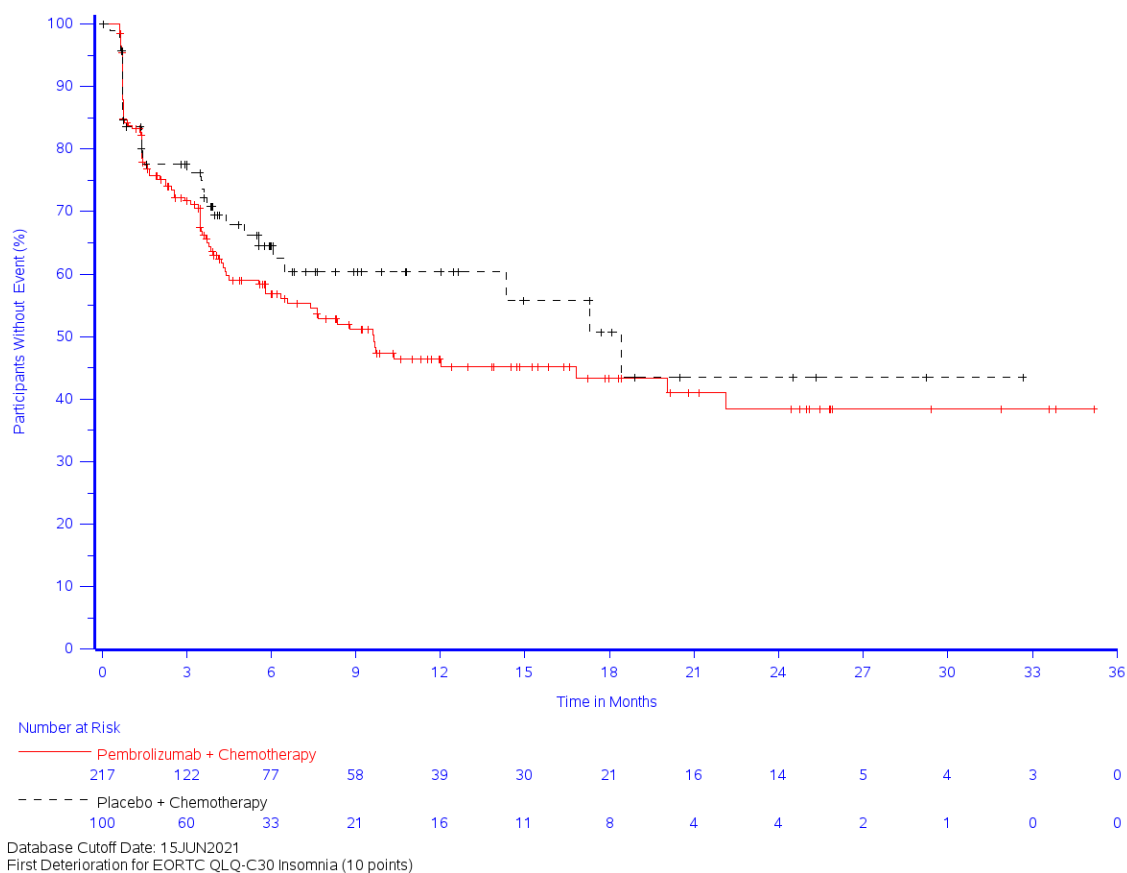
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Abbildung 4G-88: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

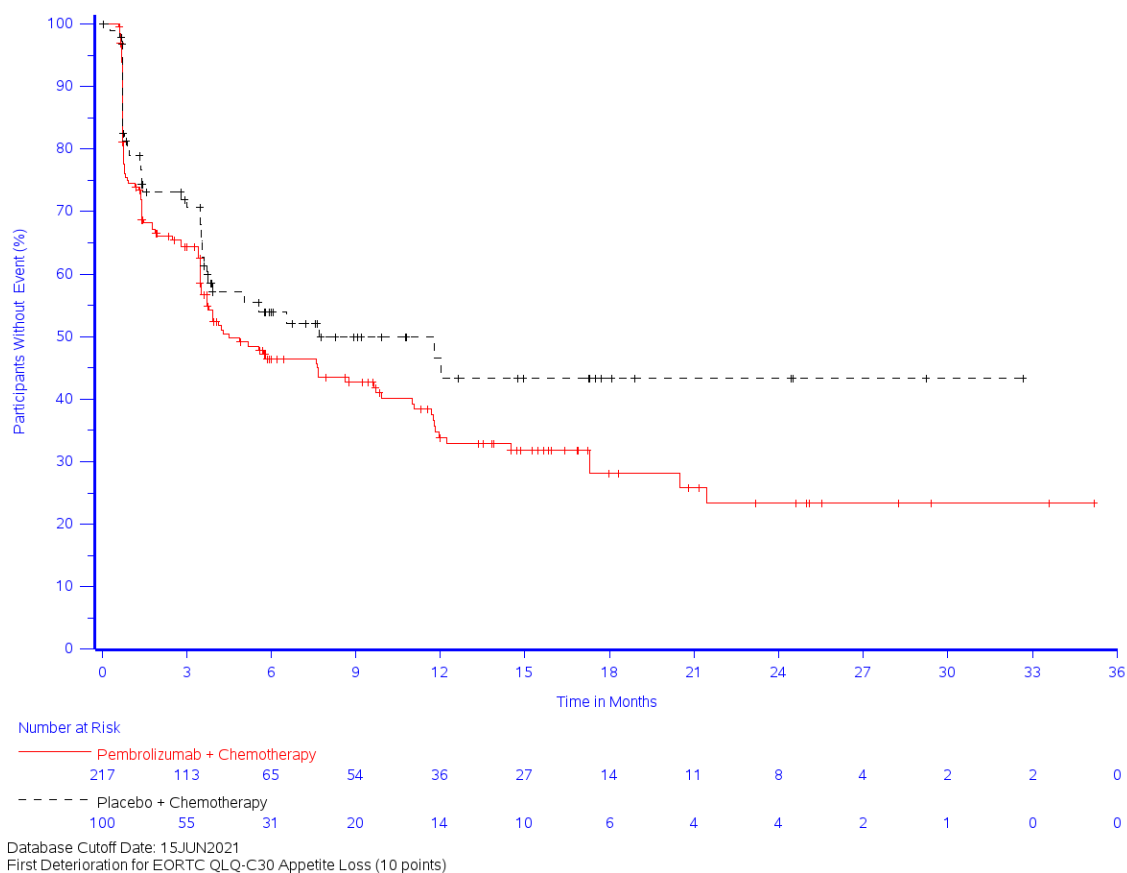
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust

Abbildung 4G-89: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

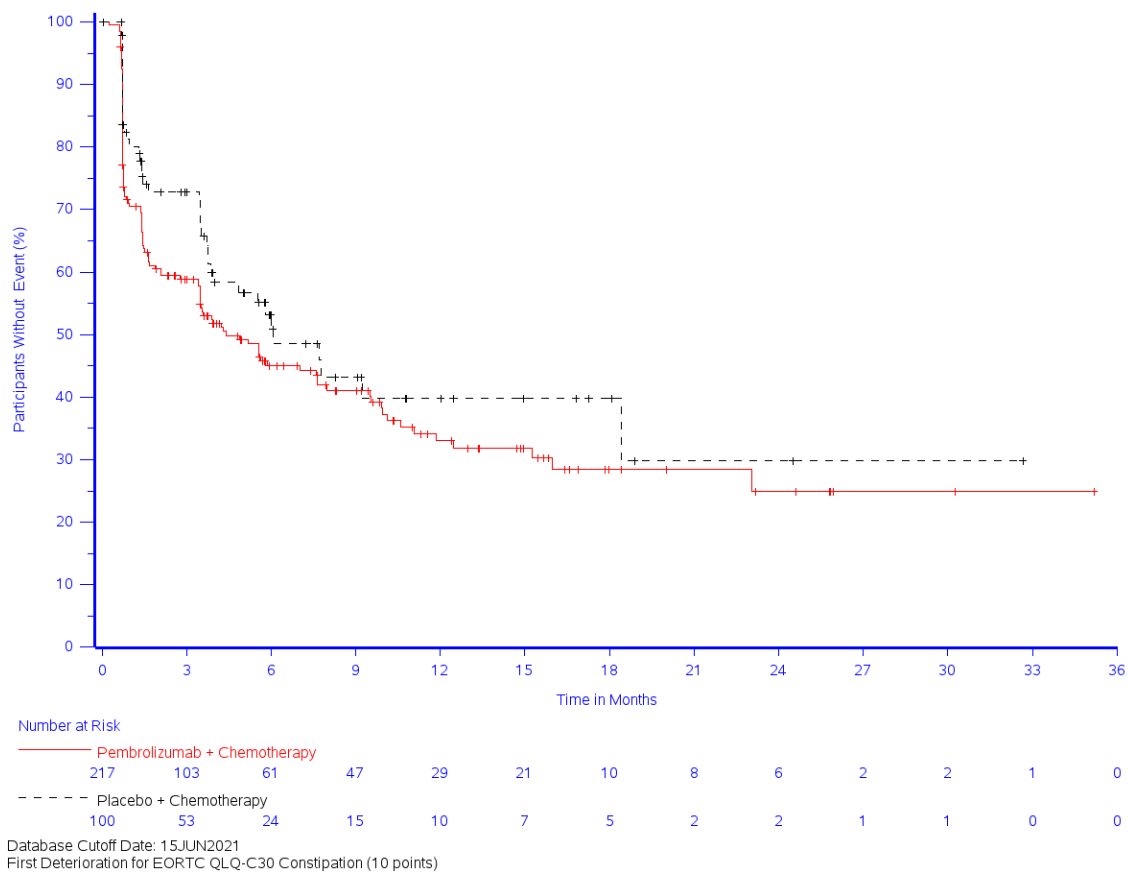
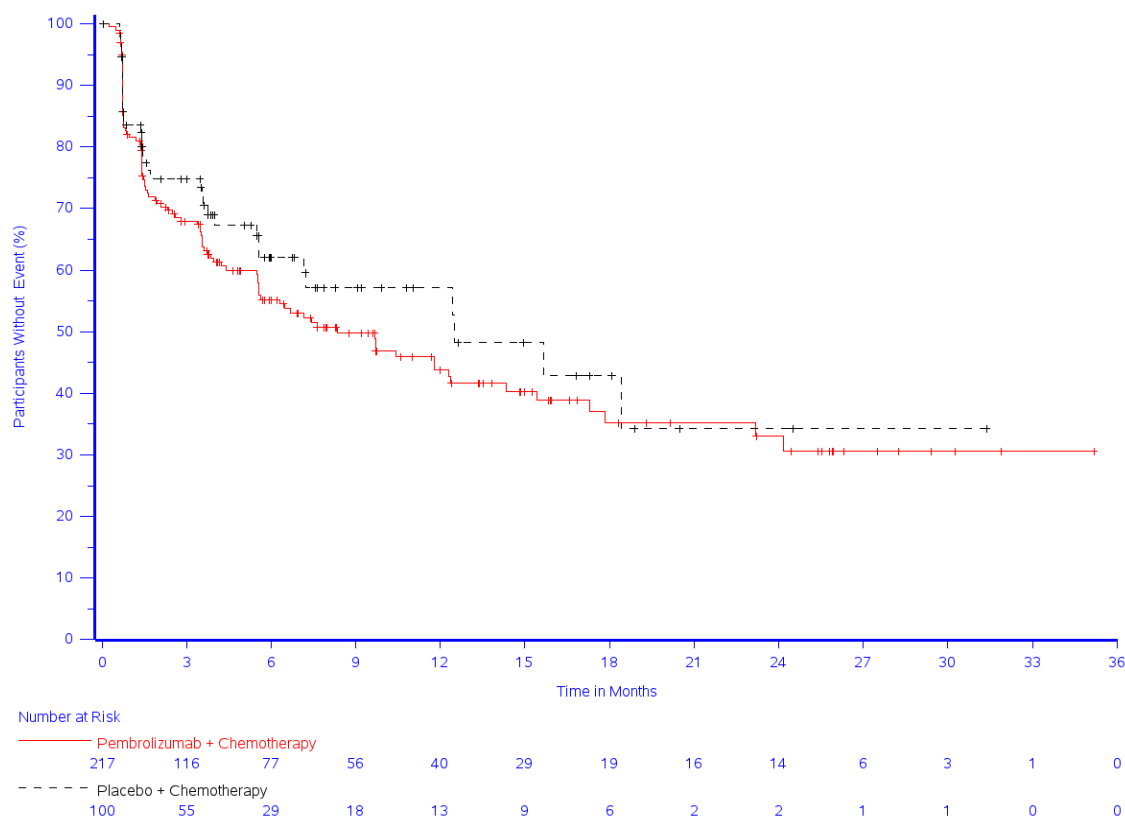
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

Abbildung 4G-90: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhö

Database Cutoff Date: 15JUN2021

First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Diarrhea (10 points)

Abbildung 4G-91: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

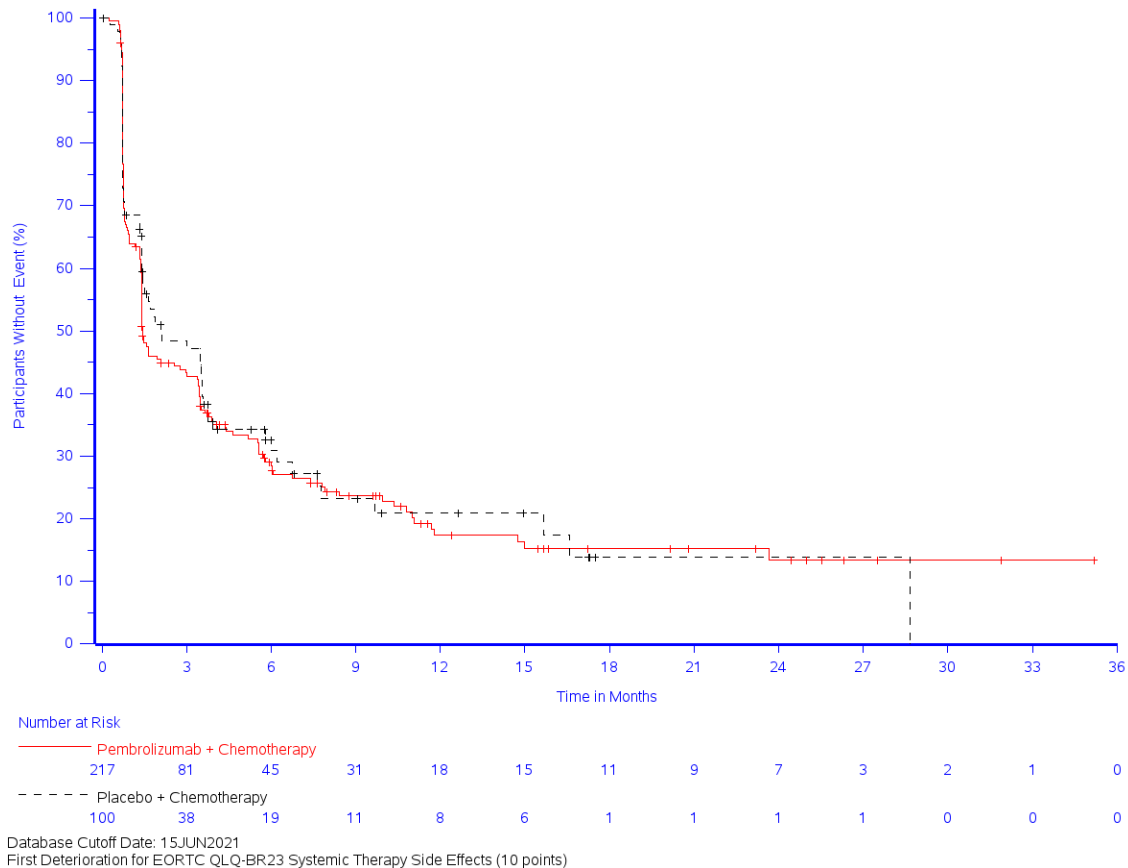
EORTC QLQ-BR23*EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie*

Abbildung 4G-92: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung:
Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie
EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

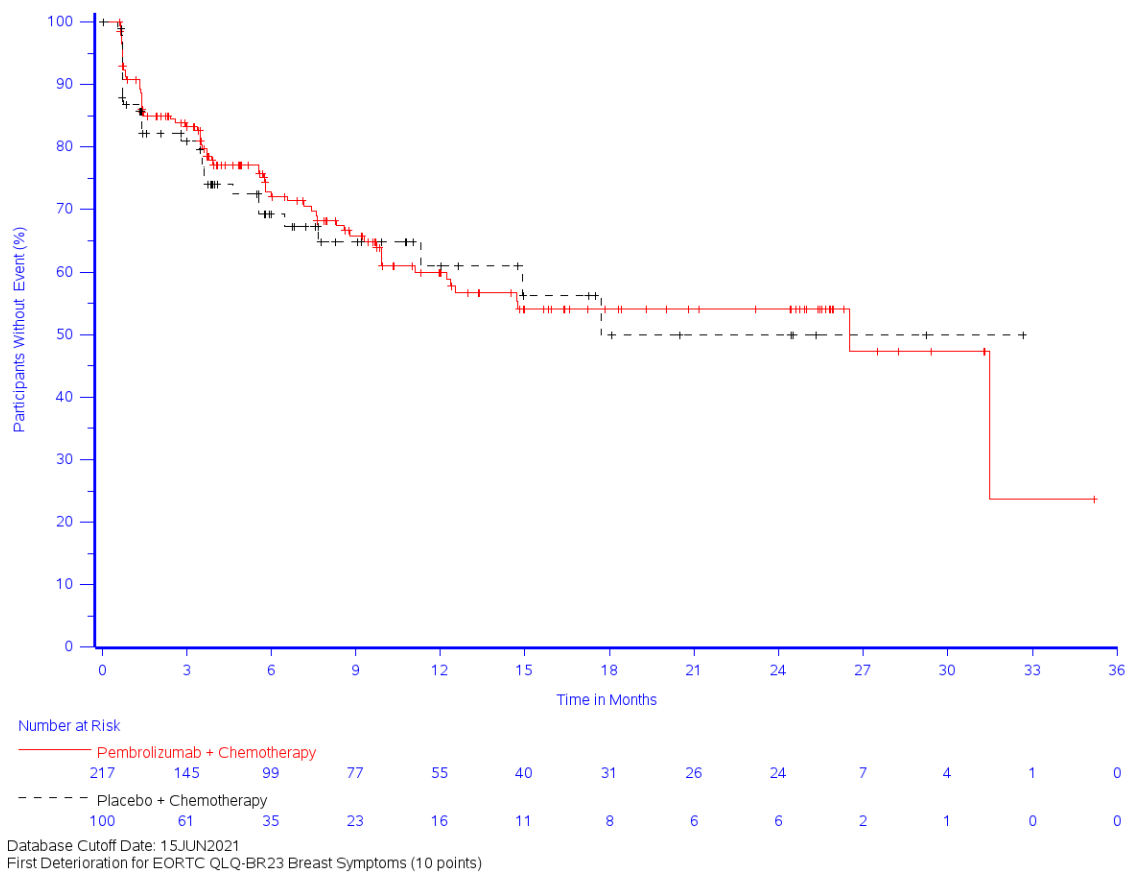
EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Symptome im Brustbereich

Abbildung 4G-93: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

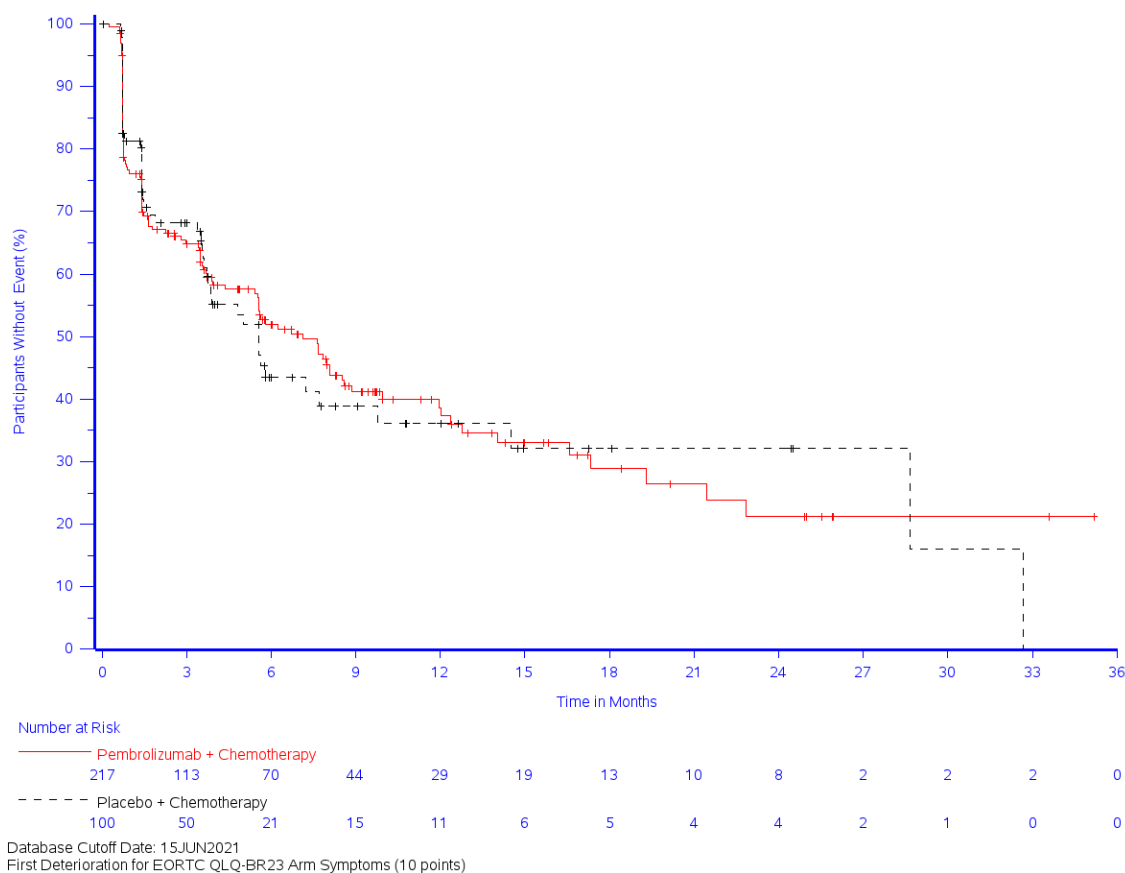
EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Symptome im Armbereich

Abbildung 4G-94: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

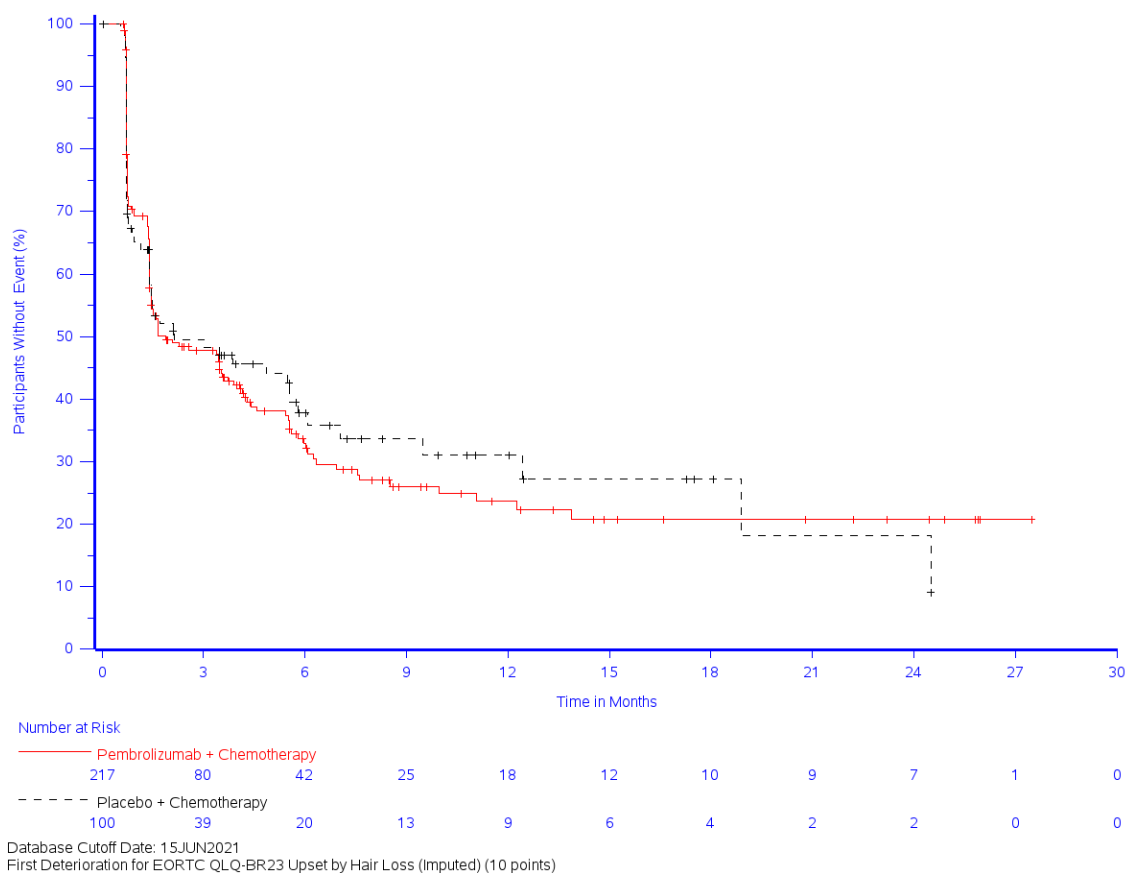
EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Belastung durch Haarausfall

Abbildung 4G-95: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

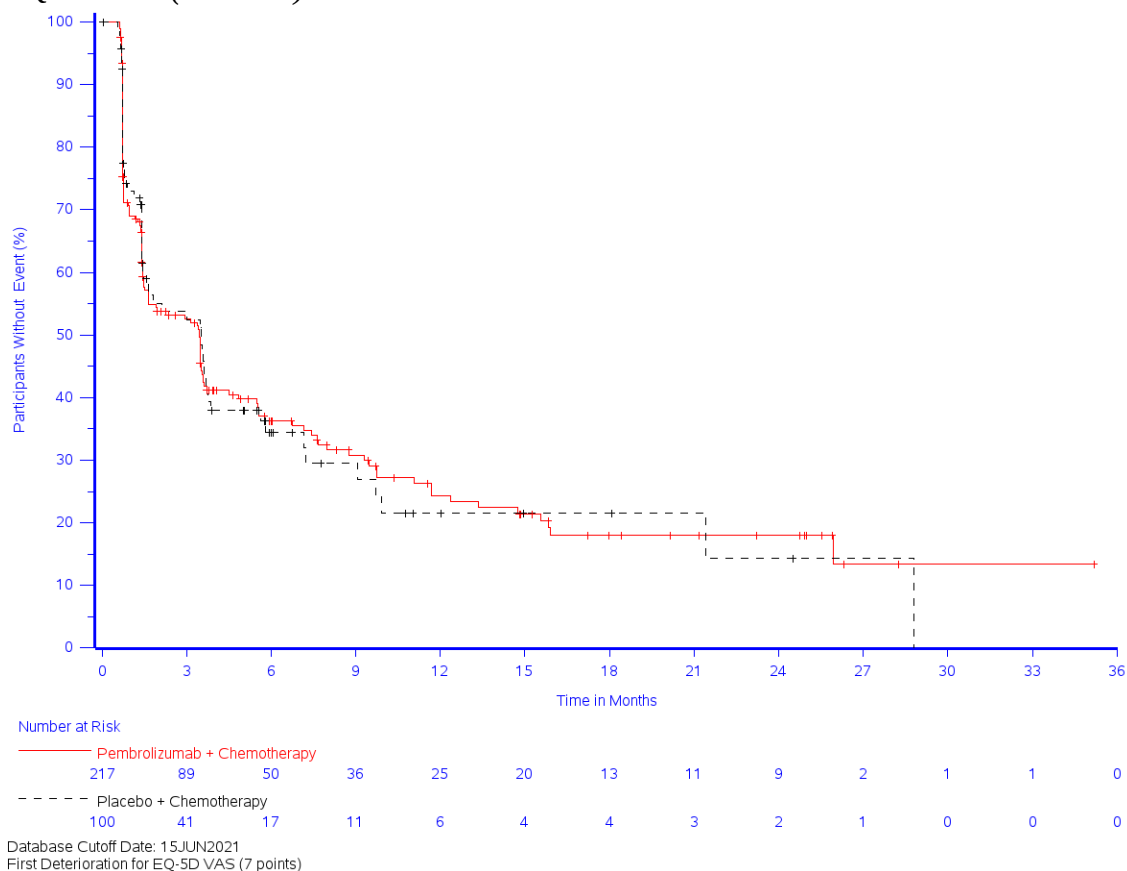
EQ-5D VASEQ-5D VAS (7 Punkte)

Abbildung 4G-96: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (7 Punkte) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

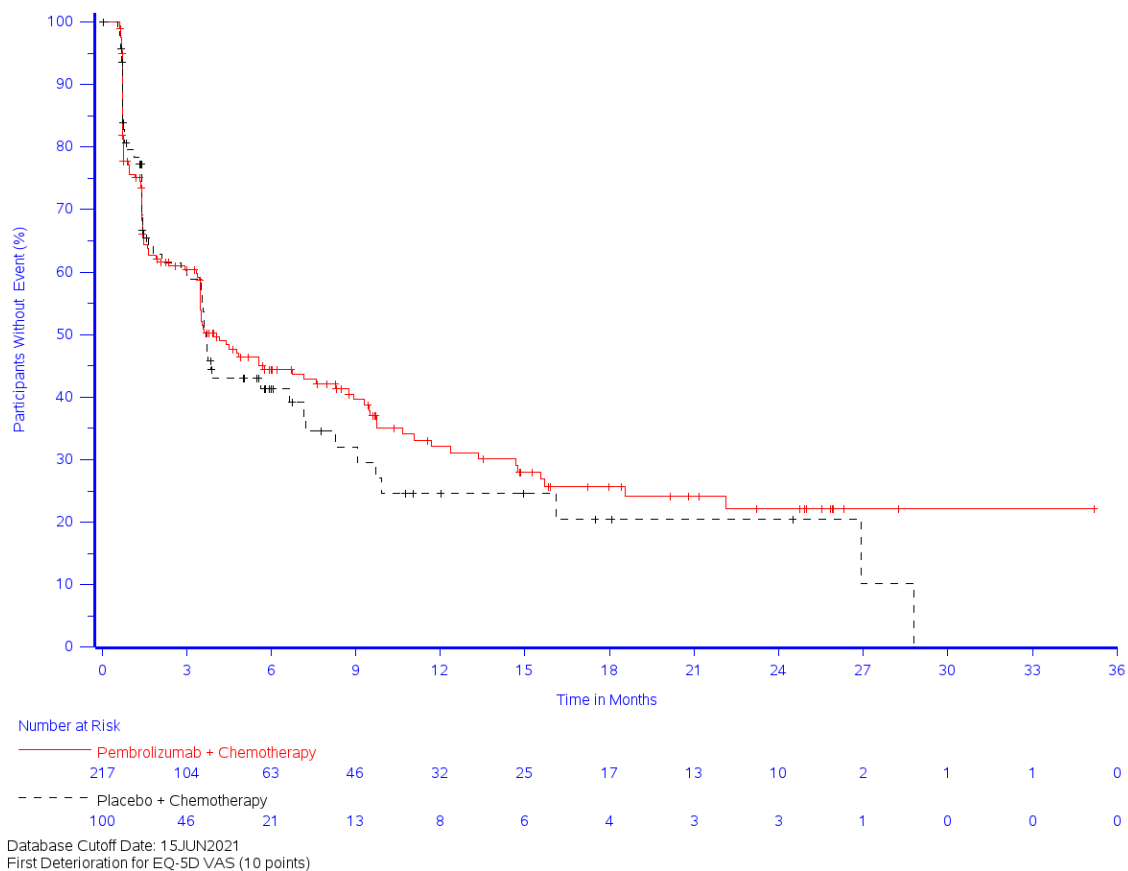
EQ-5D VAS (10 Punkte)

Abbildung 4G-97: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (10 Punkte) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

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

Tabelle 4G-84: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-C30 Fatigue	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Baseline		
N ^d	201	94
Mean (SD)	30.9 (23.6)	32 (26.7)
Median (Q1; Q3)	33.3 (11.1; 44.4)	33.3 (11.1; 44.4)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 3		
N ^d	193	90
Mean (SD)	37.5 (21.5)	35.3 (22.8)

EORTC QLQ-C30 Fatigue	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Median (Q1; Q3)	33.3 (22.2; 44.4)	33.3 (22.2; 44.4)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 6		
N ^d	191	88
Mean (SD)	35.1 (23)	31.7 (24.7)
Median (Q1; Q3)	33.3 (22.2; 44.4)	33.3 (11.1; 44.4)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 15		
N ^d	166	70
Mean (SD)	36 (24.5)	38.1 (26.6)
Median (Q1; Q3)	33.3 (22.2; 44.4)	33.3 (22.2; 55.6)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	125	58
Mean (SD)	34.4 (22.5)	36.6 (27.1)
Median (Q1; Q3)	33.3 (22.2; 44.4)	33.3 (11.1; 66.7)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 33		
N ^d	111	38
Mean (SD)	32.3 (20.9)	27.2 (19.8)
Median (Q1; Q3)	33.3 (22.2; 44.4)	27.8 (11.1; 33.3)
Min; Max	0; 88.9	0; 66.7
Week 42		
N ^d	90	28
Mean (SD)	35.3 (24.2)	23 (20.3)
Median (Q1; Q3)	33.3 (22.2; 44.4)	22.2 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 51		
N ^d	77	24
Mean (SD)	34.9 (22.1)	28.2 (25.8)
Median (Q1; Q3)	33.3 (22.2; 44.4)	27.8 (0; 55.6)
Min; Max	0; 100	0; 77.8
Week 63		
N ^d	65	16
Mean (SD)	30.4 (21.8)	31.9 (25.9)
Median (Q1; Q3)	33.3 (11.1; 33.3)	33.3 (16.7; 44.4)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 75		
N ^d	48	17
Mean (SD)	32.9 (22.2)	35.3 (32.5)
Median (Q1; Q3)	33.3 (22.2; 44.4)	22.2 (11.1; 66.7)
Min; Max	0; 88.9	0; 88.9
Week 87		
N ^d	31	11
Mean (SD)	31.9 (19.4)	29.3 (22.9)
Median (Q1; Q3)	33.3 (22.2; 44.4)	33.3 (0; 44.4)

EORTC QLQ-C30 Fatigue	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 88.9	0; 66.7
Week 99		
N ^d	33	7
Mean (SD)	27.6 (17.2)	33.3 (28.7)
Median (Q1; Q3)	33.3 (11.1; 33.3)	33.3 (11.1; 44.4)
Min; Max	0; 77.8	0; 88.9
Week 111		
N ^d	31	9
Mean (SD)	28 (21.3)	33.3 (22.2)
Median (Q1; Q3)	33.3 (11.1; 33.3)	33.3 (33.3; 44.4)
Min; Max	0; 88.9	0; 66.7
Week 123		
N ^d	10	3
Mean (SD)	20 (18.7)	44.4 (11.1)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	44.4 (33.3; 55.6)
Min; Max	0; 55.6	33.3; 55.6
Week 135		
N ^d	6	3
Mean (SD)	31.5 (27.6)	37 (17)
Median (Q1; Q3)	27.8 (11.1; 44.4)	33.3 (22.2; 55.6)
Min; Max	0; 77.8	22.2; 55.6
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

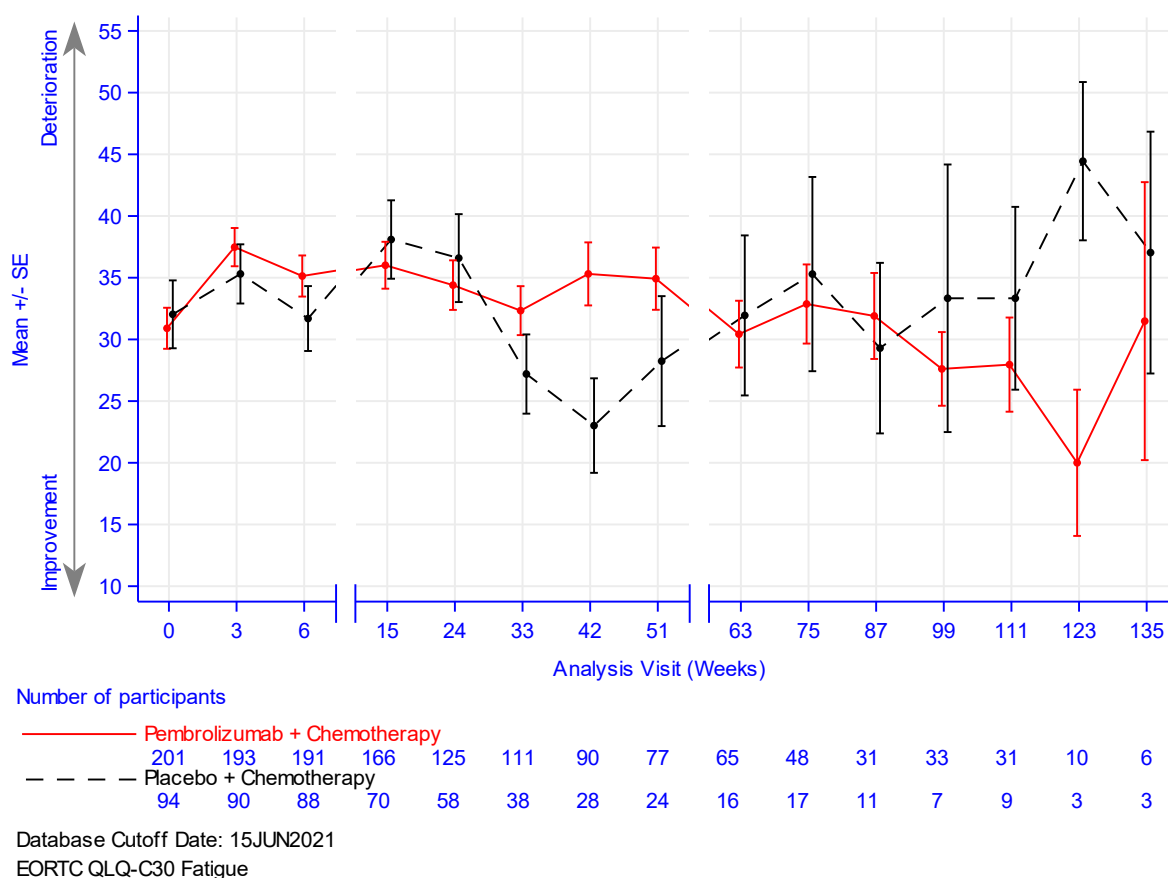


Abbildung 4G-98: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 4G-85: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Baseline		
N ^d	201	94
Mean (SD)	5.3 (13.4)	5.9 (13.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 83.3
Week 3		
N ^d	193	90
Mean (SD)	11.3 (16.5)	11.7 (16.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16.7)	0 (0; 16.7)

EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 6		
N ^d	191	88
Mean (SD)	10.6 (16.5)	11.2 (17.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16.7)	0 (0; 16.7)
Min; Max	0; 100	0; 83.3
Week 15		
N ^d	166	70
Mean (SD)	9.2 (15.8)	10.7 (17.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16.7)	0 (0; 16.7)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	125	58
Mean (SD)	9.6 (16)	10.3 (19.7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16.7)	0 (0; 16.7)
Min; Max	0; 83.3	0; 100
Week 33		
N ^d	111	38
Mean (SD)	7.4 (11.8)	5.3 (9.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16.7)	0 (0; 16.7)
Min; Max	0; 50	0; 33.3
Week 42		
N ^d	90	28
Mean (SD)	9.3 (15.4)	6.5 (9.4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16.7)	0 (0; 16.7)
Min; Max	0; 83.3	0; 33.3
Week 51		
N ^d	77	24
Mean (SD)	9.1 (15.7)	5.6 (9.4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16.7)	0 (0; 16.7)
Min; Max	0; 66.7	0; 33.3
Week 63		
N ^d	65	16
Mean (SD)	8.7 (17.9)	8.3 (8.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16.7)	8.3 (0; 16.7)
Min; Max	0; 83.3	0; 16.7
Week 75		
N ^d	48	17
Mean (SD)	6.6 (12.7)	6.9 (8.5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 8.3)	0 (0; 16.7)
Min; Max	0; 50	0; 16.7
Week 87		
N ^d	31	11
Mean (SD)	5.4 (13.9)	6.1 (11.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16.7)

EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 66.7	0; 33.3
Week 99		
N ^d	33	7
Mean (SD)	8.6 (19.1)	7.1 (8.9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16.7)	0 (0; 16.7)
Min; Max	0; 100	0; 16.7
Week 111		
N ^d	31	9
Mean (SD)	3.2 (6.7)	5.6 (8.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16.7)
Min; Max	0; 16.7	0; 16.7
Week 123		
N ^d	10	3
Mean (SD)	1.7 (5.3)	11.1 (19.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 16.7	0; 33.3
Week 135		
N ^d	6	3
Mean (SD)	0 (0)	11.1 (9.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	16.7 (0; 16.7)
Min; Max	0; 0	0; 16.7
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

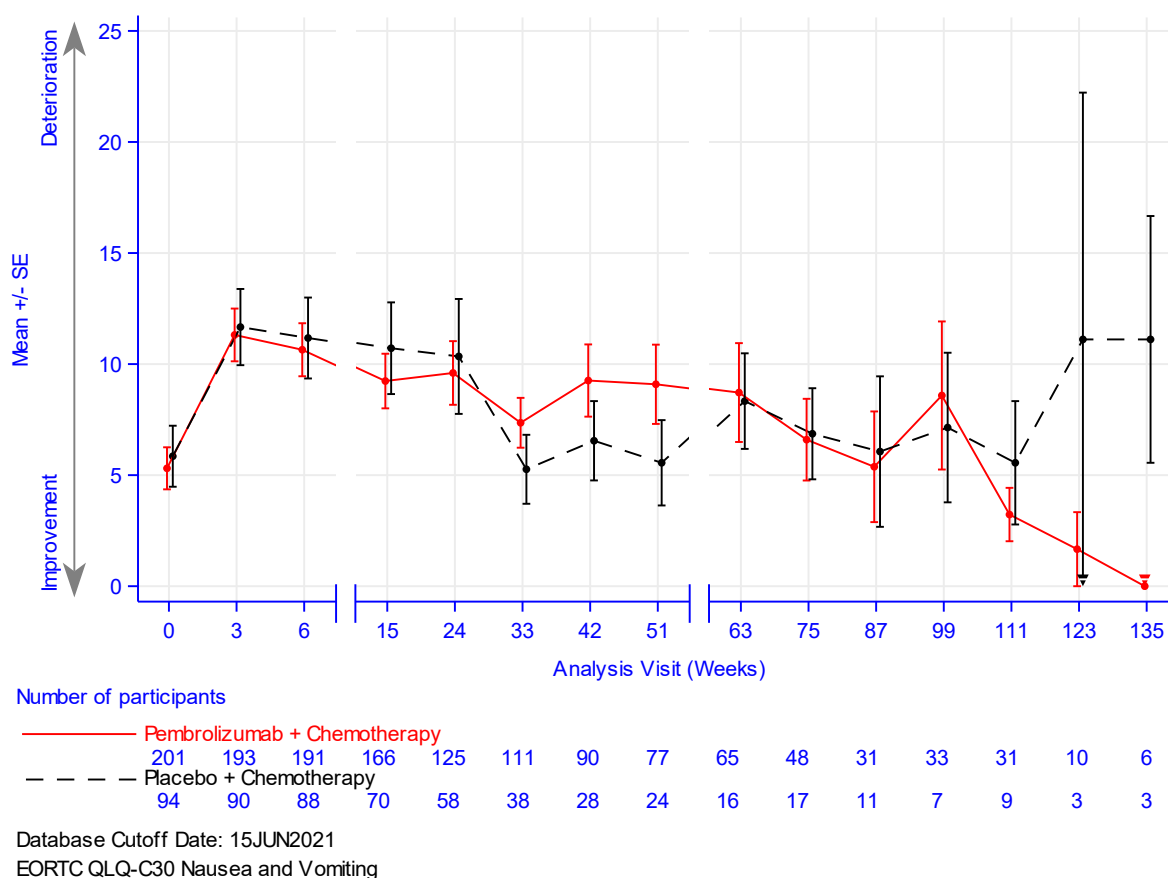


Abbildung 4G-99: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4G-86: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-C30 Pain	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Baseline		
N ^d	201	94
Mean (SD)	29.4 (26.2)	31.4 (27.1)
Median (Q1; Q3)	33.3 (16.7; 33.3)	33.3 (16.7; 50)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 3		
N ^d	193	90
Mean (SD)	25.4 (24.9)	26.5 (22.6)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	16.7 (16.7; 33.3)

EORTC QLQ-C30 Pain	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 6		
N ^d	191	88
Mean (SD)	23.8 (24.9)	20.3 (20.8)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 15		
N ^d	166	70
Mean (SD)	26 (27.9)	30.7 (29.3)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	33.3 (0; 50)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	125	58
Mean (SD)	22.3 (25.1)	28.7 (25.9)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	16.7 (0; 50)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 33		
N ^d	111	38
Mean (SD)	24.5 (22)	24.1 (18.9)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	25 (16.7; 33.3)
Min; Max	0; 83.3	0; 66.7
Week 42		
N ^d	90	28
Mean (SD)	24.4 (25.5)	14.9 (18.3)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	8.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 51		
N ^d	77	24
Mean (SD)	23.6 (23.3)	19.4 (22.9)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	8.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 63		
N ^d	65	16
Mean (SD)	22.1 (24.3)	18.8 (16)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 50
Week 75		
N ^d	48	17
Mean (SD)	26.4 (27.9)	26.5 (28.9)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 87		
N ^d	31	11
Mean (SD)	23.1 (25)	18.2 (22.9)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)

EORTC QLQ-C30 Pain	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 99		
N ^d	33	7
Mean (SD)	23.7 (27.6)	21.4 (23)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	16.7 (0; 50)
Min; Max	0; 100	0; 50
Week 111		
N ^d	31	9
Mean (SD)	16.7 (23.2)	18.5 (19.4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 83.3	0; 50
Week 123		
N ^d	10	3
Mean (SD)	21.7 (29.4)	27.8 (9.6)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 16.7)	33.3 (16.7; 33.3)
Min; Max	0; 100	16.7; 33.3
Week 135		
N ^d	6	3
Mean (SD)	19.4 (26.7)	16.7 (16.7)
Median (Q1; Q3)	8.3 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 33.3
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

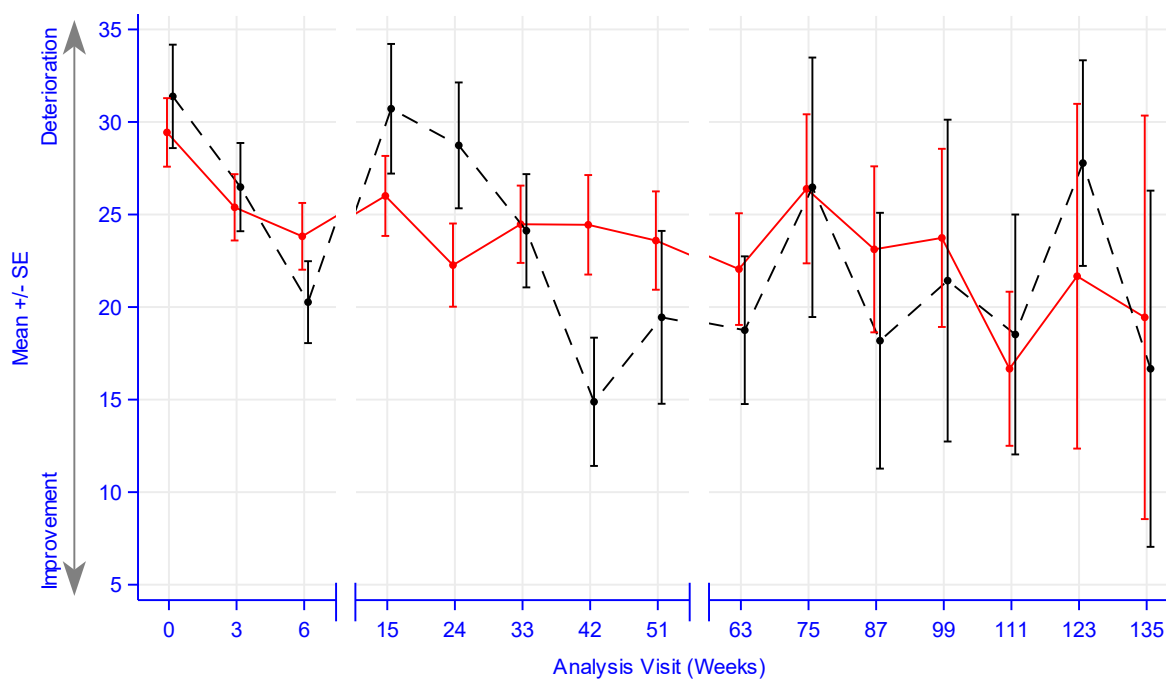
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Abbildung 4G-100: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Dyspnoe

Tabelle 4G-87: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-C30 Dyspnoea	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Baseline		
N ^d	201	94
Mean (SD)	16.4 (25.4)	19.9 (26.5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 3		
N ^d	193	90

EORTC QLQ-C30 Dyspnoea	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Mean (SD)	16.9 (23.6)	20.7 (24.8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 6		
N ^d	191	88
Mean (SD)	19 (24.3)	20.5 (23.9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 15		
N ^d	166	70
Mean (SD)	19.3 (24.4)	20.5 (26.8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	125	58
Mean (SD)	20.8 (21)	19 (26.6)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 100
Week 33		
N ^d	111	38
Mean (SD)	18.3 (21.9)	16.7 (22.9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7
Week 42		
N ^d	90	28
Mean (SD)	17 (23)	16.7 (21.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 51		
N ^d	77	24
Mean (SD)	17.3 (20.7)	13.9 (21.8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7
Week 63		
N ^d	65	16
Mean (SD)	15.4 (19.6)	16.7 (17.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 33.3
Week 75		
N ^d	48	17
Mean (SD)	15.3 (19.4)	17.6 (26.7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 100
Week 87		
N ^d	31	11
Mean (SD)	12.9 (20.5)	12.1 (22.5)

EORTC QLQ-C30 Dyspnoea	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7
Week 99		
N ^d	33	7
Mean (SD)	12.1 (16.3)	14.3 (26.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 33.3	0; 66.7
Week 111		
N ^d	31	9
Mean (SD)	11.8 (18.4)	14.8 (17.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 33.3
Week 123		
N ^d	10	3
Mean (SD)	6.7 (14.1)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 33.3	0; 0
Week 135		
N ^d	6	3
Mean (SD)	11.1 (17.2)	33.3 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	33.3 (33.3; 33.3)
Min; Max	0; 33.3	33.3; 33.3
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

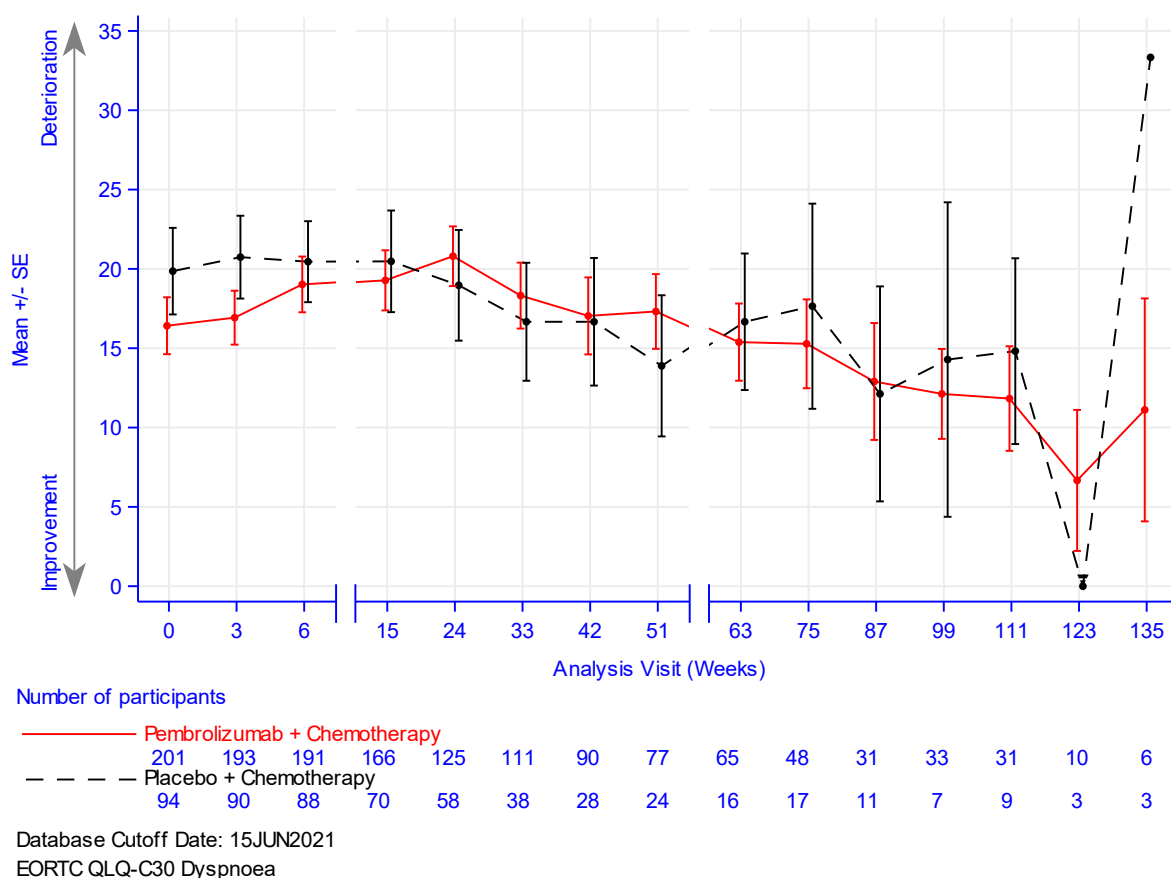


Abbildung 4G-101: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Tabelle 4G-88: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-C30 Insomnia	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Baseline		
N ^d	201	94
Mean (SD)	32.2 (28.9)	31.9 (31.3)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	33.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 3		
N ^d	193	90
Mean (SD)	25.6 (26.2)	25.9 (28.2)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	33.3 (0; 33.3)

EORTC QLQ-C30 Insomnia	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 6		
N ^d	191	88
Mean (SD)	26.4 (27.1)	25 (26.9)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	33.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 15		
N ^d	166	70
Mean (SD)	29.3 (29.3)	29.5 (30.3)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	33.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	125	58
Mean (SD)	26.9 (27.7)	29.9 (29.1)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	33.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 33		
N ^d	111	38
Mean (SD)	24.3 (26.2)	23.7 (23.1)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	33.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 42		
N ^d	90	28
Mean (SD)	27.4 (26.7)	17.9 (23.1)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 51		
N ^d	77	24
Mean (SD)	25.1 (26)	19.4 (21.8)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 63		
N ^d	65	16
Mean (SD)	23.1 (27)	16.7 (21.1)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 75		
N ^d	48	17
Mean (SD)	22.9 (24)	27.5 (29.4)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	33.3 (0; 66.7)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 87		
N ^d	31	11
Mean (SD)	21.5 (23.6)	15.2 (22.9)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)

EORTC QLQ-C30 Insomnia	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 99		
N ^d	33	7
Mean (SD)	30.3 (24.1)	33.3 (38.5)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	33.3 (0; 66.7)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 111		
N ^d	31	9
Mean (SD)	19.4 (25.5)	22.2 (33.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 123		
N ^d	10	3
Mean (SD)	26.7 (21.1)	22.2 (19.2)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	33.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 33.3
Week 135		
N ^d	6	3
Mean (SD)	50 (35)	22.2 (19.2)
Median (Q1; Q3)	50 (33.3; 66.7)	33.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 33.3
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

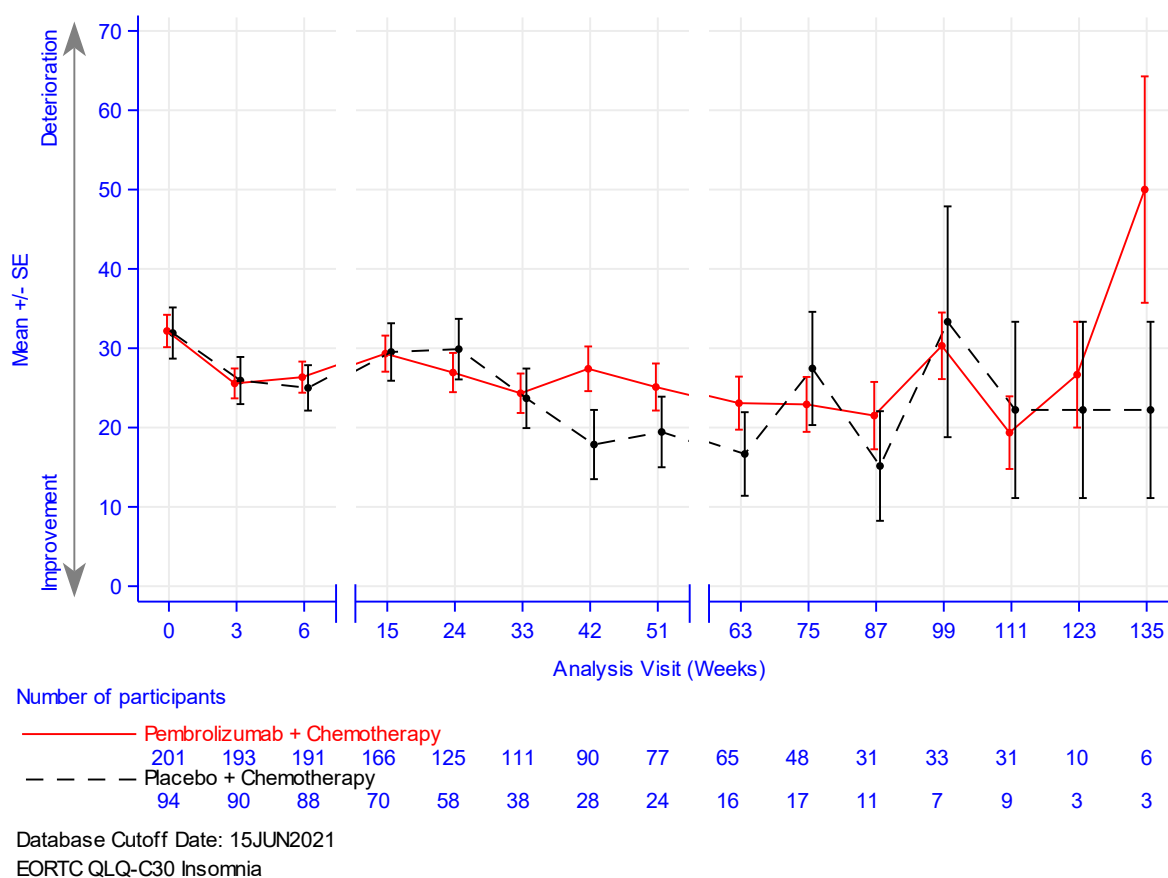


Abbildung 4G-102: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust

Tabelle 4G-89: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-C30 Appetite Loss	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Baseline		
N ^d	201	94
Mean (SD)	17.2 (26.5)	18.1 (25.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 3		
N ^d	193	90
Mean (SD)	21.6 (27.9)	20.7 (25.8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)

EORTC QLQ-C30 Appetite Loss	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 6		
N ^d	191	88
Mean (SD)	18.5 (26.2)	17 (25.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 15		
N ^d	166	70
Mean (SD)	20.7 (27.4)	21.4 (29)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	125	58
Mean (SD)	16.3 (25.6)	17.8 (25.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 33		
N ^d	111	38
Mean (SD)	16.8 (25.4)	12.3 (16.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 33.3
Week 42		
N ^d	90	28
Mean (SD)	17.8 (28.4)	4.8 (11.9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 33.3
Week 51		
N ^d	77	24
Mean (SD)	19.5 (26.1)	12.5 (19.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 63		
N ^d	65	16
Mean (SD)	16.4 (26.4)	14.6 (21)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 75		
N ^d	48	17
Mean (SD)	13.2 (25.5)	19.6 (26.5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 87		
N ^d	31	11
Mean (SD)	11.8 (23.6)	6.1 (13.5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 0)

EORTC QLQ-C30 Appetite Loss	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 100	0; 33.3
Week 99		
N ^d	33	7
Mean (SD)	11.1 (21.5)	9.5 (16.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 33.3
Week 111		
N ^d	31	9
Mean (SD)	5.4 (12.5)	14.8 (17.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 33.3	0; 33.3
Week 123		
N ^d	10	3
Mean (SD)	10 (22.5)	22.2 (19.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 33.3
Week 135		
N ^d	6	3
Mean (SD)	0 (0)	33.3 (33.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33.3 (0; 66.7)
Min; Max	0; 0	0; 66.7
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

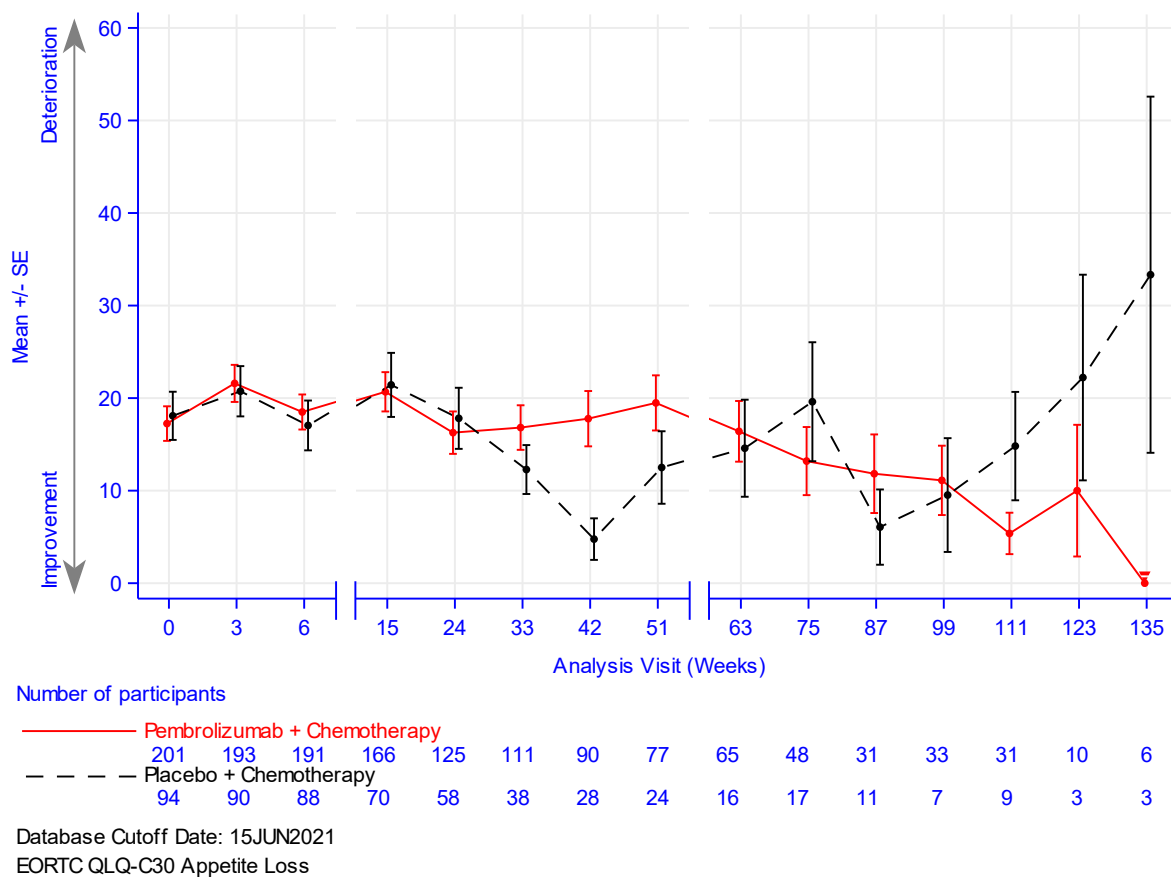


Abbildung 4G-103: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

Tabelle 4G-90: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-C30 Constipation	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Baseline		
N ^d	201	94
Mean (SD)	13.4 (21.9)	14.5 (26.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 3		
N ^d	193	90
Mean (SD)	20.6 (29)	14.8 (20.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)

EORTC QLQ-C30 Constipation	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 6		
N ^d	191	88
Mean (SD)	18.7 (28.7)	13.6 (22.4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 15		
N ^d	166	70
Mean (SD)	17.5 (26.6)	16.2 (27.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	125	58
Mean (SD)	20.5 (31.3)	13.8 (21.7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 33		
N ^d	111	38
Mean (SD)	14.1 (22.7)	21.9 (24.8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	33.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 100
Week 42		
N ^d	90	28
Mean (SD)	21.5 (27.5)	11.9 (18.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 51		
N ^d	77	24
Mean (SD)	19 (26.2)	12.5 (16.5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 33.3
Week 63		
N ^d	65	16
Mean (SD)	13.3 (22.7)	20.8 (20.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	33.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7
Week 75		
N ^d	48	17
Mean (SD)	11.1 (19.8)	17.6 (23.9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 87		
N ^d	31	11
Mean (SD)	12.9 (20.5)	21.2 (30.8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)

EORTC QLQ-C30 Constipation	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 66.7	0; 100
Week 99		
N ^d	33	7
Mean (SD)	12.1 (23.3)	28.6 (35.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	33.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 111		
N ^d	31	9
Mean (SD)	12.9 (20.5)	25.9 (36.4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 100
Week 123		
N ^d	10	3
Mean (SD)	6.7 (14.1)	11.1 (19.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 33.3	0; 33.3
Week 135		
N ^d	6	3
Mean (SD)	11.1 (27.2)	11.1 (19.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 33.3
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

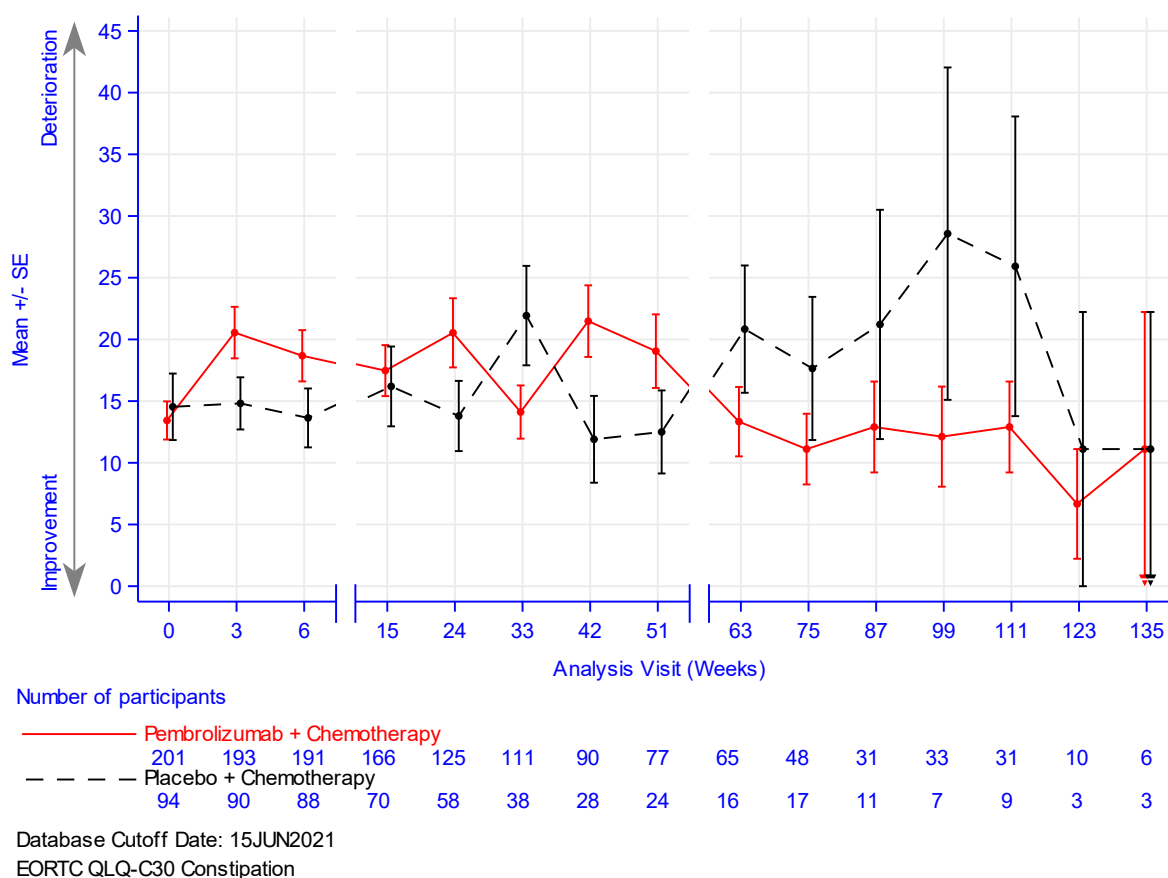


Abbildung 4G-104: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhö

Tabelle 4G-91: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-C30 Diarrhea	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Baseline		
N ^d	201	94
Mean (SD)	4.1 (14.1)	6.7 (15.9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 3		
N ^d	193	90
Mean (SD)	9.3 (18.5)	10.4 (17.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33.3)

EORTC QLQ-C30 Diarrhea	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 6		
N ^d	191	88
Mean (SD)	8.4 (21.1)	8.3 (18.4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 15		
N ^d	166	70
Mean (SD)	7.2 (15.2)	7.6 (19)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 66.7	0; 100
Week 24		
N ^d	125	58
Mean (SD)	9.1 (20.5)	5.7 (14.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 33		
N ^d	111	38
Mean (SD)	6 (16.9)	4.4 (11.4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 33.3
Week 42		
N ^d	90	28
Mean (SD)	4.8 (11.8)	2.4 (8.7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 33.3	0; 33.3
Week 51		
N ^d	77	24
Mean (SD)	6.1 (14)	4.2 (11.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 66.7	0; 33.3
Week 63		
N ^d	65	16
Mean (SD)	4.6 (13)	8.3 (14.9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16.7)
Min; Max	0; 66.7	0; 33.3
Week 75		
N ^d	48	17
Mean (SD)	7.6 (18.5)	9.8 (19.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7
Week 87		
N ^d	31	11
Mean (SD)	4.3 (11.4)	9.1 (21.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)

EORTC QLQ-C30 Diarrhea	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 33.3	0; 66.7
Week 99		
N ^d	33	7
Mean (SD)	5.1 (12.1)	4.8 (12.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 33.3	0; 33.3
Week 111		
N ^d	31	9
Mean (SD)	5.4 (15.1)	7.4 (14.7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 66.7	0; 33.3
Week 123		
N ^d	10	3
Mean (SD)	0 (0)	22.2 (38.5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 66.7)
Min; Max	0; 0	0; 66.7
Week 135		
N ^d	6	3
Mean (SD)	5.6 (13.6)	22.2 (19.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 33.3	0; 33.3
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

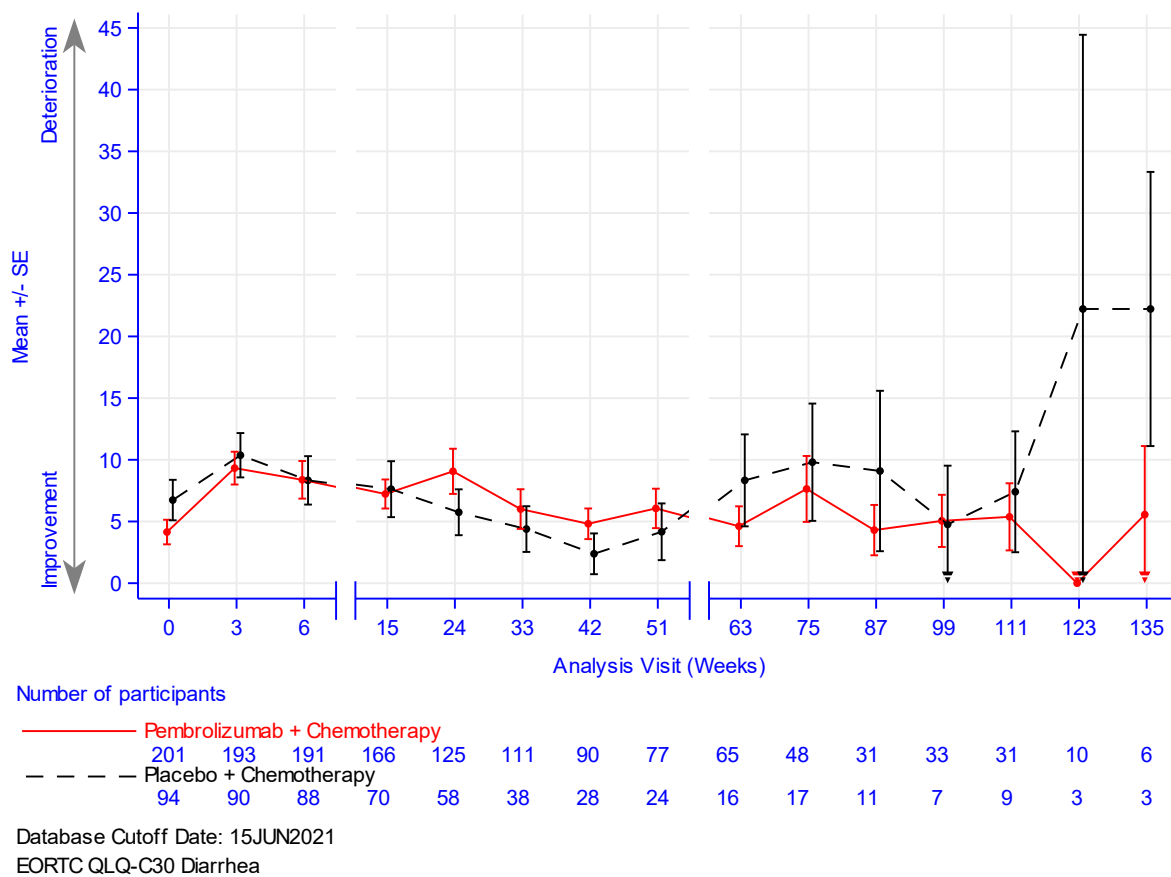


Abbildung 4G-105: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-BR23

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie

Tabelle 4G-92: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-BR23 Systemic Therapy Side Effects	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Baseline		
N ^d	201	94
Mean (SD)	12.6 (11.3)	14.6 (14.6)
Median (Q1; Q3)	9.5 (4.8; 19)	9.5 (4.8; 19)
Min; Max	0; 47.6	0; 76.2
Week 3		
N ^d	192	90

EORTC QLQ-BR23 Systemic Therapy Side Effects	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Mean (SD)	23 (14.8)	22.1 (16.1)
Median (Q1; Q3)	19 (14.3; 33.3)	19 (9.5; 28.6)
Min; Max	0; 81	0; 71.4
Week 6		
N ^d	191	88
Mean (SD)	23.9 (15.8)	21.4 (14.3)
Median (Q1; Q3)	23.8 (14.3; 33.3)	19 (9.5; 28.6)
Min; Max	0; 81	0; 66.7
Week 15		
N ^d	166	70
Mean (SD)	26 (18.1)	26.8 (19.3)
Median (Q1; Q3)	23.8 (14.3; 38.1)	23.8 (14.3; 42.9)
Min; Max	0; 90.5	0; 100
Week 24		
N ^d	125	58
Mean (SD)	23.7 (17.7)	21.8 (19.1)
Median (Q1; Q3)	23.8 (9.5; 33.3)	19 (9.5; 33.3)
Min; Max	0; 95.2	0; 90.5
Week 33		
N ^d	111	38
Mean (SD)	22.3 (15.9)	18.5 (13.1)
Median (Q1; Q3)	19 (9.5; 33.3)	19 (9.5; 28.6)
Min; Max	0; 66.7	0; 47.6
Week 42		
N ^d	90	28
Mean (SD)	22.2 (17.4)	15.6 (11.7)
Median (Q1; Q3)	21.4 (9.5; 33.3)	16.7 (4.8; 21.4)
Min; Max	0; 76.2	0; 38.1
Week 51		
N ^d	77	24
Mean (SD)	20.8 (16.7)	14.9 (13)
Median (Q1; Q3)	19 (9.5; 28.6)	9.5 (4.8; 23.8)
Min; Max	0; 76.2	0; 42.9
Week 63		
N ^d	65	16
Mean (SD)	19.7 (17)	17.9 (13.1)
Median (Q1; Q3)	14.3 (4.8; 28.6)	19 (4.8; 28.6)
Min; Max	0; 66.7	0; 42.9
Week 75		
N ^d	48	17
Mean (SD)	16.8 (14.1)	20.7 (19.3)
Median (Q1; Q3)	14.3 (4.8; 28.6)	9.5 (4.8; 38.1)
Min; Max	0; 42.9	0; 61.9
Week 87		
N ^d	31	11
Mean (SD)	17.8 (14.7)	17.7 (15.9)

EORTC QLQ-BR23 Systemic Therapy Side Effects	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Median (Q1; Q3)	14.3 (9.5; 23.8)	9.5 (4.8; 38.1)
Min; Max	0; 66.7	0; 42.9
Week 99		
N ^d	33	7
Mean (SD)	18.9 (19.5)	21.1 (11.9)
Median (Q1; Q3)	14.3 (4.8; 28.6)	23.8 (9.5; 28.6)
Min; Max	0; 76.2	4.8; 38.1
Week 111		
N ^d	31	9
Mean (SD)	15.7 (18.1)	20.6 (15.8)
Median (Q1; Q3)	9.5 (0; 28.6)	19 (14.3; 28.6)
Min; Max	0; 71.4	0; 47.6
Week 123		
N ^d	10	3
Mean (SD)	7.6 (9)	19 (12.6)
Median (Q1; Q3)	4.8 (0; 14.3)	14.3 (9.5; 33.3)
Min; Max	0; 23.8	9.5; 33.3
Week 135		
N ^d	6	3
Mean (SD)	13.5 (26.2)	25.4 (16.7)
Median (Q1; Q3)	4.8 (0; 4.8)	23.8 (9.5; 42.9)
Min; Max	0; 66.7	9.5; 42.9
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

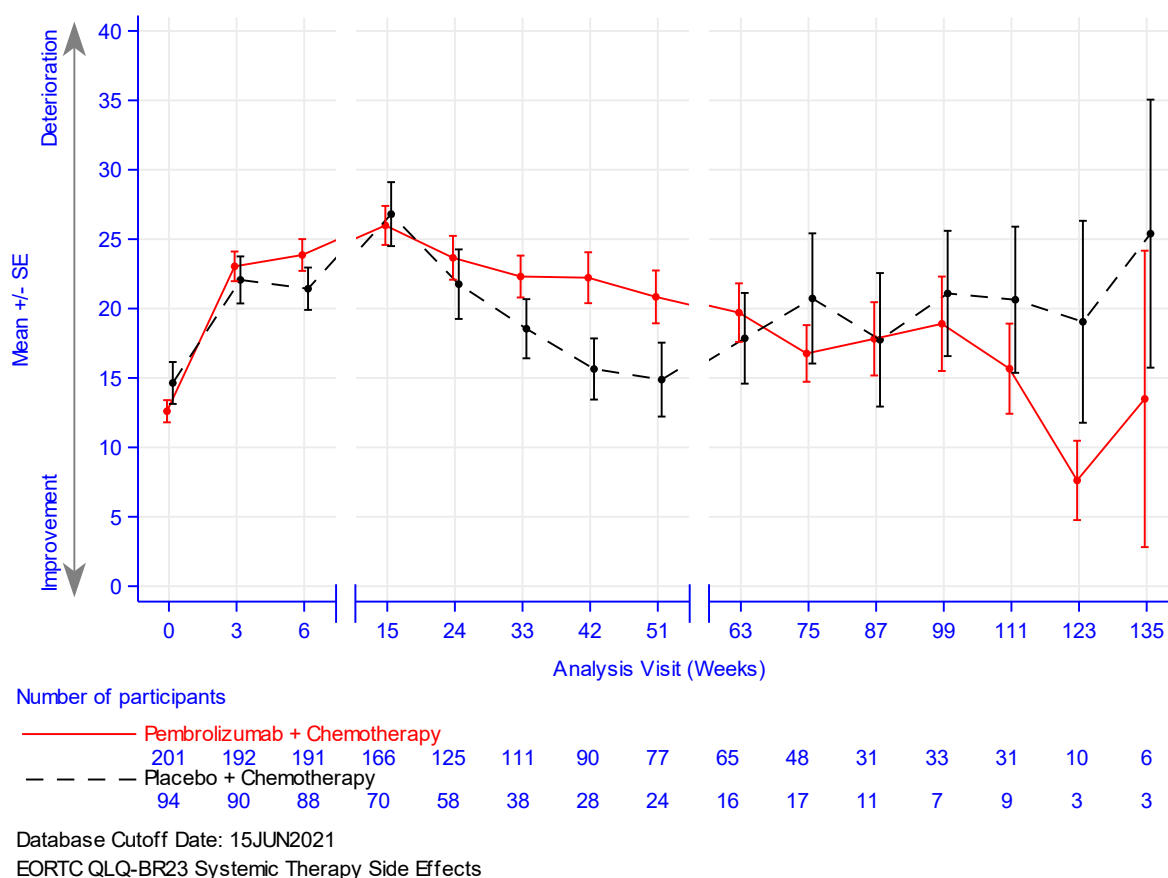


Abbildung 4G-106: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Symptome im Brustbereich

Tabelle 4G-93: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-BR23 Breast Symptoms	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Baseline		
N ^d	201	94
Mean (SD)	25.9 (25.7)	24.2 (25.4)
Median (Q1; Q3)	16.7 (8.3; 41.7)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 3		
N ^d	192	90
Mean (SD)	17.6 (19.1)	16.9 (18.4)

EORTC QLQ-BR23 Breast Symptoms	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Median (Q1; Q3)	12.5 (0; 25)	8.3 (0; 25)
Min; Max	0; 100	0; 83.3
Week 6		
N ^d	191	88
Mean (SD)	13.8 (15.1)	15.8 (17.6)
Median (Q1; Q3)	8.3 (0; 25)	8.3 (0; 25)
Min; Max	0; 66.7	0; 83.3
Week 15		
N ^d	166	70
Mean (SD)	14 (19)	20.1 (22.7)
Median (Q1; Q3)	8.3 (0; 16.7)	8.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 91.7	0; 100
Week 24		
N ^d	125	58
Mean (SD)	14.9 (20.4)	16.7 (19.7)
Median (Q1; Q3)	8.3 (0; 25)	12.5 (0; 25)
Min; Max	0; 91.7	0; 75
Week 33		
N ^d	111	38
Mean (SD)	13.6 (17.4)	14.9 (19.1)
Median (Q1; Q3)	8.3 (0; 25)	8.3 (0; 25)
Min; Max	0; 100	0; 75
Week 42		
N ^d	90	28
Mean (SD)	13.8 (16.8)	11.3 (20.9)
Median (Q1; Q3)	8.3 (0; 25)	0 (0; 12.5)
Min; Max	0; 83.3	0; 100
Week 51		
N ^d	77	24
Mean (SD)	12.9 (17.4)	13.5 (24.6)
Median (Q1; Q3)	8.3 (0; 25)	0 (0; 16.7)
Min; Max	0; 66.7	0; 100
Week 63		
N ^d	65	16
Mean (SD)	12.6 (18.8)	16.7 (12.9)
Median (Q1; Q3)	8.3 (0; 16.7)	16.7 (8.3; 25)
Min; Max	0; 100	0; 50
Week 75		
N ^d	48	17
Mean (SD)	7.8 (11.2)	11.8 (22.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16.7)	8.3 (0; 16.7)
Min; Max	0; 41.7	0; 91.7
Week 87		
N ^d	31	11
Mean (SD)	7.8 (13.8)	8.3 (9.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 8.3)	8.3 (0; 16.7)

EORTC QLQ-BR23 Breast Symptoms	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 58.3	0; 25
Week 99		
N ^d	33	7
Mean (SD)	8.1 (12.1)	10.7 (11.5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 8.3)	8.3 (0; 25)
Min; Max	0; 41.7	0; 25
Week 111		
N ^d	31	9
Mean (SD)	10.5 (17.5)	5.6 (9.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16.7)	0 (0; 8.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 25
Week 123		
N ^d	10	3
Mean (SD)	6.7 (8.6)	11.1 (4.8)
Median (Q1; Q3)	4.2 (0; 8.3)	8.3 (8.3; 16.7)
Min; Max	0; 25	8.3; 16.7
Week 135		
N ^d	6	3
Mean (SD)	16.7 (26.4)	13.9 (17.3)
Median (Q1; Q3)	4.2 (0; 25)	8.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 33.3
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

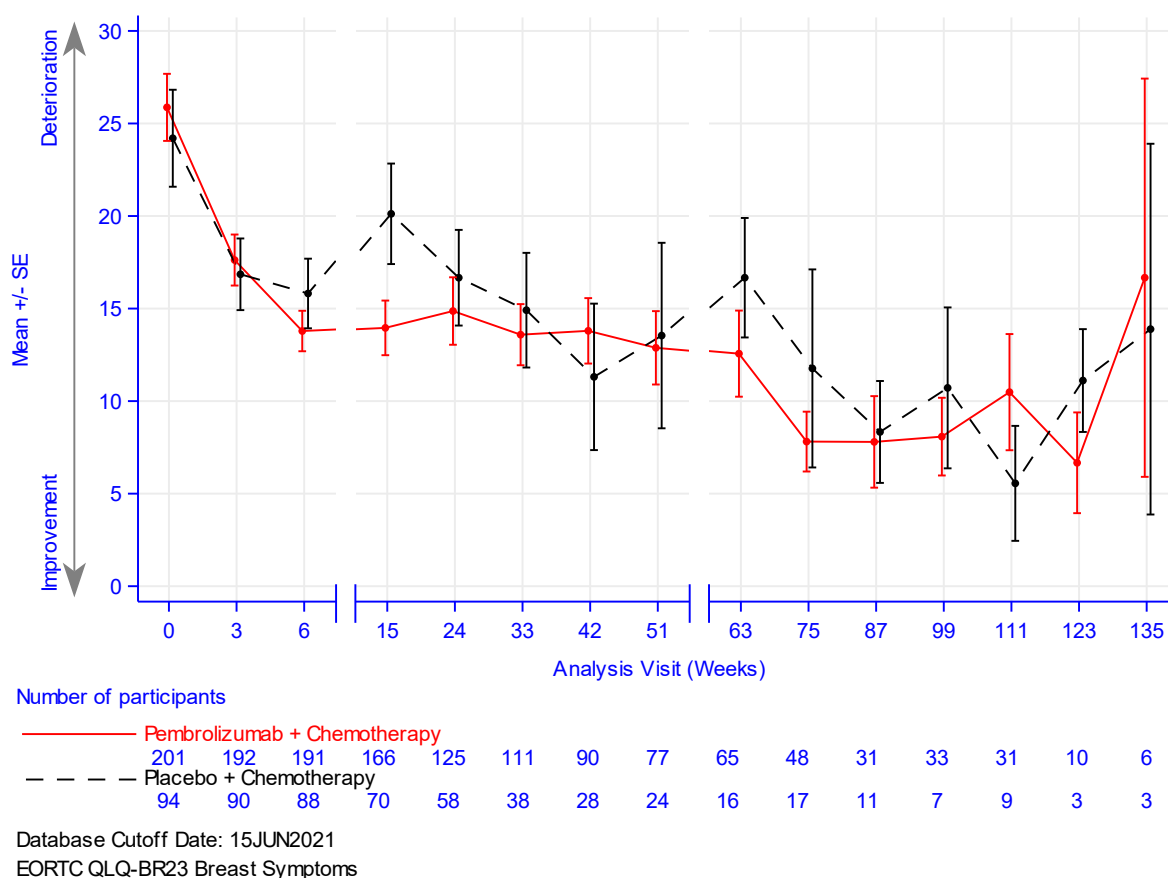


Abbildung 4G-107: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Symptome im Brustbereich zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Symptome im Armbereich

Tabelle 4G-94: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23 mit (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-BR23 Arm Symptoms	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Baseline		
N ^d	201	94
Mean (SD)	24.8 (24.3)	26.1 (26.5)
Median (Q1; Q3)	22.2 (0; 33.3)	22.2 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 3		
N ^d	192	90
Mean (SD)	21.1 (22.6)	19.5 (21.9)
Median (Q1; Q3)	11.1 (0; 33.3)	11.1 (0; 33.3)

EORTC QLQ-BR23 Arm Symptoms	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 6		
N ^d	191	88
Mean (SD)	17.1 (20.1)	19.6 (22.1)
Median (Q1; Q3)	11.1 (0; 33.3)	11.1 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 15		
N ^d	166	70
Mean (SD)	18.7 (20.9)	26.7 (29.5)
Median (Q1; Q3)	11.1 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 88.9	0; 100
Week 24		
N ^d	125	58
Mean (SD)	18.2 (20)	24.1 (25.8)
Median (Q1; Q3)	11.1 (0; 33.3)	22.2 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 33		
N ^d	111	38
Mean (SD)	20 (21.9)	17.8 (19.4)
Median (Q1; Q3)	11.1 (0; 33.3)	11.1 (0; 33.3)
Min; Max	0; 88.9	0; 55.6
Week 42		
N ^d	90	28
Mean (SD)	19.8 (23.4)	19.4 (24.9)
Median (Q1; Q3)	11.1 (0; 33.3)	11.1 (0; 33.3)
Min; Max	0; 88.9	0; 100
Week 51		
N ^d	77	24
Mean (SD)	24.1 (22.6)	20.8 (25.4)
Median (Q1; Q3)	22.2 (0; 33.3)	11.1 (0; 33.3)
Min; Max	0; 77.8	0; 77.8
Week 63		
N ^d	65	16
Mean (SD)	20.9 (27.2)	19.4 (23.1)
Median (Q1; Q3)	11.1 (0; 33.3)	11.1 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 75		
N ^d	48	17
Mean (SD)	21.1 (23.3)	24.2 (32.7)
Median (Q1; Q3)	11.1 (0; 33.3)	11.1 (0; 33.3)
Min; Max	0; 77.8	0; 100
Week 87		
N ^d	31	11
Mean (SD)	21.1 (22.1)	24.2 (33.3)
Median (Q1; Q3)	22.2 (0; 33.3)	11.1 (0; 55.6)

EORTC QLQ-BR23 Arm Symptoms	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 66.7	0; 88.9
Week 99		
N ^d	33	7
Mean (SD)	21.9 (26.4)	27 (26.3)
Median (Q1; Q3)	11.1 (0; 33.3)	22.2 (0; 55.6)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 111		
N ^d	31	9
Mean (SD)	20.4 (22.8)	22.2 (33.8)
Median (Q1; Q3)	11.1 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 88.9
Week 123		
N ^d	10	3
Mean (SD)	20 (25.6)	37 (35.7)
Median (Q1; Q3)	11.1 (0; 33.3)	22.2 (11.1; 77.8)
Min; Max	0; 77.8	11.1; 77.8
Week 135		
N ^d	6	3
Mean (SD)	14.8 (31.2)	29.6 (32.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 11.1)	11.1 (11.1; 66.7)
Min; Max	0; 77.8	11.1; 66.7
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

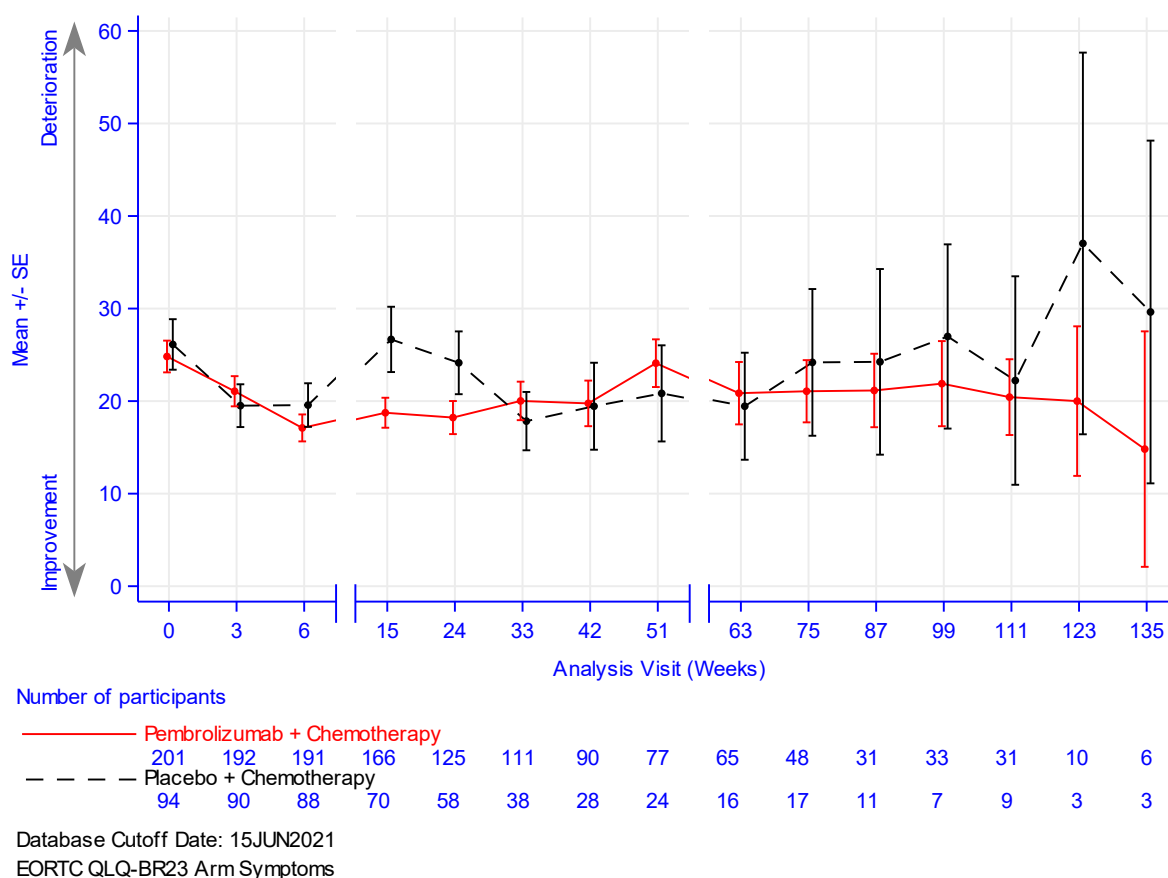


Abbildung 4G-108: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Symptome im Armbereich zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10

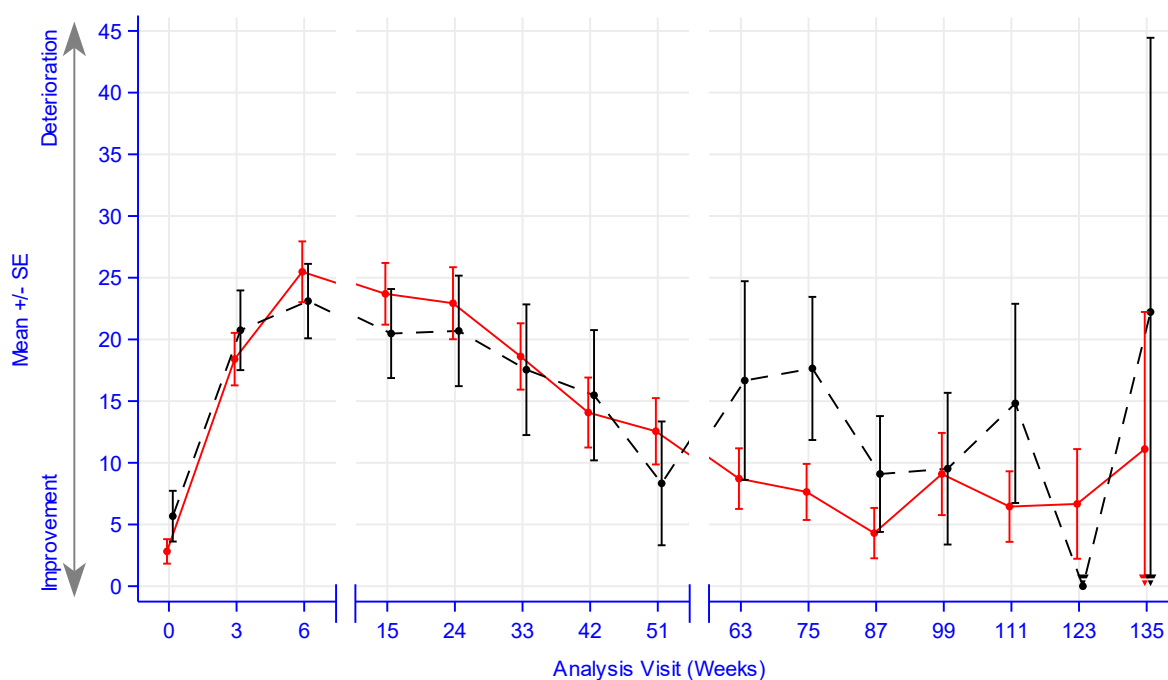
EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Belastung durch Haarausfall

Tabelle 4G-95: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10

EORTC QLQ-BR23 Upset by Hair Loss (Imputed) ^c	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Baseline		
N ^d	201	94
Mean (SD)	2.8 (14.1)	5.7 (19.9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 3		
N ^d	192	90
Mean (SD)	18.4 (29.5)	20.7 (30.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)

EORTC QLQ-BR23 Upset by Hair Loss (Imputed) ^e	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 6		
N ^d	191	88
Mean (SD)	25.5 (34.1)	23.1 (28.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 15		
N ^d	166	70
Mean (SD)	23.7 (32.2)	20.5 (30.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	125	58
Mean (SD)	22.9 (32.6)	20.7 (34.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 33		
N ^d	111	38
Mean (SD)	18.6 (28.3)	17.5 (32.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 42		
N ^d	90	28
Mean (SD)	14.1 (26.9)	15.5 (27.9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 51		
N ^d	77	24
Mean (SD)	12.6 (23.6)	8.3 (24.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 63		
N ^d	65	16
Mean (SD)	8.7 (19.8)	16.7 (32.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16.7)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 75		
N ^d	48	17
Mean (SD)	7.6 (15.7)	17.6 (23.9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7
Week 87		
N ^d	31	11
Mean (SD)	4.3 (11.4)	9.1 (15.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33.3)

EORTC QLQ-BR23 Upset by Hair Loss (Imputed) ^e	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 33.3	0; 33.3
Week 99		
N ^d	33	7
Mean (SD)	9.1 (19.1)	9.5 (16.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 33.3
Week 111		
N ^d	31	9
Mean (SD)	6.5 (15.9)	14.8 (24.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7
Week 123		
N ^d	10	3
Mean (SD)	6.7 (14.1)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 33.3	0; 0
Week 135		
N ^d	6	3
Mean (SD)	11.1 (27.2)	22.2 (38.5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 66.7)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 d: Number of observations at each time point e: For participants who did not lose any hair, the score was imputed as not upset at all by the loss of hair CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

201 192 191 166 125 111 90 77 65 48 31 33 31 10 6

-- Placebo + Chemotherapy

94 90 88 70 58 38 28 24 16 17 11 7 9 3 3

Database Cutoff Date: 15JUN2021

EORTC QLQ-BR23 Upset by Hair Loss (Imputed)

Abbildung 4G-109: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Belastung durch Haarausfall zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EQ-5D VAS

Tabelle 4G-96: Auswertung über den Studienverlauf des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EQ-5D VAS	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Baseline		
N ^d	202	96
Mean (SD)	72.2 (20.3)	72.6 (19.9)
Median (Q1; Q3)	78 (59; 90)	77.5 (55.5; 89.5)
Min; Max	0; 100	21; 100
Week 3		
N ^d	192	90
Mean (SD)	71.6 (18.4)	73.9 (17.6)
Median (Q1; Q3)	76 (60; 85)	79 (60; 86)

EQ-5D VAS	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 100	22; 100
Week 6		
N ^d	192	88
Mean (SD)	73.2 (17.3)	72.1 (20.9)
Median (Q1; Q3)	77 (60; 88)	79 (56; 89.5)
Min; Max	10; 100	9; 100
Week 15		
N ^d	166	70
Mean (SD)	69.2 (19.5)	68.8 (20.9)
Median (Q1; Q3)	71 (58; 83)	72 (51; 88)
Min; Max	4; 99	0; 100
Week 24		
N ^d	125	58
Mean (SD)	71.6 (18.2)	69.8 (21.2)
Median (Q1; Q3)	73 (60; 87)	71.5 (51; 90)
Min; Max	0; 100	10; 100
Week 33		
N ^d	111	38
Mean (SD)	72.2 (16.8)	74.1 (18.1)
Median (Q1; Q3)	76 (61; 82)	79.5 (61; 90)
Min; Max	13; 100	32; 100
Week 42		
N ^d	91	28
Mean (SD)	70.3 (20.3)	78 (17)
Median (Q1; Q3)	75 (60; 87)	79.5 (70.5; 90.5)
Min; Max	4; 97	35; 100
Week 51		
N ^d	77	24
Mean (SD)	71.1 (17.5)	75.6 (16.3)
Median (Q1; Q3)	73 (60; 85)	77.5 (60.5; 88.5)
Min; Max	28; 99	47; 97
Week 63		
N ^d	65	16
Mean (SD)	73 (18.6)	77.8 (15.2)
Median (Q1; Q3)	75 (62; 89)	79 (71; 88.5)
Min; Max	29; 100	32; 98
Week 75		
N ^d	48	17
Mean (SD)	73.6 (19.7)	76.7 (19.3)
Median (Q1; Q3)	79 (66.5; 90)	85 (68; 90)
Min; Max	20; 98	29; 92
Week 87		
N ^d	31	11
Mean (SD)	74.2 (18.8)	75.6 (13.8)
Median (Q1; Q3)	80 (60; 90)	73 (62; 89)

EQ-5D VAS	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	30; 98	56; 99
Week 99		
N ^d	33	7
Mean (SD)	76.2 (15.1)	79.1 (12.2)
Median (Q1; Q3)	79 (70; 89)	80 (71; 86)
Min; Max	40; 100	58; 97
Week 111		
N ^d	31	9
Mean (SD)	78.8 (16)	82.4 (11)
Median (Q1; Q3)	80 (67; 92)	81 (71; 90)
Min; Max	40; 100	69; 97
Week 123		
N ^d	10	3
Mean (SD)	89.5 (8.5)	62.3 (19.9)
Median (Q1; Q3)	91 (87; 95)	69 (40; 78)
Min; Max	71; 100	40; 78
Week 135		
N ^d	6	3
Mean (SD)	73.3 (24.1)	74.3 (12)
Median (Q1; Q3)	82.5 (49; 93)	75 (62; 86)
Min; Max	38; 95	62; 86
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation; VAS: Visual Analog Scale		

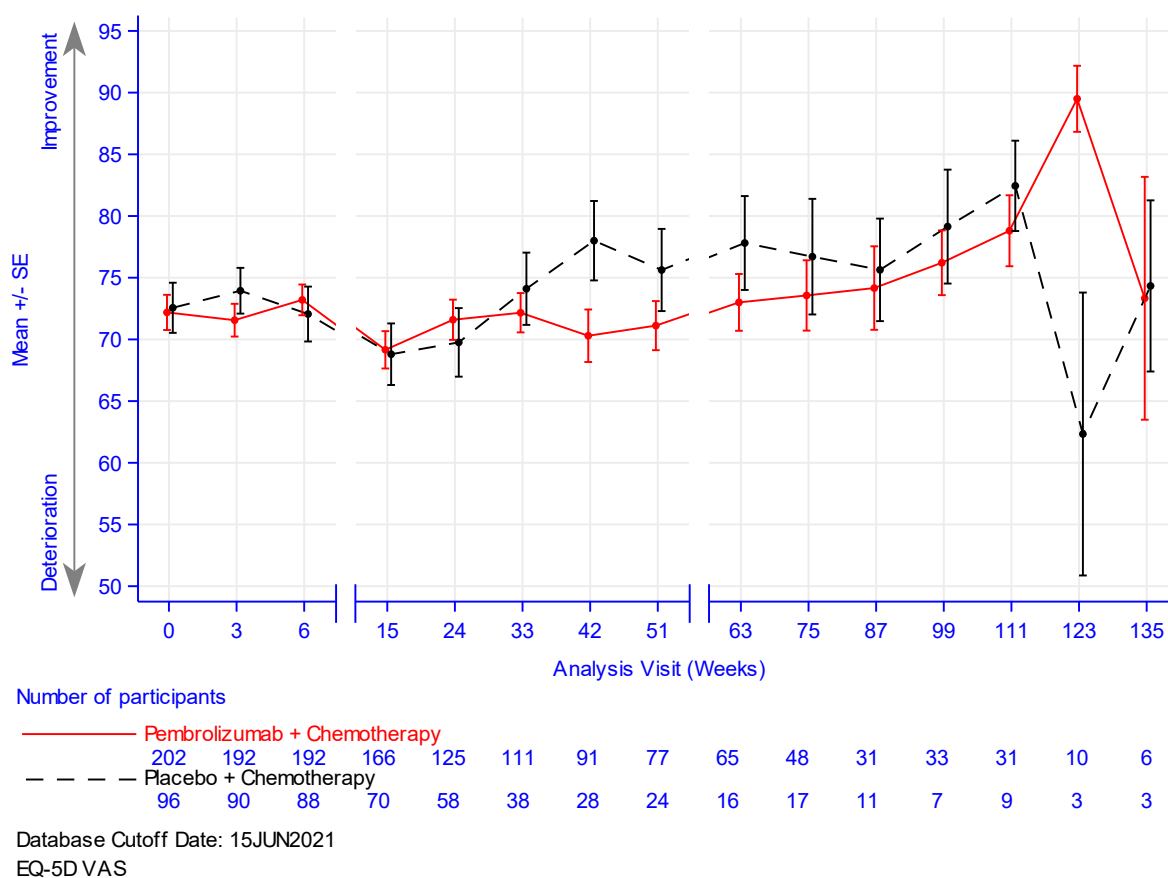


Abbildung 4G-110: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Anhang 4-G7.3.3: Ergänzende Morbiditätsendpunkte – RCT (15. Juni 2021)

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 4G-97: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b	
	Participants with Event		Median Time ^d in Months	Participants with Event		Median Time ^d in Months	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}
	N ^c	n (%)	[95 %-CI]	N ^c	n (%)	[95 %-CI]		
Progression-Free Survival (BICR Primary Analysis)	220	144 (65.5)	9.7 [7.6; 11.3]	103	81 (78.6)	5.6 [5.3; 7.5]	0.66 [0.50; 0.88]	0.004

a: Database Cutoff Date: 15JUN2021
 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin
 c: Number of participants: intention-to-treat population with PD-L1 CPS $\geq$ 10
 d: From Product Limit (Kaplan-Meier) method for censored data
 e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by chemotherapy on study (taxane vs gemcitabine/carboplatin) and prior treatment with same class of chemotherapy in the (neo)adjuvant setting (yes vs no)
 f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)
 BICR: Blinded Independent Central Review; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1

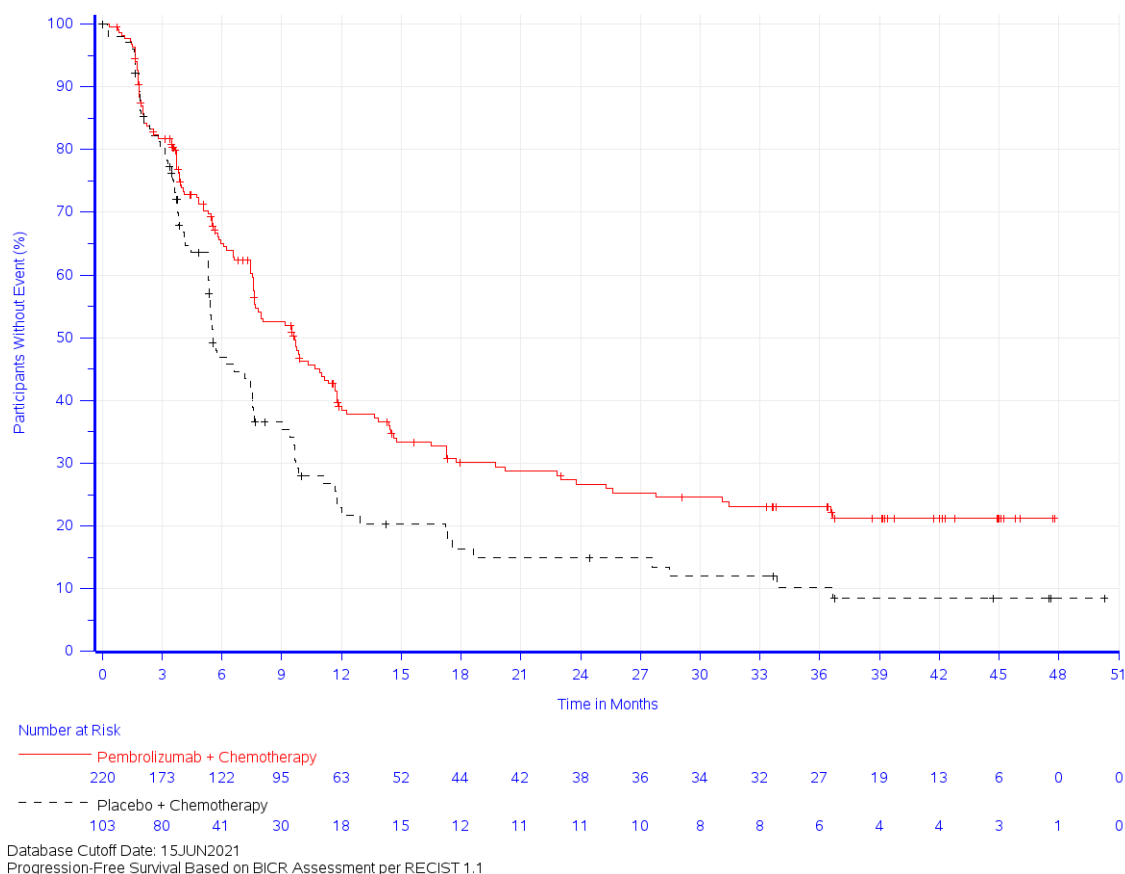


Abbildung 4G-111: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Objektive Ansprechrare

Tabelle 4G-98: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrare aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b		Placebo + Chemotherapy ^b		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		Adjusted Difference ^f [95 %-CI]
	N ^c	Participants with Event n (%)	N ^c	Participants with Event n (%)	Risk Ratio/ Peto-Odds Ratio ^d [95 %-CI]	p-Value ^e	
Objective Response ^g	220	116 (52.7)	103	42 (40.8)	1.29 [0.99; 1.69]	0.056	12.13 [0.40; 23.37]

a: Database Cutoff Date: 15JUN2021
b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin
c: Number of participants: intention-to-treat population with PD-L1 CPS ≥ 10
d: Peto-Odds Ratio instead of Mantel-Haenszel Relative Risk if incidence is $\leq 1\%$ or $\geq 99\%$ in at least one cell, stratified by chemotherapy on study (taxane vs gemcitabine/carboplatin) and prior treatment with same class of chemotherapy in the (neo)adjuvant setting (yes vs no)
e: Two-sided p-value based on Wald test
f: Miettinen and Nurminen method stratified by chemotherapy on study (taxane vs gemcitabine/carboplatin) and prior treatment with same class of chemotherapy in the (neo)adjuvant setting (yes vs no)
g: Responses are based on BICR assessments per RECIST 1.1 with confirmation
BICR: Blinded Independent Central Review; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (15. Juni 2021) beträgt die mediane Dauer des Ansprechens 12,78 Monate im Interventionsarm und 7,33 Monate im Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt 1,87 Monate im Interventionsarm und 1,92 Monate im Kontrollarm. Während im Interventionsarm 38 Patienten (17,27 %) ein komplettes und 78 Patienten (35,45 %) ein partielles Ansprechen erreichten, waren es im Kontrollarm 14 Patienten (13,59 %) mit komplettem und 28 Patienten (27,18 %) mit partiellem Ansprechen. Die Anzahl an Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 12 Monate ist mit 49 Patienten (55,5 %) im Interventionsarm höher als mit 14 Patienten (37,9 %) im Kontrollarm.

Anhang 4-G7.4: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT (15. Juni 2021)

In der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird der patientenrelevante Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23) dargestellt.

Anhang 4-G7.4.1: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT (15. Juni 2021)**Hauptanalyse**

Tabelle 4G-99: Ergebnisse für die Zeit bis zu ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b	
	N ^c	Participants with Event ^d n (%)	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event ^d n (%)	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^f	p-Value ^g
EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL (10 points)								
Global Health Status	217	123 (56.7)	5.8 [3.7; 8.1]	100	49 (49.0)	5.6 [3.7; 9.7]	1.00 [0.72; 1.40]	0.995
EORTC QLQ-C30 Functional Scales (10 points)								
Physical Functioning	217	136 (62.7)	5.6 [4.0; 6.9]	100	47 (47.0)	5.8 [3.7; 14.5]	1.26 [0.90; 1.77]	0.171
Role Functioning	217	130 (59.9)	3.9 [3.4; 5.8]	100	58 (58.0)	3.5 [1.4; 5.6]	0.95 [0.69; 1.30]	0.736
Emotional Functioning	217	108 (49.8)	9.3 [6.4; 11.7]	100	38 (38.0)	15.3 [5.6; -]	1.28 [0.88; 1.85]	0.200
Cognitive Functioning	217	137 (63.1)	3.9 [3.5; 5.6]	100	56 (56.0)	5.5 [3.5; 7.2]	1.09 [0.80; 1.50]	0.576
Social Functioning	217	141 (65.0)	3.5 [1.9; 3.8]	100	60 (60.0)	3.7 [2.1; 6.5]	1.07 [0.78; 1.45]	0.686
EORTC QLQ-BR23 Functional Scales (10 points)								
Body Image	217	105 (48.4)	6.3 [4.1; 9.3]	100	54 (54.0)	4.9 [3.0; 6.8]	0.79 [0.57; 1.10]	0.160
Sexual Functioning	216	72 (33.3)	Not reached [11.6; -]	100	35 (35.0)	15.3 [7.2; -]	0.87 [0.58; 1.31]	0.518
Sexual Enjoyment ^h	112	34 (30.4)	5.6 [3.4; 10.3]	56	13 (23.2)	9.1 [3.5; -]	1.54 [0.80; 2.95]	0.193
Future Perspective	217	87 (40.1)	13.3 [7.7; 22.8]	100	36 (36.0)	25.3 [5.6; -]	1.05 [0.71; 1.55]	0.815
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 d: Time to first deterioration is defined as the time from first dose of treatment to first onset of 10 points or more decrease from baseline e: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data f: Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by chemotherapy on study (taxane vs gemcitabine/carboplatin) and prior treatment with same class of chemotherapy in the (neo)adjuvant setting (yes vs. no) g: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) h: For participants who were not sexually active, no answer was given to sexual enjoyment item CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of								

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b		Placebo + Chemotherapy ^b		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b	
	Participants with Event ^d N ^c	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	Participants with Event ^d N ^c	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^f	p-Value ^{e,g}
Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1						

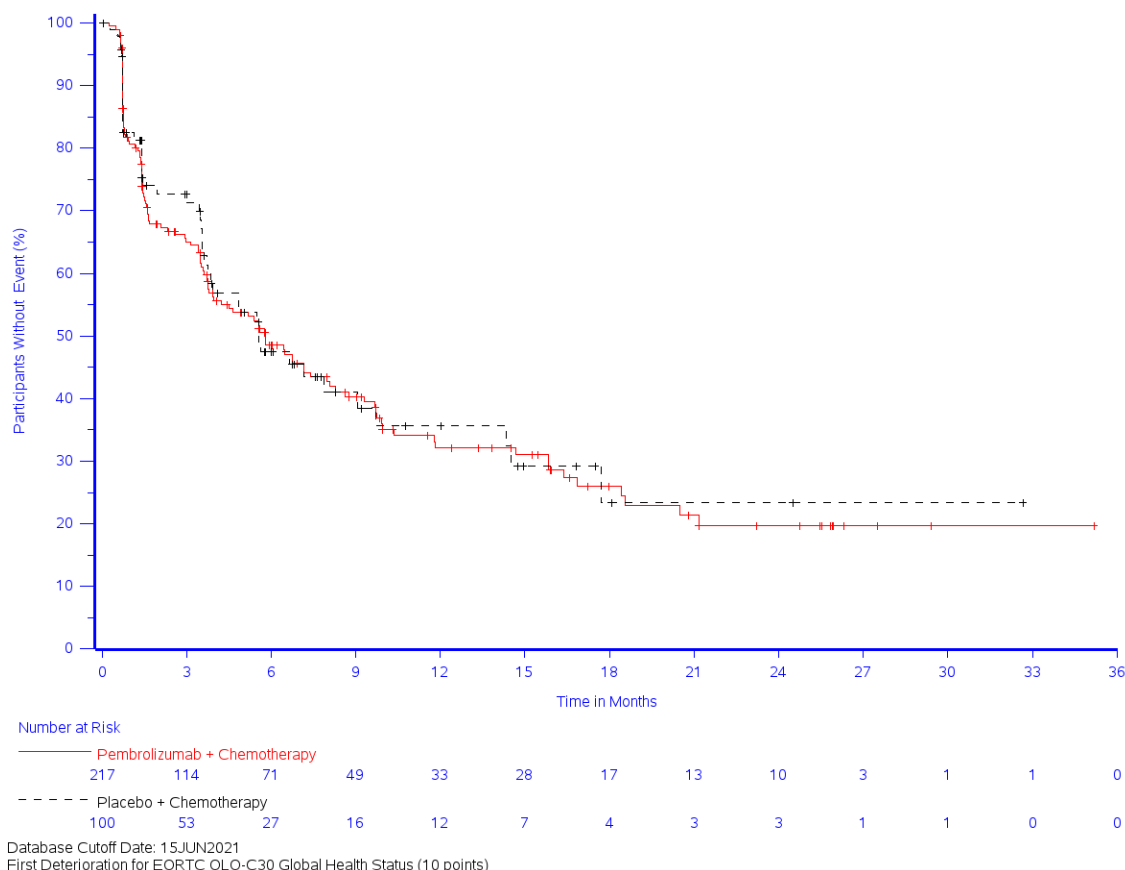
EORTC QLQ-C30*EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus*

Abbildung 4G-112: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10

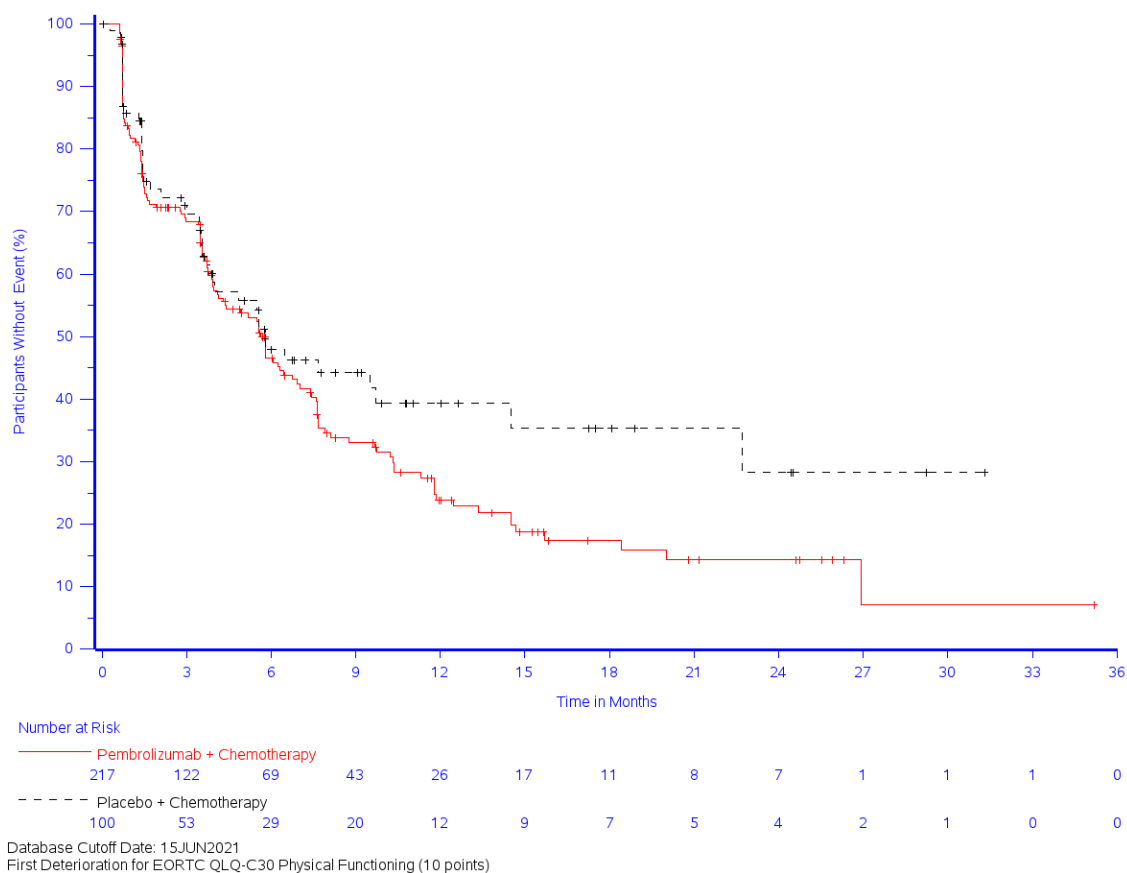
EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Abbildung 4G-113: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

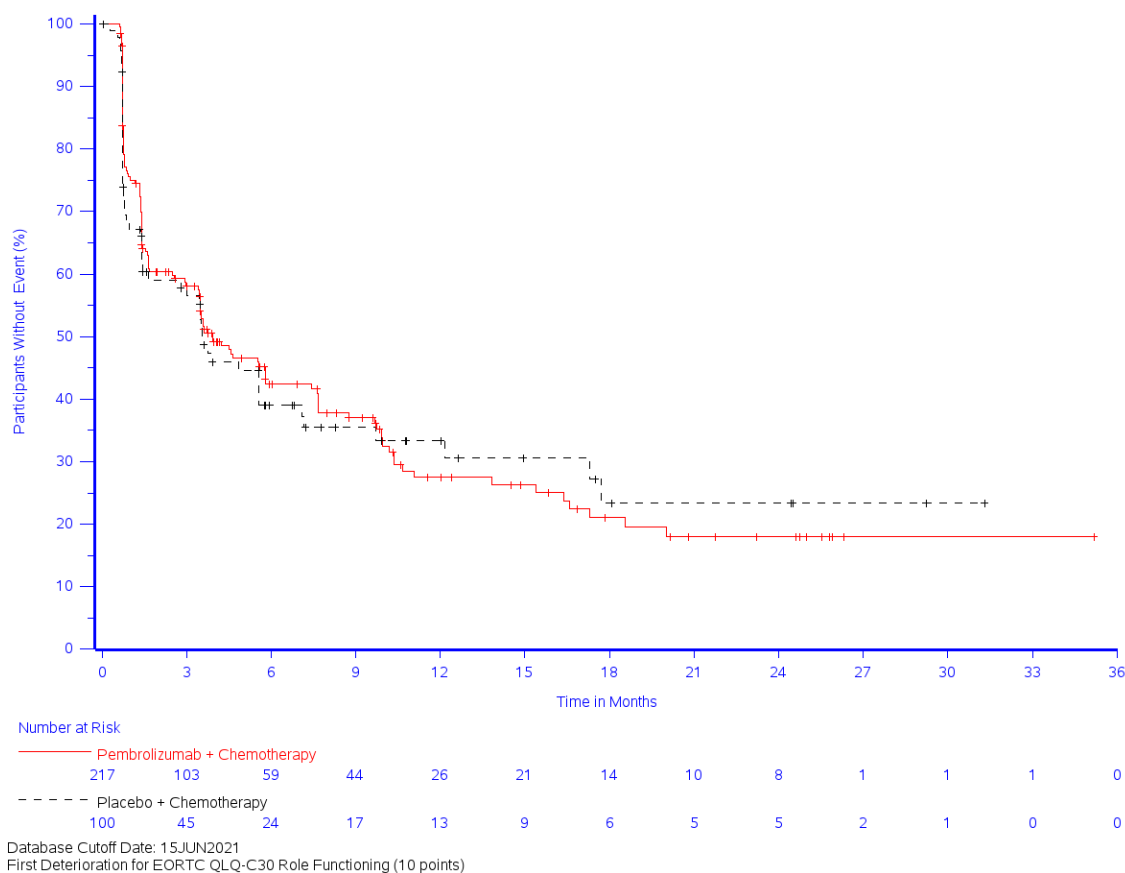
EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Abbildung 4G-114: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

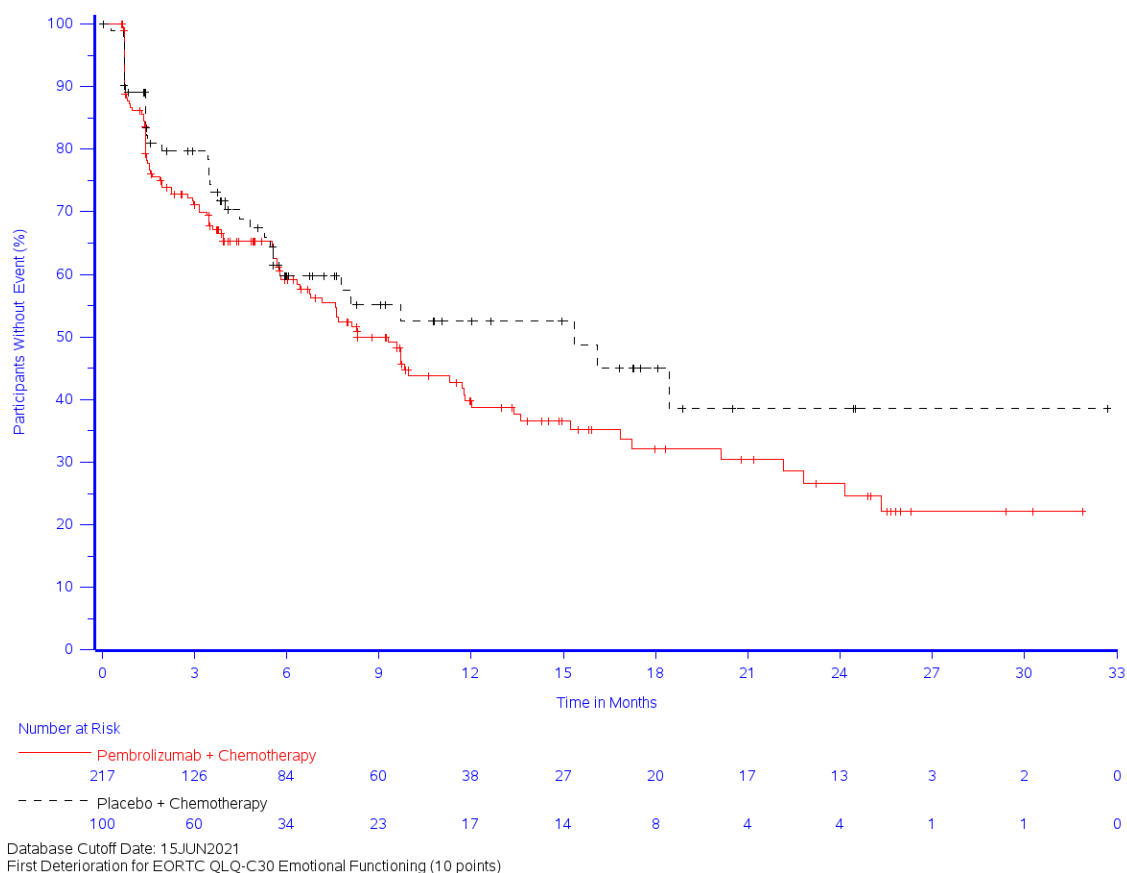
EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Abbildung 4G-115: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

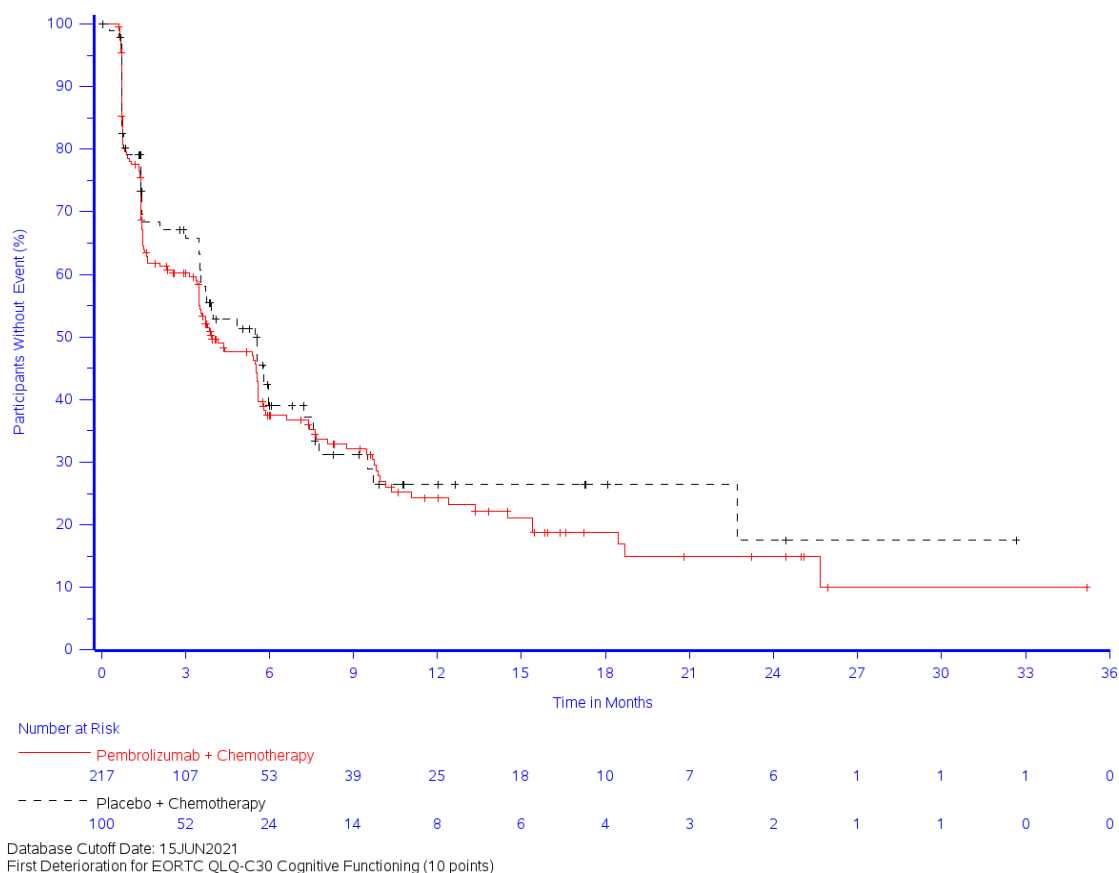
EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Abbildung 4G-116: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

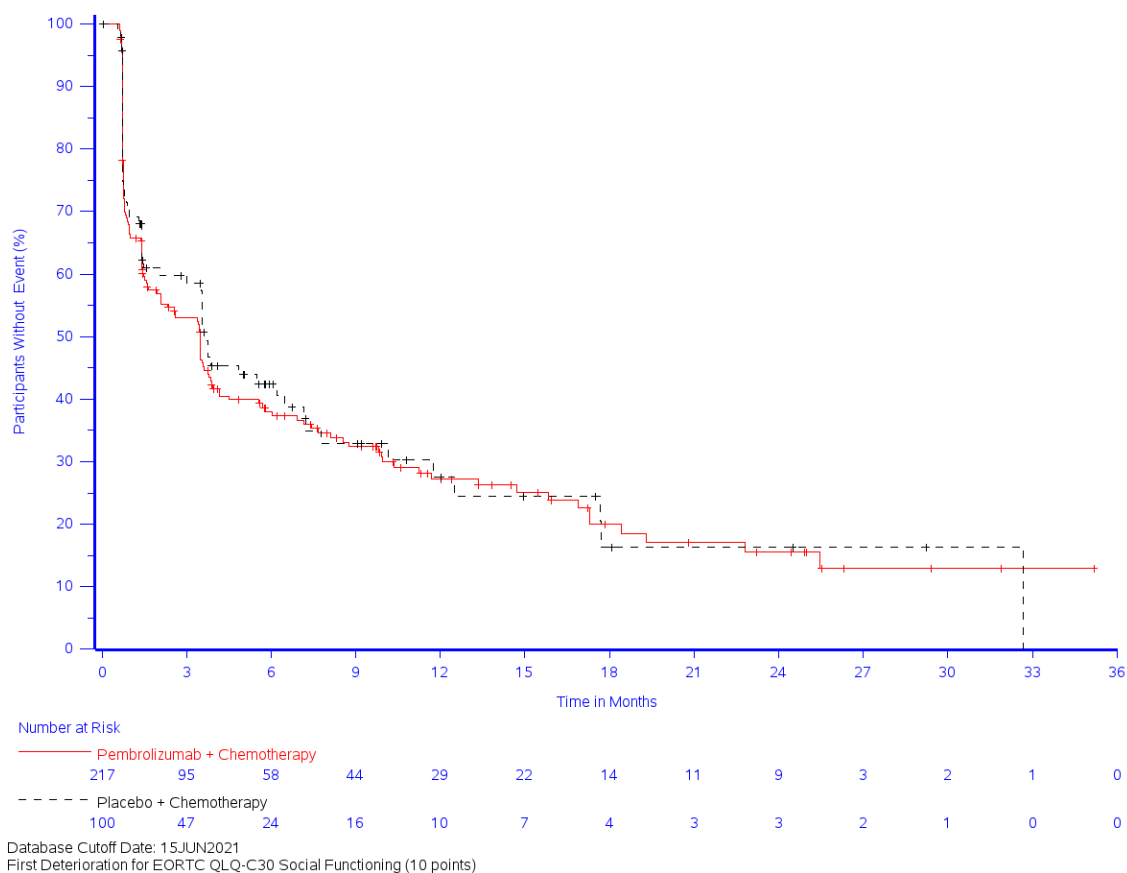
EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Abbildung 4G-117: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

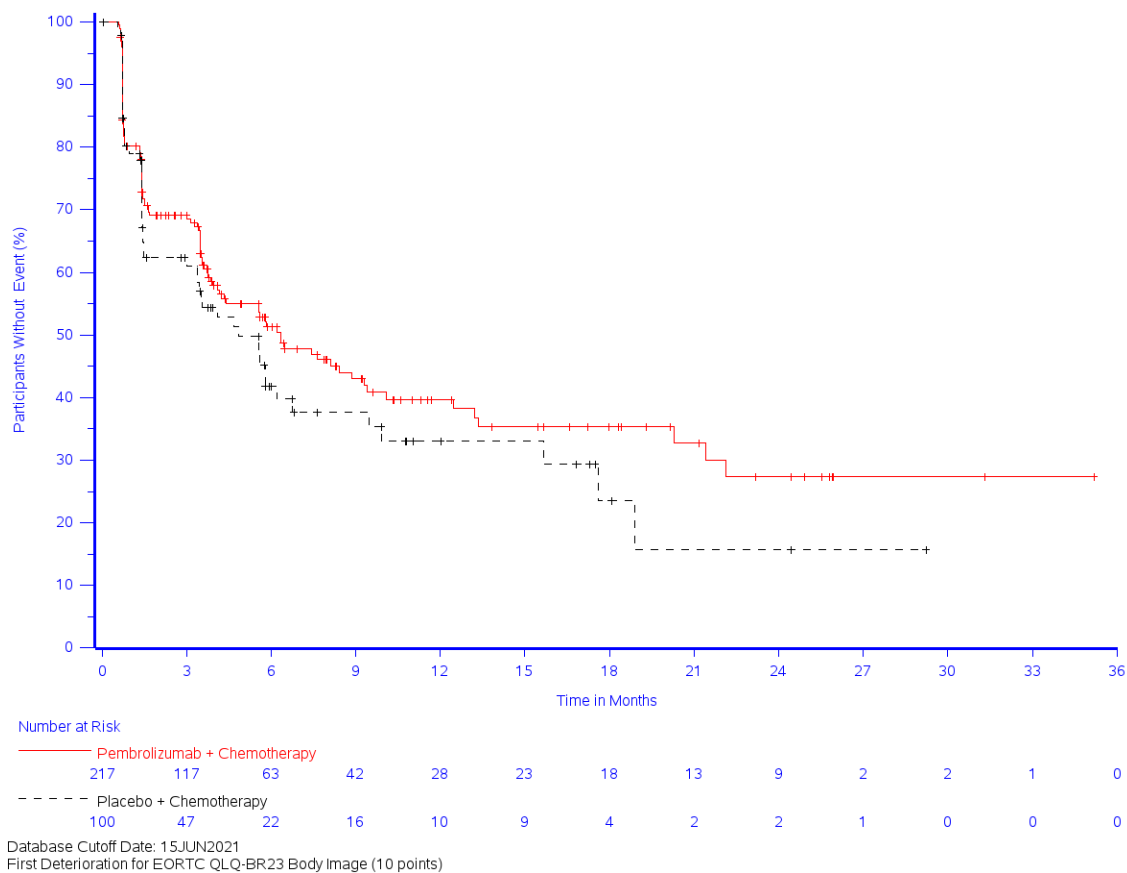
EORTC QLQ-BR23*EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Körperbild*

Abbildung 4G-118: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23(15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

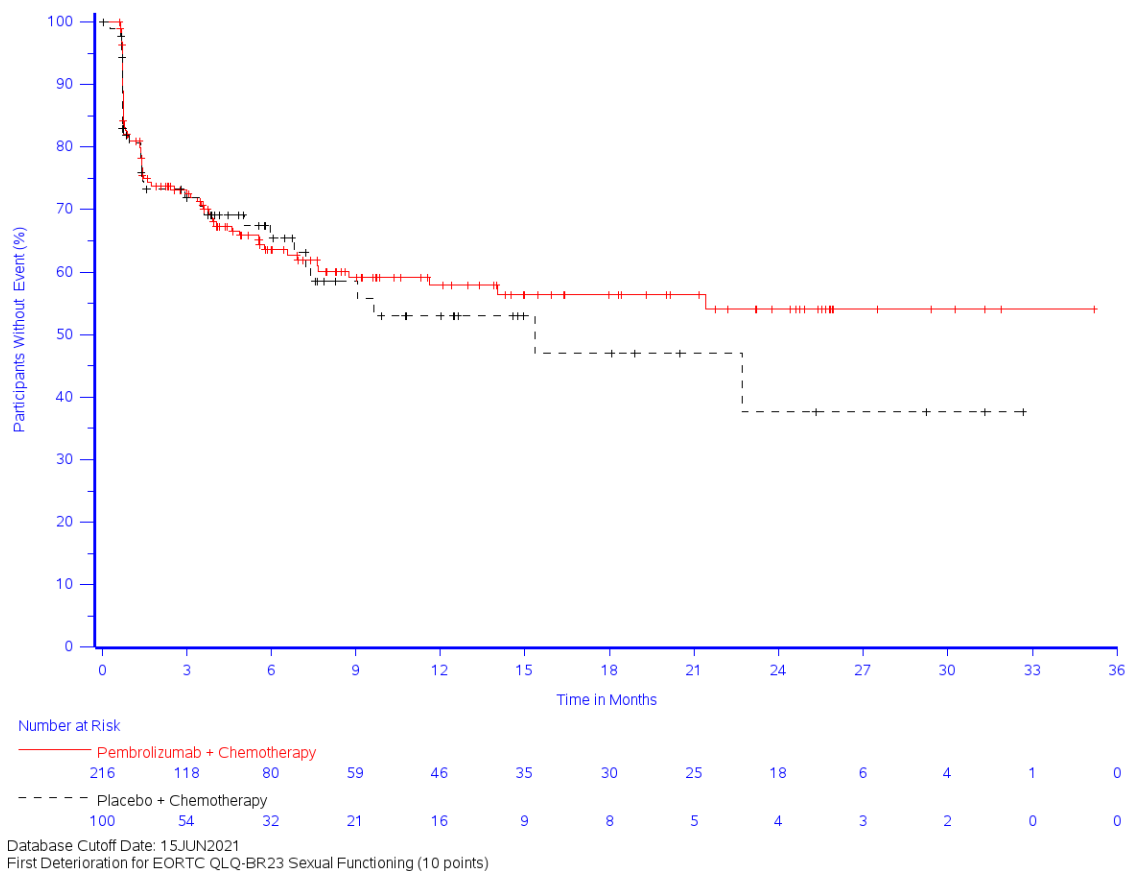
EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Sexuelle Aktivität

Abbildung 4G-119: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

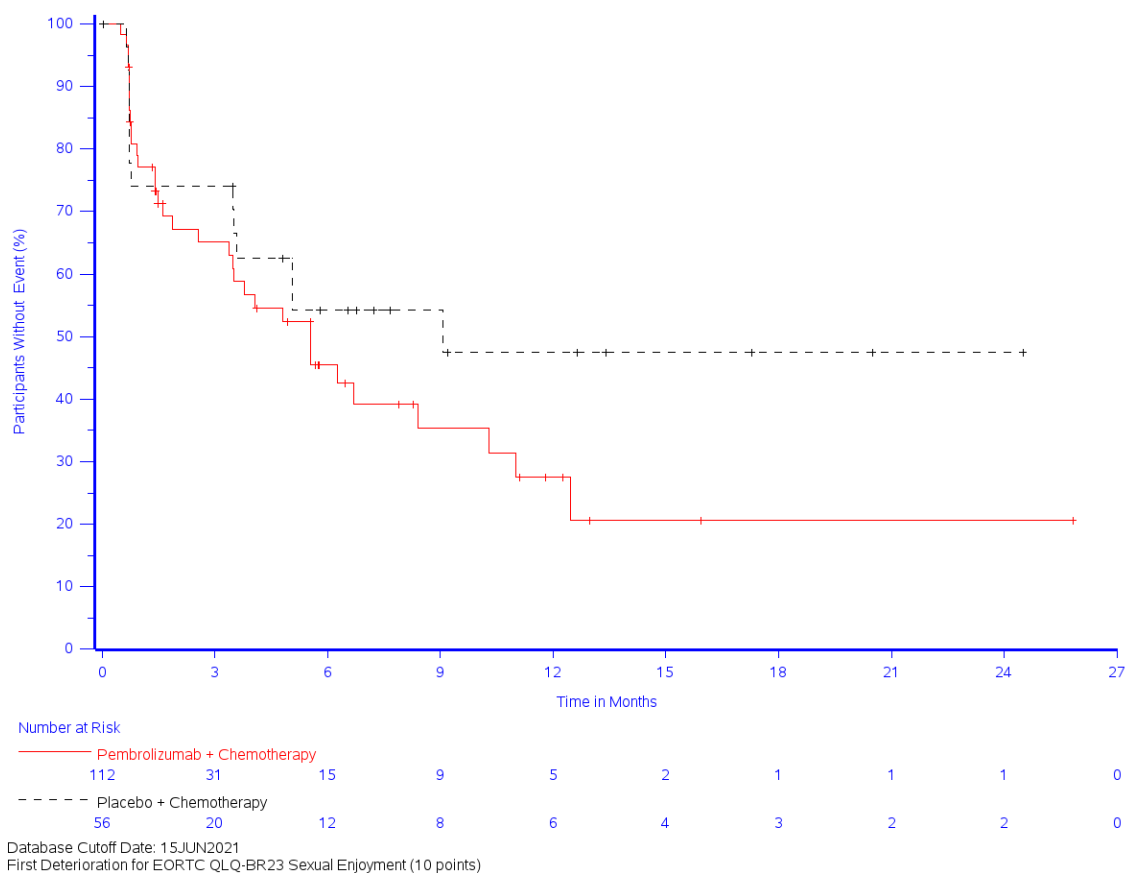
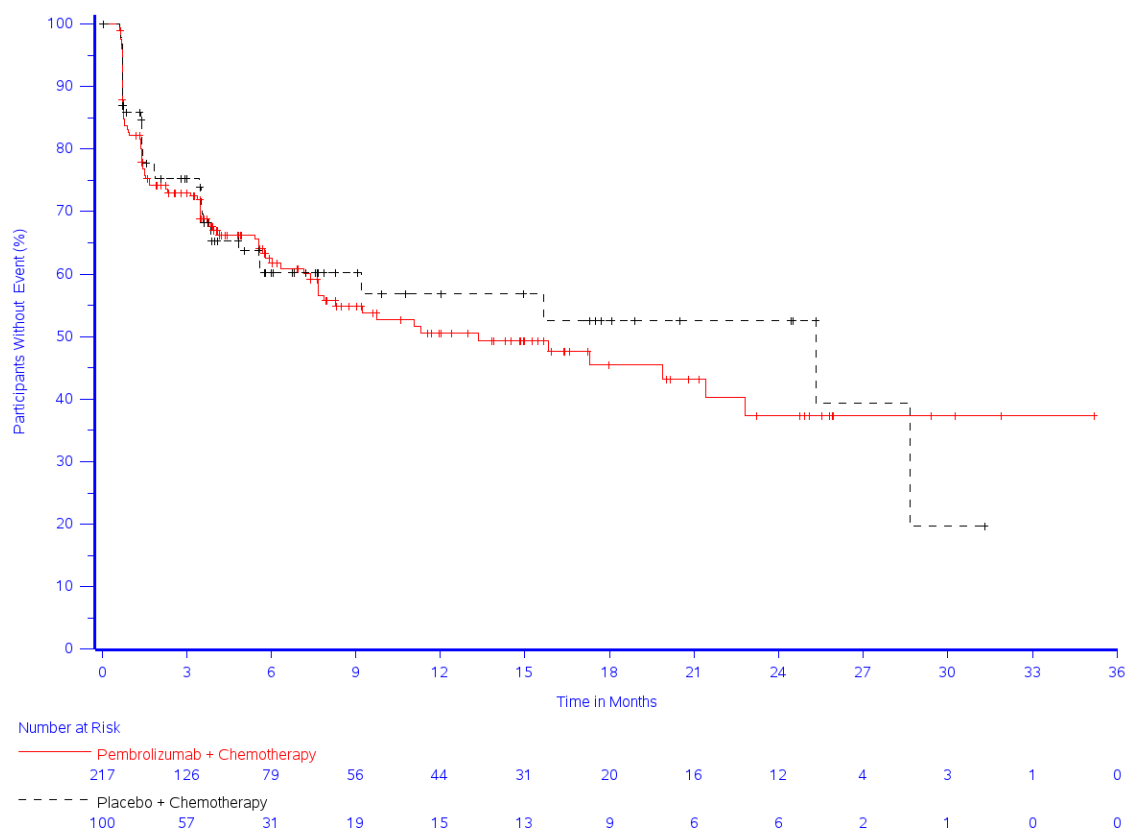
EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Sexueller Genuss

Abbildung 4G-120: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Sexueller Genuss des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Zukunftsperspektive

Database Cutoff Date: 15JUN2021

First Deterioration for EORTC QLQ-BR23 Future Perspective (10 points)

Abbildung 4G-121: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-BR23(15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

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

Tabelle 4G-100: Auswertung über den Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Baseline		
N ^d	201	94
Mean (SD)	67.5 (21.9)	64.5 (21.5)
Median (Q1; Q3)	66.7 (58.3; 83.3)	66.7 (50; 83.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 3		
N ^d	193	90
Mean (SD)	66 (19.5)	66.5 (19)

EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Median (Q1; Q3)	66.7 (50; 83.3)	66.7 (50; 83.3)
Min; Max	0; 100	8.3; 100
Week 6		
N ^d	191	88
Mean (SD)	68.6 (18.6)	69.4 (18.9)
Median (Q1; Q3)	66.7 (58.3; 83.3)	66.7 (54.2; 83.3)
Min; Max	0; 100	33.3; 100
Week 15		
N ^d	166	70
Mean (SD)	66.3 (19.3)	66.1 (22.1)
Median (Q1; Q3)	66.7 (50; 83.3)	66.7 (50; 83.3)
Min; Max	16.7; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	125	58
Mean (SD)	66.8 (17.4)	64.1 (21.8)
Median (Q1; Q3)	66.7 (50; 83.3)	66.7 (50; 83.3)
Min; Max	8.3; 100	0; 100
Week 33		
N ^d	111	38
Mean (SD)	67.9 (18.7)	71.3 (16.4)
Median (Q1; Q3)	66.7 (58.3; 83.3)	66.7 (66.7; 83.3)
Min; Max	16.7; 100	41.7; 100
Week 42		
N ^d	90	28
Mean (SD)	66.7 (23)	75.9 (18.6)
Median (Q1; Q3)	66.7 (50; 83.3)	75 (66.7; 95.8)
Min; Max	0; 100	50; 100
Week 51		
N ^d	77	24
Mean (SD)	68.3 (19.4)	75.3 (19.3)
Median (Q1; Q3)	66.7 (50; 83.3)	83.3 (66.7; 87.5)
Min; Max	25; 100	33.3; 100
Week 63		
N ^d	65	16
Mean (SD)	69.1 (19.9)	68.2 (18.1)
Median (Q1; Q3)	66.7 (58.3; 83.3)	66.7 (54.2; 83.3)
Min; Max	16.7; 100	33.3; 100
Week 75		
N ^d	48	17
Mean (SD)	70.1 (21.3)	69.6 (22.2)
Median (Q1; Q3)	79.2 (50; 83.3)	75 (66.7; 83.3)
Min; Max	16.7; 100	25; 100
Week 87		
N ^d	31	11
Mean (SD)	71.8 (17)	72 (14.1)
Median (Q1; Q3)	75 (58.3; 83.3)	66.7 (66.7; 83.3)

EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	33.3; 100	50; 100
Week 99		
N ^d	33	7
Mean (SD)	73.5 (19.6)	75 (12.7)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 83.3)	66.7 (66.7; 83.3)
Min; Max	16.7; 100	66.7; 100
Week 111		
N ^d	30	9
Mean (SD)	73.3 (19.9)	77.8 (15)
Median (Q1; Q3)	79.2 (58.3; 83.3)	75 (66.7; 83.3)
Min; Max	33.3; 100	58.3; 100
Week 123		
N ^d	10	3
Mean (SD)	85 (5.3)	61.1 (25.5)
Median (Q1; Q3)	83.3 (83.3; 83.3)	66.7 (33.3; 83.3)
Min; Max	83.3; 100	33.3; 83.3
Week 135		
N ^d	6	3
Mean (SD)	66.7 (25.8)	61.1 (9.6)
Median (Q1; Q3)	83.3 (33.3; 83.3)	66.7 (50; 66.7)
Min; Max	33.3; 83.3	50; 66.7
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

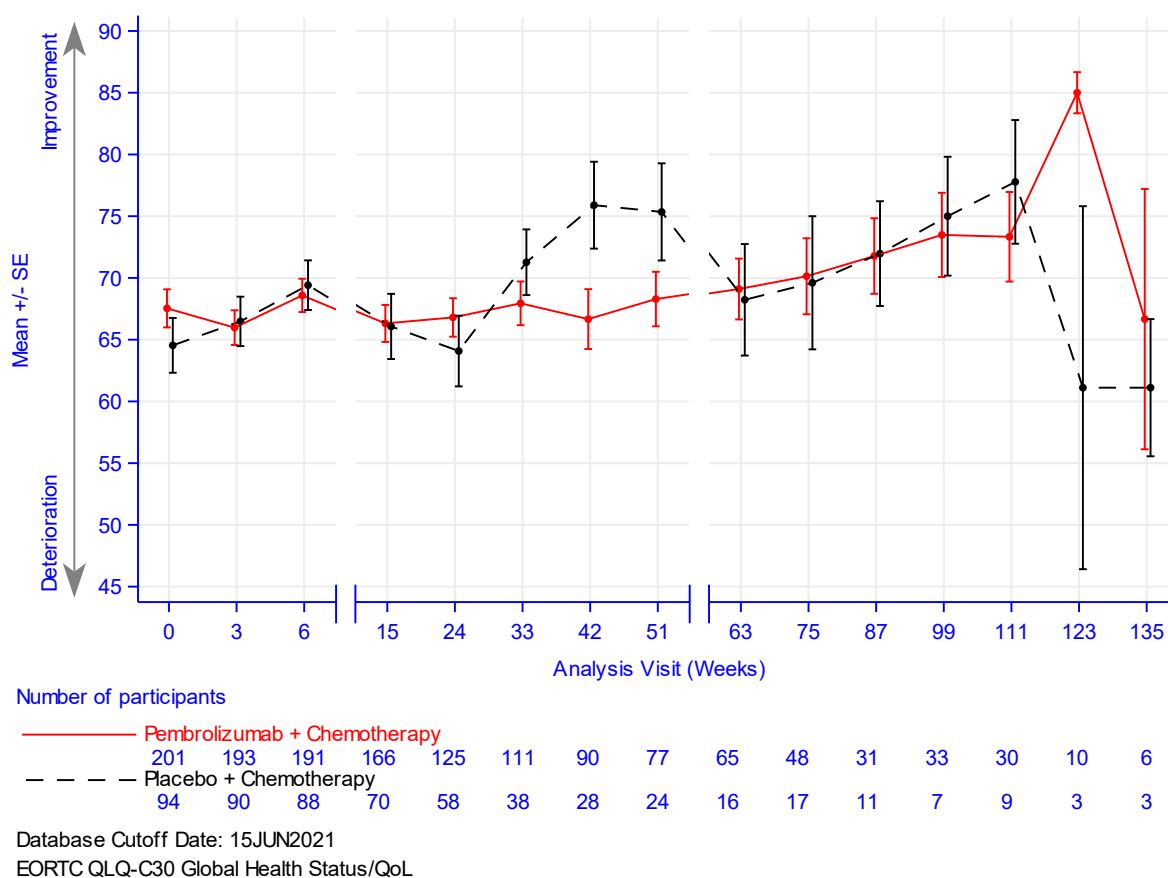


Abbildung 4G-122: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Tabelle 4G-101: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-C30 Physical Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Baseline		
N ^d	201	94
Mean (SD)	81.6 (18.1)	78.3 (19.8)
Median (Q1; Q3)	86.7 (73.3; 93.3)	80 (66.7; 93.3)
Min; Max	13.3; 100	6.7; 100
Week 3		
N ^d	193	90
Mean (SD)	79.2 (19.2)	78.3 (19)
Median (Q1; Q3)	86.7 (73.3; 93.3)	80 (66.7; 93.3)

EORTC QLQ-C30 Physical Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 100	26.7; 100
Week 6		
N ^d	191	88
Mean (SD)	79.5 (19.8)	77.2 (20.7)
Median (Q1; Q3)	86.7 (73.3; 93.3)	80 (66.7; 93.3)
Min; Max	6.7; 100	26.7; 100
Week 15		
N ^d	166	70
Mean (SD)	76.9 (21.3)	75.3 (24.3)
Median (Q1; Q3)	80 (73.3; 93.3)	80 (60; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	125	58
Mean (SD)	80.1 (17.1)	74.1 (26)
Median (Q1; Q3)	80 (73.3; 93.3)	83.3 (53.3; 100)
Min; Max	6.7; 100	0; 100
Week 33		
N ^d	111	38
Mean (SD)	79.9 (16.9)	80.4 (20.8)
Median (Q1; Q3)	80 (73.3; 93.3)	86.7 (66.7; 100)
Min; Max	20; 100	20; 100
Week 42		
N ^d	90	28
Mean (SD)	78.4 (19.9)	84 (15.6)
Median (Q1; Q3)	83.3 (73.3; 93.3)	86.7 (73.3; 100)
Min; Max	0; 100	46.7; 100
Week 51		
N ^d	77	24
Mean (SD)	78.2 (18)	83.3 (17.8)
Median (Q1; Q3)	86.7 (66.7; 93.3)	86.7 (73.3; 100)
Min; Max	33.3; 100	46.7; 100
Week 63		
N ^d	65	16
Mean (SD)	78.5 (18.8)	82.5 (15.4)
Median (Q1; Q3)	80 (66.7; 93.3)	86.7 (73.3; 96.7)
Min; Max	0; 100	53.3; 100
Week 75		
N ^d	48	17
Mean (SD)	74.9 (22.7)	78.8 (24.4)
Median (Q1; Q3)	80 (60; 93.3)	86.7 (60; 93.3)
Min; Max	0; 100	33.3; 100
Week 87		
N ^d	31	11
Mean (SD)	76.6 (21.4)	80.6 (23.6)
Median (Q1; Q3)	80 (66.7; 93.3)	93.3 (60; 93.3)

EORTC QLQ-C30 Physical Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	6.7; 100	26.7; 100
Week 99		
N ^d	33	7
Mean (SD)	79 (18)	74.3 (22.9)
Median (Q1; Q3)	86.7 (66.7; 93.3)	86.7 (53.3; 93.3)
Min; Max	33.3; 100	40; 100
Week 111		
N ^d	31	9
Mean (SD)	82.4 (14)	77.8 (22.1)
Median (Q1; Q3)	86.7 (73.3; 93.3)	86.7 (66.7; 93.3)
Min; Max	46.7; 100	40; 100
Week 123		
N ^d	10	3
Mean (SD)	88 (9.8)	77.8 (16.8)
Median (Q1; Q3)	86.7 (80; 100)	80 (60; 93.3)
Min; Max	73.3; 100	60; 93.3
Week 135		
N ^d	6	3
Mean (SD)	81.1 (17.6)	71.1 (16.8)
Median (Q1; Q3)	80 (73.3; 100)	73.3 (53.3; 86.7)
Min; Max	53.3; 100	53.3; 86.7
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

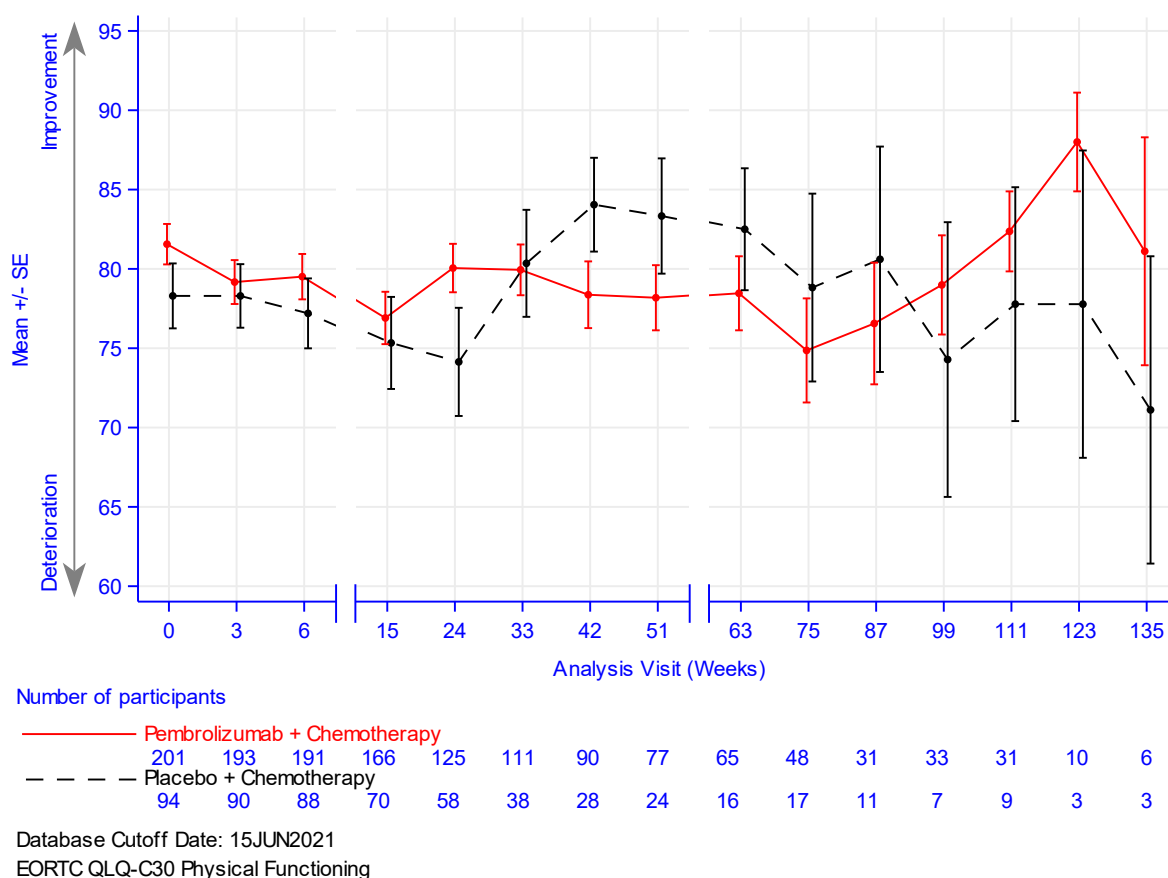


Abbildung 4G-123: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Tabelle 4G-102: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-C30 Role Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Baseline		
N ^d	201	94
Mean (SD)	78.5 (25.8)	78.5 (24.1)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 3		
N ^d	193	90
Mean (SD)	76.1 (25.9)	75.6 (25.1)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)

EORTC QLQ-C30 Role Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 6		
N ^d	191	88
Mean (SD)	77.2 (26.1)	78.2 (26.1)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 15		
N ^d	166	70
Mean (SD)	75 (27.9)	71.9 (27.6)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	66.7 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	125	58
Mean (SD)	78.5 (25.5)	68.4 (30.2)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	66.7 (50; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 33		
N ^d	111	38
Mean (SD)	77.5 (23.6)	78.5 (26.3)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	91.7 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 42		
N ^d	90	28
Mean (SD)	76.1 (27.9)	85.1 (17.8)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	100 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	50; 100
Week 51		
N ^d	77	24
Mean (SD)	79.2 (23.7)	80.6 (24.9)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	100 (66.7; 100)
Min; Max	16.7; 100	33.3; 100
Week 63		
N ^d	65	16
Mean (SD)	79.5 (23.7)	83.3 (20.2)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	100 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	50; 100
Week 75		
N ^d	48	17
Mean (SD)	76.4 (29.3)	76.5 (27.7)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	100 (50; 100)
Min; Max	0; 100	33.3; 100
Week 87		
N ^d	31	11
Mean (SD)	78 (25.6)	78.8 (28)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	100 (50; 100)

EORTC QLQ-C30 Role Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 100	33.3; 100
Week 99		
N ^d	33	7
Mean (SD)	82.3 (22)	76.2 (27)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (50; 100)
Min; Max	0; 100	33.3; 100
Week 111		
N ^d	31	9
Mean (SD)	84.4 (21.9)	72.2 (26.4)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	66.7 (66.7; 100)
Min; Max	33.3; 100	33.3; 100
Week 123		
N ^d	10	3
Mean (SD)	81.7 (31.9)	77.8 (19.2)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	66.7 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	66.7; 100
Week 135		
N ^d	6	3
Mean (SD)	83.3 (18.3)	55.6 (19.2)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	66.7 (33.3; 66.7)
Min; Max	66.7; 100	33.3; 66.7
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

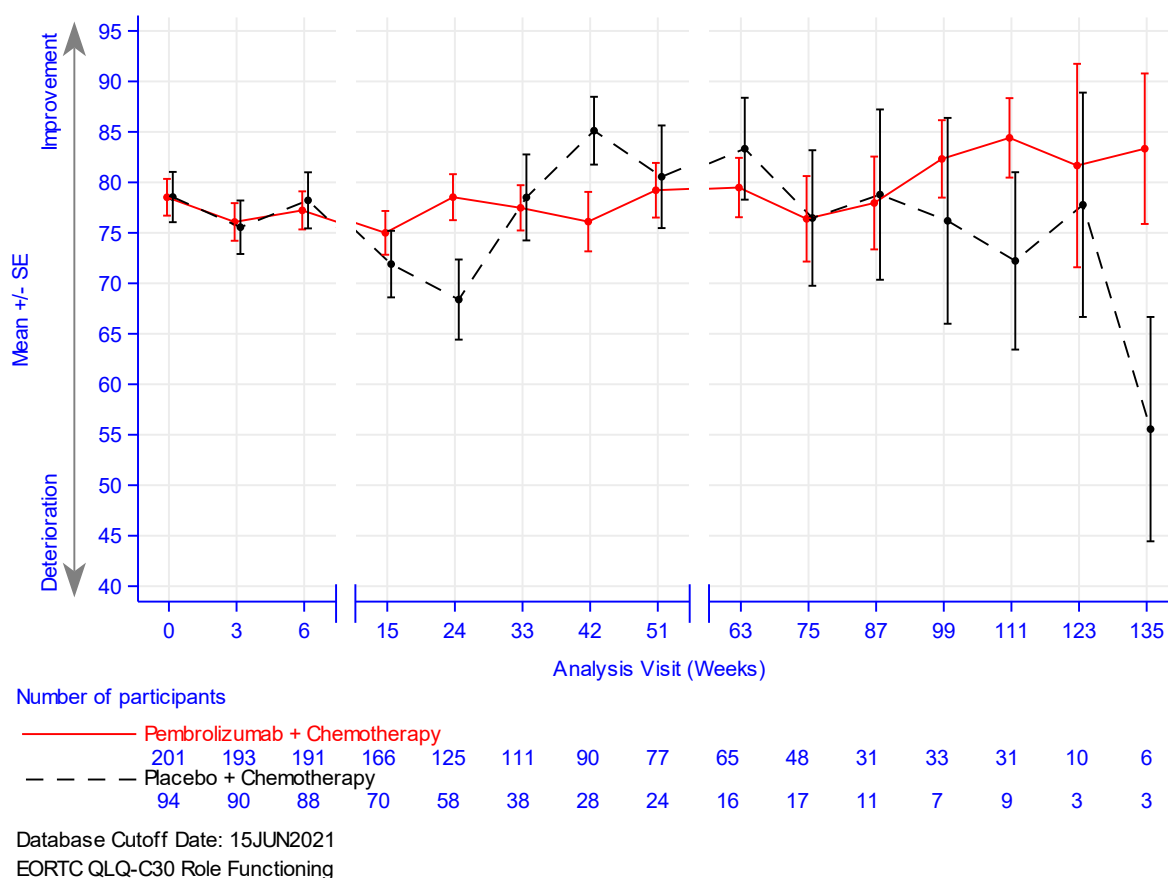


Abbildung 4G-124: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4G-103: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Baseline		
N ^d	201	94
Mean (SD)	73.3 (19.1)	72.5 (19.8)
Median (Q1; Q3)	75 (66.7; 83.3)	75 (66.7; 91.7)
Min; Max	16.7; 100	8.3; 100
Week 3		
N ^d	193	90
Mean (SD)	78.5 (19.4)	78 (21.2)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 91.7)	75 (66.7; 100)

EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	8.3; 100	0; 100
Week 6		
N ^d	191	88
Mean (SD)	78.3 (20.3)	79.5 (18)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 91.7)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	8.3; 100	33.3; 100
Week 15		
N ^d	166	70
Mean (SD)	74.5 (22.4)	74.3 (24.4)
Median (Q1; Q3)	75 (66.7; 91.7)	75 (66.7; 91.7)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	125	58
Mean (SD)	77.2 (19.5)	75.3 (24.7)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 91.7)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	8.3; 100	8.3; 100
Week 33		
N ^d	111	38
Mean (SD)	77.6 (19.6)	84.2 (19.4)
Median (Q1; Q3)	75 (66.7; 91.7)	91.7 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	25; 100
Week 42		
N ^d	90	28
Mean (SD)	76.4 (20.5)	86 (14)
Median (Q1; Q3)	75 (66.7; 100)	91.7 (75; 100)
Min; Max	8.3; 100	58.3; 100
Week 51		
N ^d	77	24
Mean (SD)	75.6 (22.5)	89.9 (13.5)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 91.7)	100 (79.2; 100)
Min; Max	0; 100	58.3; 100
Week 63		
N ^d	65	16
Mean (SD)	80.1 (17.8)	81.8 (16.4)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (70.8; 95.8)
Min; Max	16.7; 100	41.7; 100
Week 75		
N ^d	48	17
Mean (SD)	80 (18.1)	77 (23.3)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 95.8)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	8.3; 100	33.3; 100
Week 87		
N ^d	31	11
Mean (SD)	76.3 (16.3)	83.3 (25)
Median (Q1; Q3)	75 (66.7; 91.7)	91.7 (58.3; 100)

EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	50; 100	25; 100
Week 99		
N ^d	33	7
Mean (SD)	75.5 (22.6)	82.1 (22.3)
Median (Q1; Q3)	75 (66.7; 91.7)	91.7 (66.7; 100)
Min; Max	8.3; 100	41.7; 100
Week 111		
N ^d	31	9
Mean (SD)	80.4 (19.4)	75 (22.4)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	75 (58.3; 100)
Min; Max	33.3; 100	41.7; 100
Week 123		
N ^d	10	3
Mean (SD)	87.5 (15.3)	61.1 (26.8)
Median (Q1; Q3)	95.8 (75; 100)	50 (41.7; 91.7)
Min; Max	58.3; 100	41.7; 91.7
Week 135		
N ^d	6	3
Mean (SD)	70.8 (20.2)	80.6 (33.7)
Median (Q1; Q3)	79.2 (50; 83.3)	100 (41.7; 100)
Min; Max	41.7; 91.7	41.7; 100
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

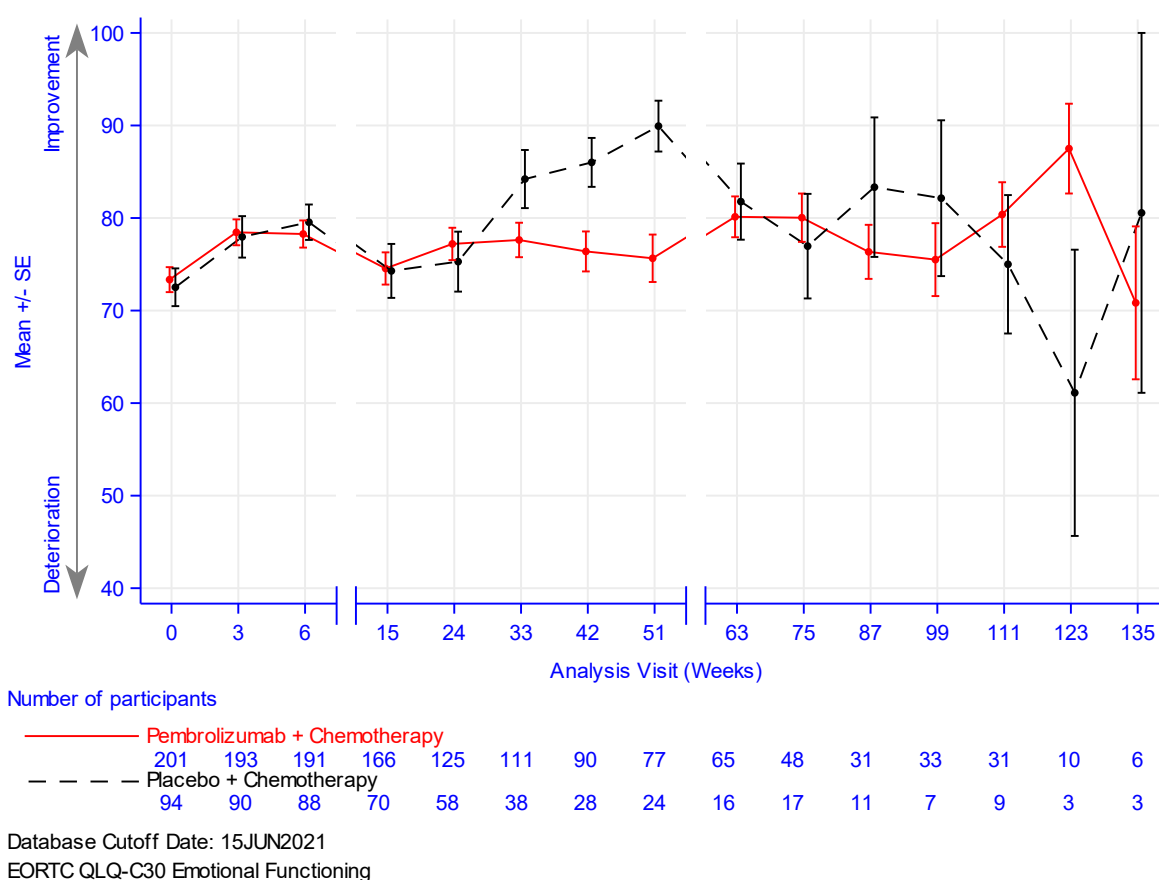


Abbildung 4G-125: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Tabelle 4G-104: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Baseline		
N ^d	201	94
Mean (SD)	85.4 (17.9)	86.9 (16.9)
Median (Q1; Q3)	83.3 (83.3; 100)	100 (83.3; 100)
Min; Max	0; 100	33.3; 100
Week 3		
N ^d	193	90
Mean (SD)	83.6 (20.4)	86.5 (16.6)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (83.3; 100)

EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 100	16.7; 100
Week 6		
N ^d	191	88
Mean (SD)	84.3 (18)	86.2 (18.6)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	100 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	16.7; 100
Week 15		
N ^d	166	70
Mean (SD)	80 (21.3)	83.3 (19.9)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	125	58
Mean (SD)	80.1 (20.8)	81.6 (24.1)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 33		
N ^d	111	38
Mean (SD)	82.1 (20.3)	87.7 (18.9)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	100 (83.3; 100)
Min; Max	0; 100	16.7; 100
Week 42		
N ^d	90	28
Mean (SD)	78.7 (21.9)	88.7 (15.1)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	100 (83.3; 100)
Min; Max	0; 100	50; 100
Week 51		
N ^d	77	24
Mean (SD)	81.4 (20.2)	86.8 (17)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	91.7 (83.3; 100)
Min; Max	0; 100	33.3; 100
Week 63		
N ^d	65	16
Mean (SD)	79.5 (20.4)	82.3 (18.7)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	33.3; 100
Week 75		
N ^d	48	17
Mean (SD)	81.9 (18.5)	76.5 (26.4)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (50; 100)
Min; Max	33.3; 100	16.7; 100
Week 87		
N ^d	31	11
Mean (SD)	83.9 (18.5)	81.8 (17.4)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)

EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	33.3; 100	50; 100
Week 99		
N ^d	33	7
Mean (SD)	78.3 (25.5)	83.3 (16.7)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	66.7; 100
Week 111		
N ^d	31	9
Mean (SD)	80.1 (21.7)	75.9 (23.7)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	16.7; 100	33.3; 100
Week 123		
N ^d	10	3
Mean (SD)	78.3 (15.8)	83.3 (28.9)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 83.3)	100 (50; 100)
Min; Max	50; 100	50; 100
Week 135		
N ^d	6	3
Mean (SD)	83.3 (33.3)	72.2 (9.6)
Median (Q1; Q3)	100 (83.3; 100)	66.7 (66.7; 83.3)
Min; Max	16.7; 100	66.7; 83.3
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

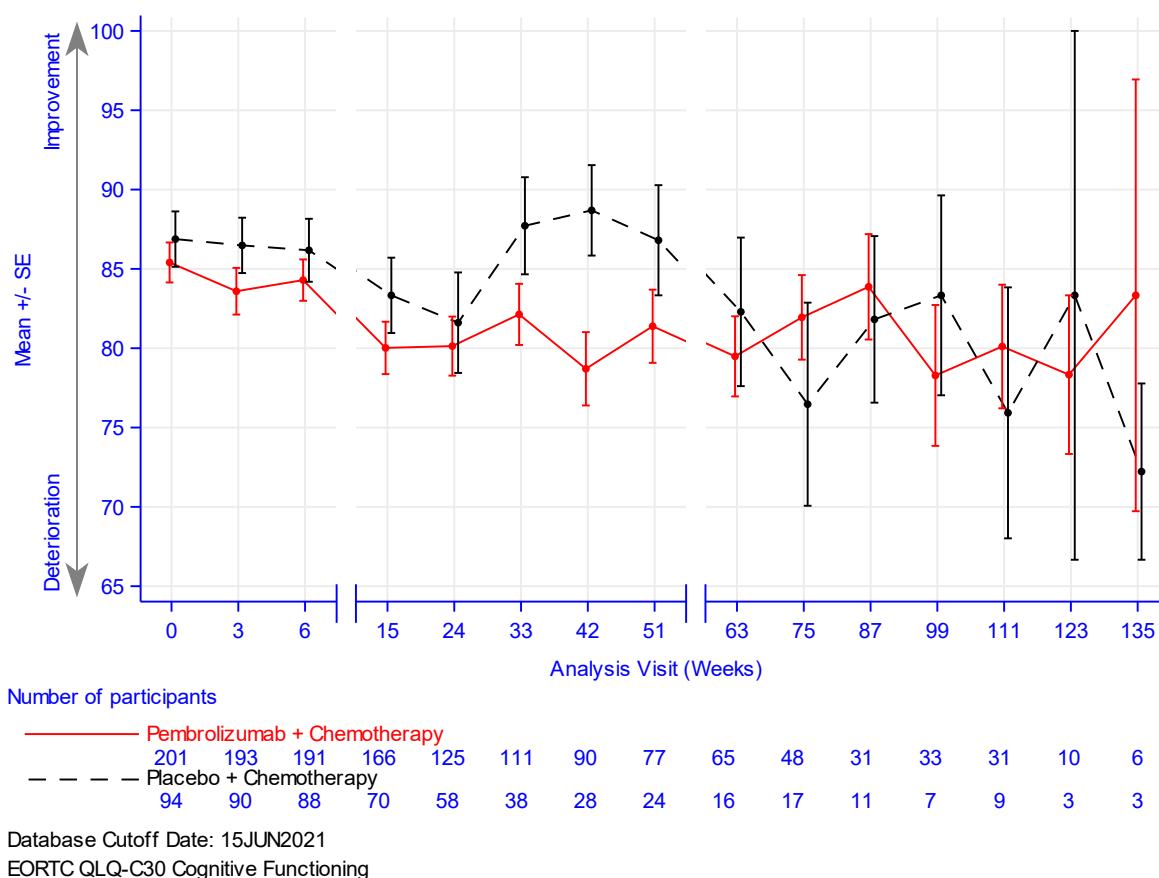


Abbildung 4G-126: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Tabelle 4G-105: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-C30 Social Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Baseline		
N ^d	201	94
Mean (SD)	79.9 (24.4)	77.8 (24.6)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 3		
N ^d	193	90
Mean (SD)	74.9 (25.5)	76.3 (24.9)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)

EORTC QLQ-C30 Social Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 6		
N ^d	191	88
Mean (SD)	78.5 (25.8)	80.1 (23)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 15		
N ^d	166	70
Mean (SD)	75.1 (26.7)	71.4 (28)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	66.7 (50; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	125	58
Mean (SD)	77.3 (24.8)	75.6 (28.1)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 33		
N ^d	111	38
Mean (SD)	82.3 (23.3)	82 (23.7)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	100 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 42		
N ^d	90	28
Mean (SD)	76.3 (26.7)	85.7 (16.8)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	100 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	50; 100
Week 51		
N ^d	77	24
Mean (SD)	81 (22.9)	88.2 (16.7)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	100 (83.3; 100)
Min; Max	0; 100	50; 100
Week 63		
N ^d	65	16
Mean (SD)	83.6 (20.7)	83.3 (14.9)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	66.7; 100
Week 75		
N ^d	48	17
Mean (SD)	79.2 (25.8)	73.5 (28.3)
Median (Q1; Q3)	91.7 (66.7; 100)	83.3 (50; 100)
Min; Max	0; 100	16.7; 100
Week 87		
N ^d	31	11
Mean (SD)	83.9 (20.4)	74.2 (31.1)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	100 (33.3; 100)

EORTC QLQ-C30 Social Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	33.3; 100	33.3; 100
Week 99		
N ^d	33	7
Mean (SD)	83.8 (23)	71.4 (30)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	66.7 (33.3; 100)
Min; Max	0; 100	33.3; 100
Week 111		
N ^d	31	9
Mean (SD)	87.6 (19.7)	74.1 (23.7)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	66.7 (66.7; 100)
Min; Max	33.3; 100	33.3; 100
Week 123		
N ^d	10	3
Mean (SD)	90 (14.1)	72.2 (34.7)
Median (Q1; Q3)	100 (83.3; 100)	83.3 (33.3; 100)
Min; Max	66.7; 100	33.3; 100
Week 135		
N ^d	6	3
Mean (SD)	77.8 (20.2)	66.7 (33.3)
Median (Q1; Q3)	75 (66.7; 100)	66.7 (33.3; 100)
Min; Max	50; 100	33.3; 100
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

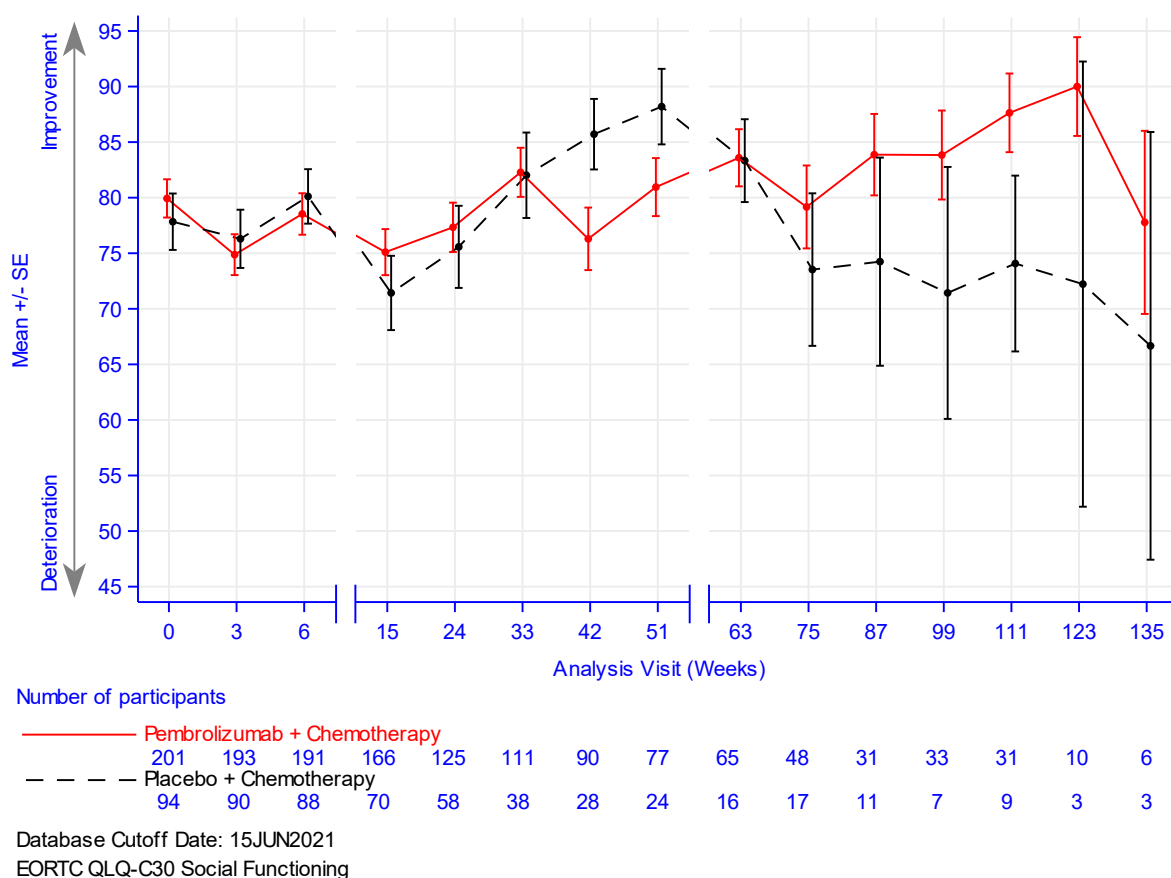


Abbildung 4G-127: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-BR23

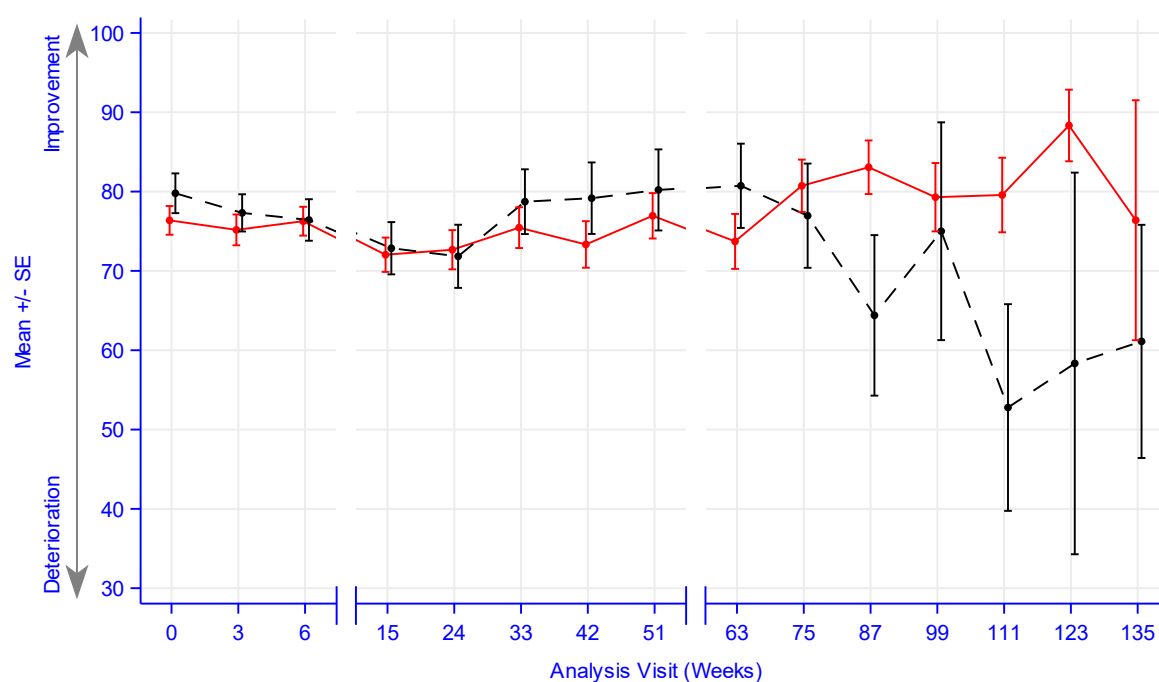
EORTC-QLQ-BR23: Funktionsskala Körperbild

Tabelle 4G-106: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-BR23 Body Image	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Baseline		
N ^d	201	94
Mean (SD)	76.4 (25.7)	79.8 (24.3)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	87.5 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 3		
N ^d	192	90
Mean (SD)	75.2 (27)	77.3 (22.2)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	75 (66.7; 100)

EORTC QLQ-BR23 Body Image	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 100	8.3; 100
Week 6		
N ^d	191	88
Mean (SD)	76.3 (25.1)	76.4 (24.5)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	79.2 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 15		
N ^d	166	70
Mean (SD)	72 (27.9)	72.9 (27.6)
Median (Q1; Q3)	79.2 (58.3; 100)	75 (58.3; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	125	58
Mean (SD)	72.7 (27.6)	71.8 (30.3)
Median (Q1; Q3)	75 (66.7; 100)	75 (58.3; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 33		
N ^d	111	38
Mean (SD)	75.5 (27.1)	78.7 (25.2)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	87.5 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 42		
N ^d	90	28
Mean (SD)	73.3 (27.8)	79.2 (23.8)
Median (Q1; Q3)	79.2 (58.3; 100)	87.5 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	16.7; 100
Week 51		
N ^d	77	24
Mean (SD)	76.9 (25.1)	80.2 (25)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	91.7 (58.3; 100)
Min; Max	0; 100	33.3; 100
Week 63		
N ^d	65	16
Mean (SD)	73.7 (27.9)	80.7 (21.2)
Median (Q1; Q3)	83.3 (58.3; 100)	87.5 (70.8; 100)
Min; Max	0; 100	33.3; 100
Week 75		
N ^d	48	17
Mean (SD)	80.7 (22.9)	77 (27.1)
Median (Q1; Q3)	91.7 (62.5; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	33.3; 100	25; 100
Week 87		
N ^d	31	11
Mean (SD)	83.1 (18.8)	64.4 (33.6)
Median (Q1; Q3)	91.7 (66.7; 100)	66.7 (33.3; 100)

EORTC QLQ-BR23 Body Image	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	41.7; 100	0; 100
Week 99		
N ^d	33	7
Mean (SD)	79.3 (24.7)	75 (36.3)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	91.7 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 111		
N ^d	31	9
Mean (SD)	79.6 (26.2)	52.8 (39.1)
Median (Q1; Q3)	91.7 (66.7; 100)	66.7 (16.7; 83.3)
Min; Max	8.3; 100	0; 100
Week 123		
N ^d	10	3
Mean (SD)	88.3 (14.3)	58.3 (41.7)
Median (Q1; Q3)	95.8 (75; 100)	58.3 (16.7; 100)
Min; Max	66.7; 100	16.7; 100
Week 135		
N ^d	6	3
Mean (SD)	76.4 (37)	61.1 (25.5)
Median (Q1; Q3)	95.8 (58.3; 100)	66.7 (33.3; 83.3)
Min; Max	8.3; 100	33.3; 83.3
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

201 192 191 166 125 111 90 77 65 48 31 33 31 10 6

- - - Placebo + Chemotherapy

94 90 88 70 58 38 28 24 16 17 11 7 9 3 3

Database Cutoff Date: 15JUN2021

EORTC QLQ-BR23 Body Image

Abbildung 4G-128: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperbild zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC-QLQ-BR23: Funktionsskala Sexuelle Aktivität

Tabelle 4G-107: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-BR23 Sexual Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Baseline		
N ^d	197	91
Mean (SD)	15.7 (21.7)	19 (24.9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 3		
N ^d	189	88
Mean (SD)	13.8 (21.1)	14.8 (20.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)

EORTC QLQ-BR23 Sexual Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 6		
N ^d	186	84
Mean (SD)	13.7 (20.9)	15.5 (20.7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 15		
N ^d	161	69
Mean (SD)	13 (19.9)	16.7 (22.5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	122	58
Mean (SD)	14.9 (21)	16.1 (21.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 83.3	0; 66.7
Week 33		
N ^d	105	38
Mean (SD)	12.9 (23.1)	20.2 (21.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16.7)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 42		
N ^d	89	28
Mean (SD)	12.5 (20.1)	20.2 (23.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	8.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 83.3	0; 66.7
Week 51		
N ^d	76	24
Mean (SD)	14 (20.9)	18.8 (23.7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
Week 63		
N ^d	62	16
Mean (SD)	12.9 (19.2)	15.6 (22.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 83.3	0; 66.7
Week 75		
N ^d	47	16
Mean (SD)	13.8 (20.7)	18.8 (24.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7
Week 87		
N ^d	29	11
Mean (SD)	16.1 (18.1)	15.2 (15.7)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)

EORTC QLQ-BR23 Sexual Functioning	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 66.7	0; 33.3
Week 99		
N ^d	33	7
Mean (SD)	14.1 (19.1)	9.5 (16.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 33.3
Week 111		
N ^d	29	9
Mean (SD)	16.7 (22.7)	20.4 (21.7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 83.3	0; 50
Week 123		
N ^d	10	3
Mean (SD)	6.7 (14.1)	16.7 (16.7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 33.3	0; 33.3
Week 135		
N ^d	6	3
Mean (SD)	11.1 (17.2)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 33.3	0; 0
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

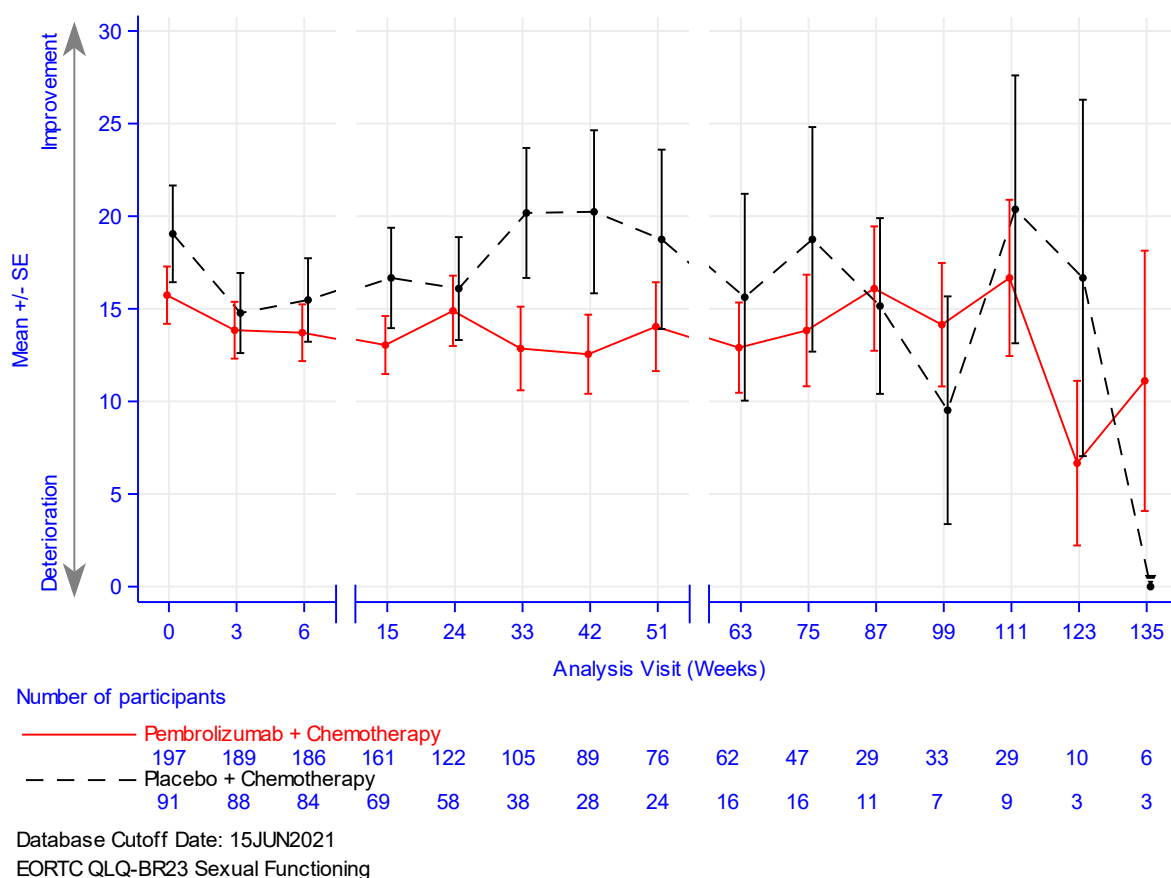


Abbildung 4G-129: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexuelle Aktivität zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC-QLQ-BR23: Funktionsskala Sexueller Genuss

Tabelle 4G-108: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Sexueller Genuss des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-BR23 Sexual Enjoyment ^c	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Baseline		
N ^d	71	36
Mean (SD)	49.3 (28.7)	47.2 (31.2)
Median (Q1; Q3)	33.3 (33.3; 66.7)	33.3 (33.3; 66.7)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 3		
N ^d	54	31
Mean (SD)	50.6 (25.7)	45.2 (23.6)
Median (Q1; Q3)	66.7 (33.3; 66.7)	33.3 (33.3; 66.7)

EORTC QLQ-BR23 Sexual Enjoyment ^c	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 6		
N ^d	55	31
Mean (SD)	48.5 (27.1)	44.1 (20)
Median (Q1; Q3)	33.3 (33.3; 66.7)	33.3 (33.3; 66.7)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 15		
N ^d	50	30
Mean (SD)	43.3 (24.5)	37.8 (22.7)
Median (Q1; Q3)	33.3 (33.3; 66.7)	33.3 (33.3; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	41	24
Mean (SD)	46.3 (30.6)	40.3 (26)
Median (Q1; Q3)	33.3 (33.3; 66.7)	33.3 (33.3; 50)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 33		
N ^d	27	16
Mean (SD)	50.6 (28.3)	47.9 (21)
Median (Q1; Q3)	33.3 (33.3; 66.7)	33.3 (33.3; 66.7)
Min; Max	0; 100	33.3; 100
Week 42		
N ^d	24	13
Mean (SD)	41.7 (28.2)	46.2 (21.7)
Median (Q1; Q3)	33.3 (33.3; 66.7)	33.3 (33.3; 66.7)
Min; Max	0; 100	33.3; 100
Week 51		
N ^d	25	10
Mean (SD)	42.7 (28.1)	50 (28.3)
Median (Q1; Q3)	33.3 (33.3; 66.7)	50 (33.3; 66.7)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 63		
N ^d	20	7
Mean (SD)	36.7 (18.4)	42.9 (16.3)
Median (Q1; Q3)	33.3 (33.3; 33.3)	33.3 (33.3; 66.7)
Min; Max	0; 66.7	33.3; 66.7
Week 75		
N ^d	14	7
Mean (SD)	38.1 (22.1)	47.6 (17.8)
Median (Q1; Q3)	33.3 (33.3; 66.7)	33.3 (33.3; 66.7)
Min; Max	0; 66.7	33.3; 66.7
Week 87		
N ^d	12	5
Mean (SD)	38.9 (19.2)	53.3 (29.8)
Median (Q1; Q3)	33.3 (33.3; 50)	33.3 (33.3; 66.7)

EORTC QLQ-BR23 Sexual Enjoyment ^c	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 66.7	33.3; 100
Week 99		
N ^d	12	3
Mean (SD)	47.2 (30)	33.3 (0)
Median (Q1; Q3)	33.3 (33.3; 66.7)	33.3 (33.3; 33.3)
Min; Max	0; 100	33.3; 33.3
Week 111		
N ^d	10	4
Mean (SD)	46.7 (28.1)	58.3 (31.9)
Median (Q1; Q3)	33.3 (33.3; 66.7)	50 (33.3; 83.3)
Min; Max	0; 100	33.3; 100
Week 123		
N ^d	2	2
Mean (SD)	50 (23.6)	16.7 (23.6)
Median (Q1; Q3)	50 (33.3; 66.7)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	33.3; 66.7	0; 33.3
Week 135		
N ^d	1	0
Mean (SD)	33.3 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33.3 (33.3; 33.3)	- (-; -)
Min; Max	33.3; 33.3	-; -
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 d: Number of observations at each time point e: For participants who were not sexually active, no answer was given to sexual enjoyment item CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

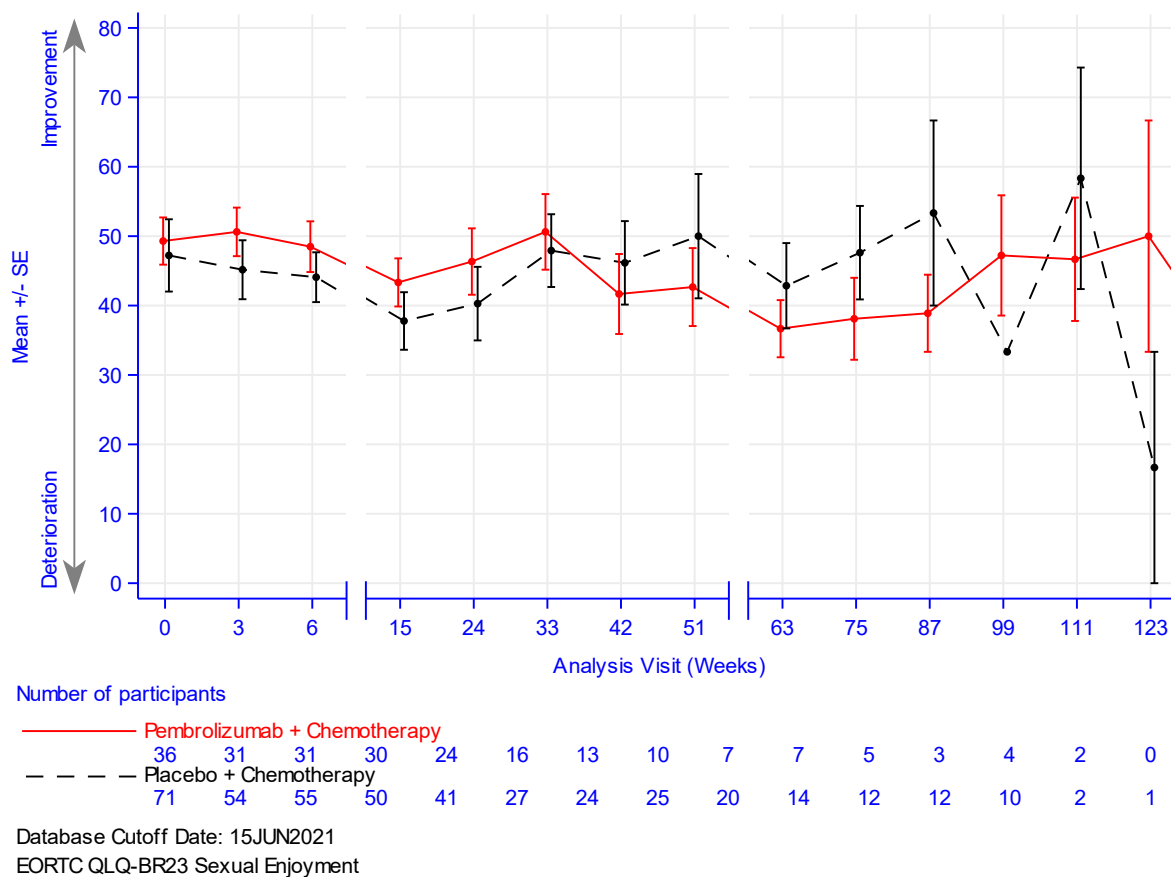


Abbildung 4G-130: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexueller Genuss zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

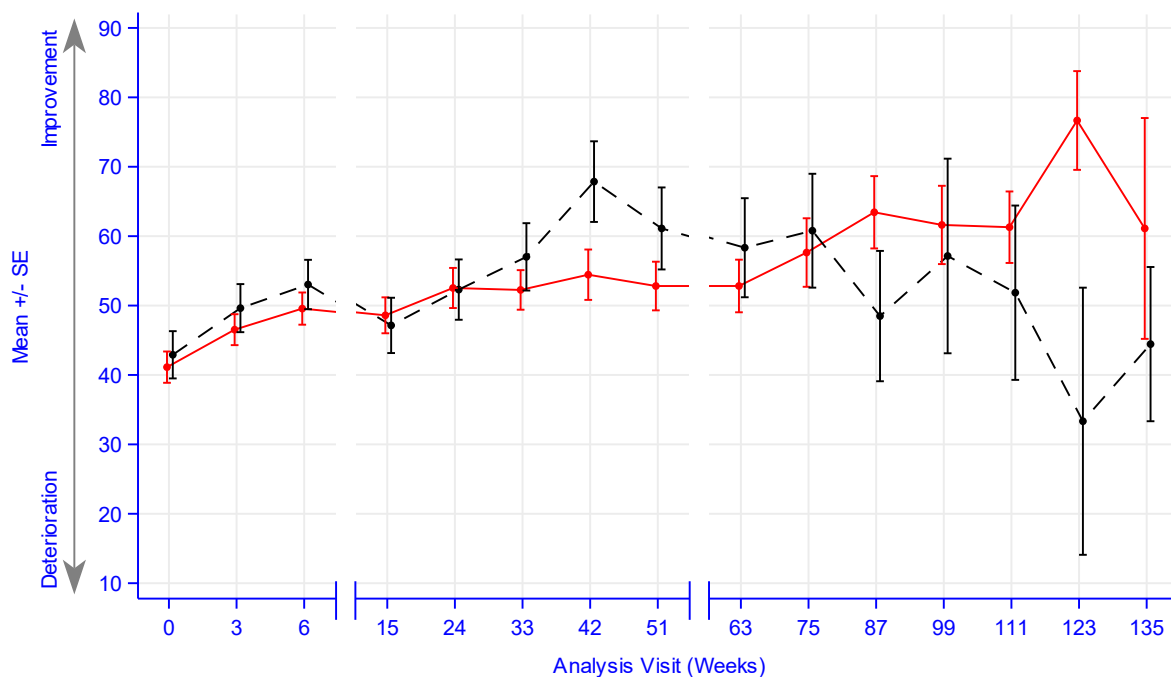
EORTC-QLQ-BR23: Funktionsskala Zukunftsperspektive

Tabelle 4G-109: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-BR23 Future Perspective	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Baseline		
N ^d	201	94
Mean (SD)	41.1 (32)	42.9 (33)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 66.7)	33.3 (0; 66.7)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 3		
N ^d	192	90
Mean (SD)	46.5 (30.9)	49.6 (32.9)
Median (Q1; Q3)	33.3 (33.3; 66.7)	66.7 (33.3; 66.7)

EORTC QLQ-BR23 Future Perspective	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 6		
N ^d	191	88
Mean (SD)	49.6 (32.1)	53 (33.4)
Median (Q1; Q3)	66.7 (33.3; 66.7)	66.7 (33.3; 66.7)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 15		
N ^d	166	70
Mean (SD)	48.6 (33.4)	47.1 (33.3)
Median (Q1; Q3)	66.7 (33.3; 66.7)	33.3 (33.3; 66.7)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 24		
N ^d	125	58
Mean (SD)	52.5 (32.3)	52.3 (33.1)
Median (Q1; Q3)	66.7 (33.3; 66.7)	66.7 (33.3; 66.7)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 33		
N ^d	111	38
Mean (SD)	52.3 (30)	57 (29.9)
Median (Q1; Q3)	66.7 (33.3; 66.7)	66.7 (33.3; 66.7)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 42		
N ^d	90	28
Mean (SD)	54.4 (34.4)	67.9 (30.7)
Median (Q1; Q3)	66.7 (33.3; 66.7)	66.7 (33.3; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 51		
N ^d	77	24
Mean (SD)	52.8 (30.8)	61.1 (28.9)
Median (Q1; Q3)	66.7 (33.3; 66.7)	66.7 (33.3; 83.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 63		
N ^d	65	16
Mean (SD)	52.8 (30.6)	58.3 (28.5)
Median (Q1; Q3)	66.7 (33.3; 66.7)	66.7 (50; 66.7)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 75		
N ^d	48	17
Mean (SD)	57.6 (34.2)	60.8 (33.8)
Median (Q1; Q3)	66.7 (33.3; 83.3)	66.7 (33.3; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 87		
N ^d	31	11
Mean (SD)	63.4 (29)	48.5 (31.1)
Median (Q1; Q3)	66.7 (66.7; 66.7)	66.7 (33.3; 66.7)

EORTC QLQ-BR23 Future Perspective	Study: KEYNOTE 355 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b N ^c = 217	Placebo + Chemotherapy ^b N ^c = 100
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 99		
N ^d	33	7
Mean (SD)	61.6 (32.4)	57.1 (37.1)
Median (Q1; Q3)	66.7 (66.7; 66.7)	66.7 (33.3; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 111		
N ^d	31	9
Mean (SD)	61.3 (28.7)	51.9 (37.7)
Median (Q1; Q3)	66.7 (33.3; 66.7)	66.7 (33.3; 66.7)
Min; Max	0; 100	0; 100
Week 123		
N ^d	10	3
Mean (SD)	76.7 (22.5)	33.3 (33.3)
Median (Q1; Q3)	66.7 (66.7; 100)	33.3 (0; 66.7)
Min; Max	33.3; 100	0; 66.7
Week 135		
N ^d	6	3
Mean (SD)	61.1 (39)	44.4 (19.2)
Median (Q1; Q3)	66.7 (33.3; 100)	33.3 (33.3; 66.7)
Min; Max	0; 100	33.3; 66.7
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10 d: Number of observations at each time point CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

201 192 191 166 125 111 90 77 65 48 31 33 31 10 6

- - - Placebo + Chemotherapy

94 90 88 70 58 38 28 24 16 17 11 7 9 3 3

Database Cutoff Date: 15JUN2021

EORTC QLQ-BR23 Future Perspective

Abbildung 4G-131: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Zukunftsperspektive zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021)

Anhang 4-G7.5: Nebenwirkungen – RCT (15. Juni 2021)

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen werden die patientenrelevanten Endpunkte Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) und Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) dargestellt.

Anhang 4-G7.5.1: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – RCT (15. Juni 2021)

Tabelle 4G-110: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b	
	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}
Adverse Events	219	216 (98.6)	0.6 [0.4; 1.0]	103	100 (97.1)	1.0 [0.4; 1.1]	1.16 [0.91; 1.47]	0.232
Serious Adverse Events	219	65 (29.7)	128.0 [109.9; -]	103	25 (24.3)	Not reached [86.4; -]	1.12 [0.70; 1.78]	0.636
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)	219	174 (79.5)	7.3 [5.1; 12.1]	103	73 (70.9)	9.0 [6.1; 13.3]	1.10 [0.84; 1.45]	0.483
Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation	219	53 (24.2)	Not reached [-; -]	103	9 (8.7)	Not reached [86.4; -]	2.59 [1.28; 5.25]	0.008
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: Number of participants: all-participants-as-treated population with PD-L1 CPS ≥ 10 d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1								

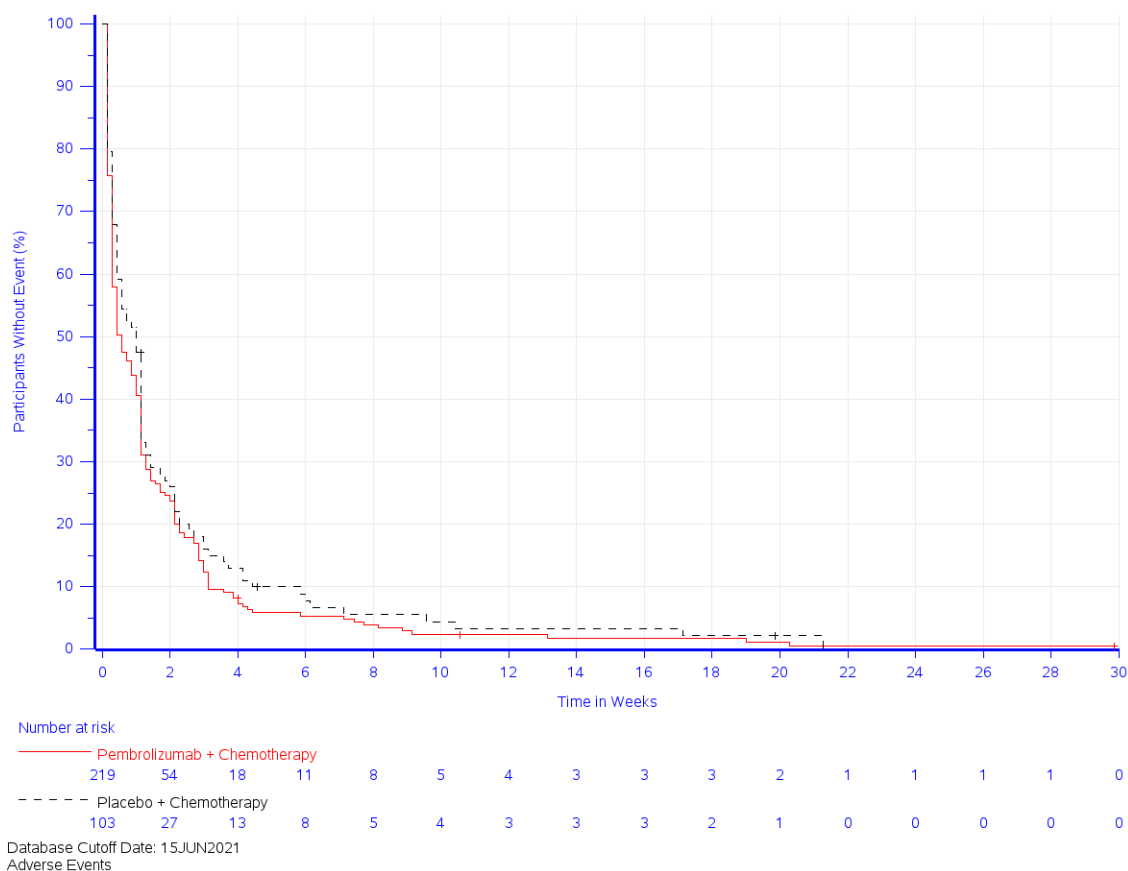
Unerwünschte Ereignisse gesamt

Abbildung 4G-132: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

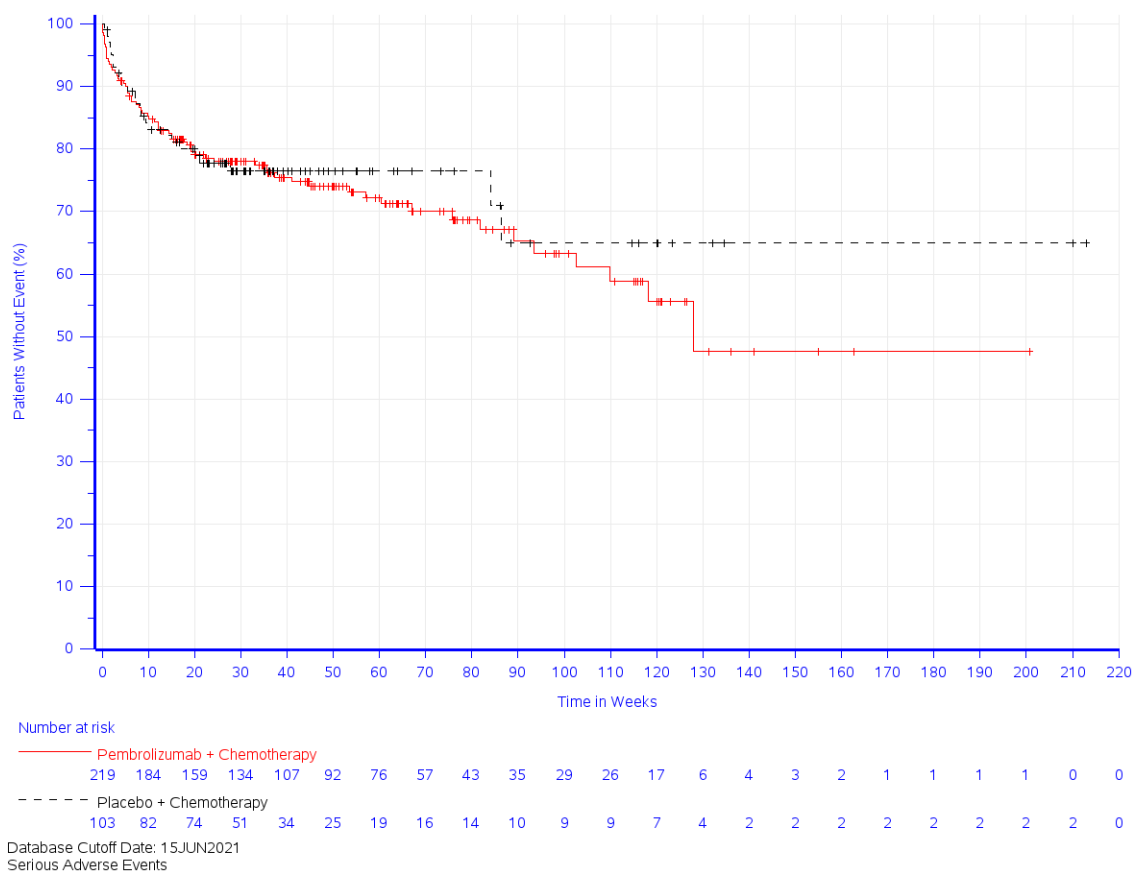
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Abbildung 4G-133: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

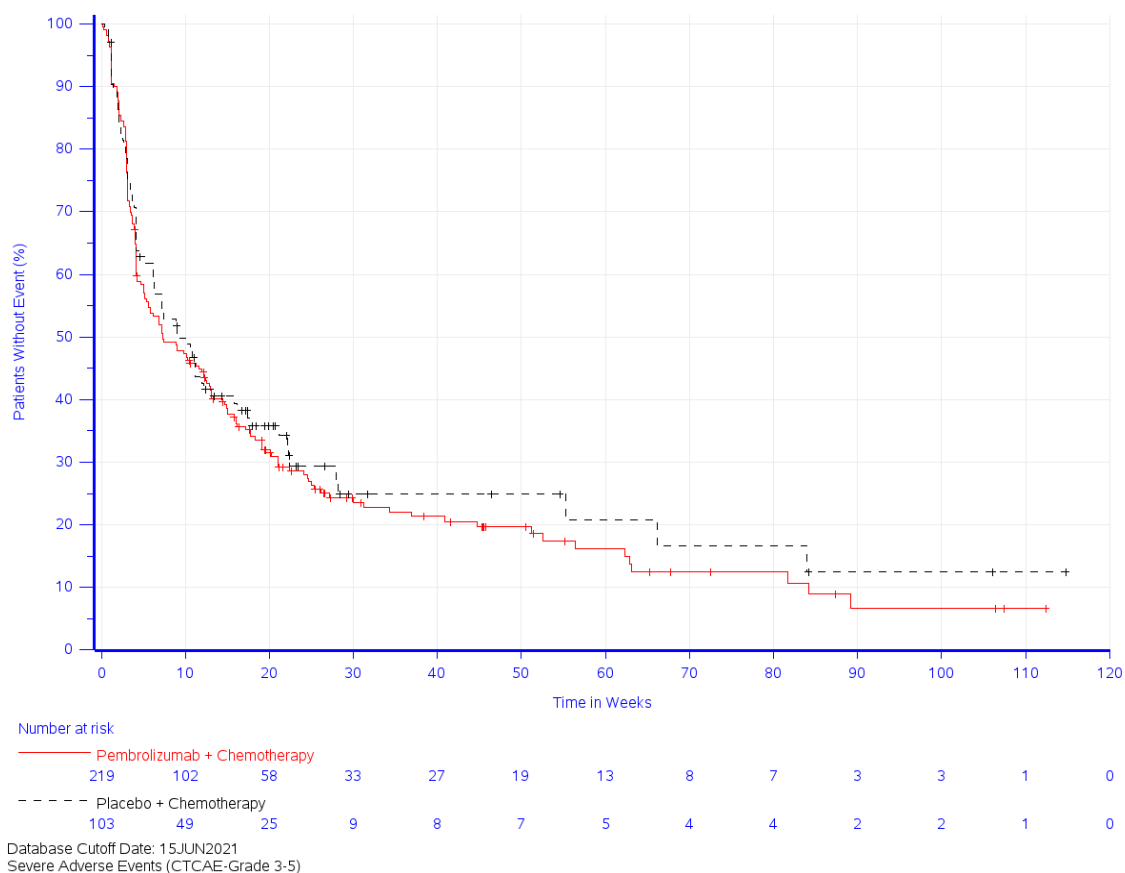
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Abbildung 4G-134: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTAC-Grad 3-5) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

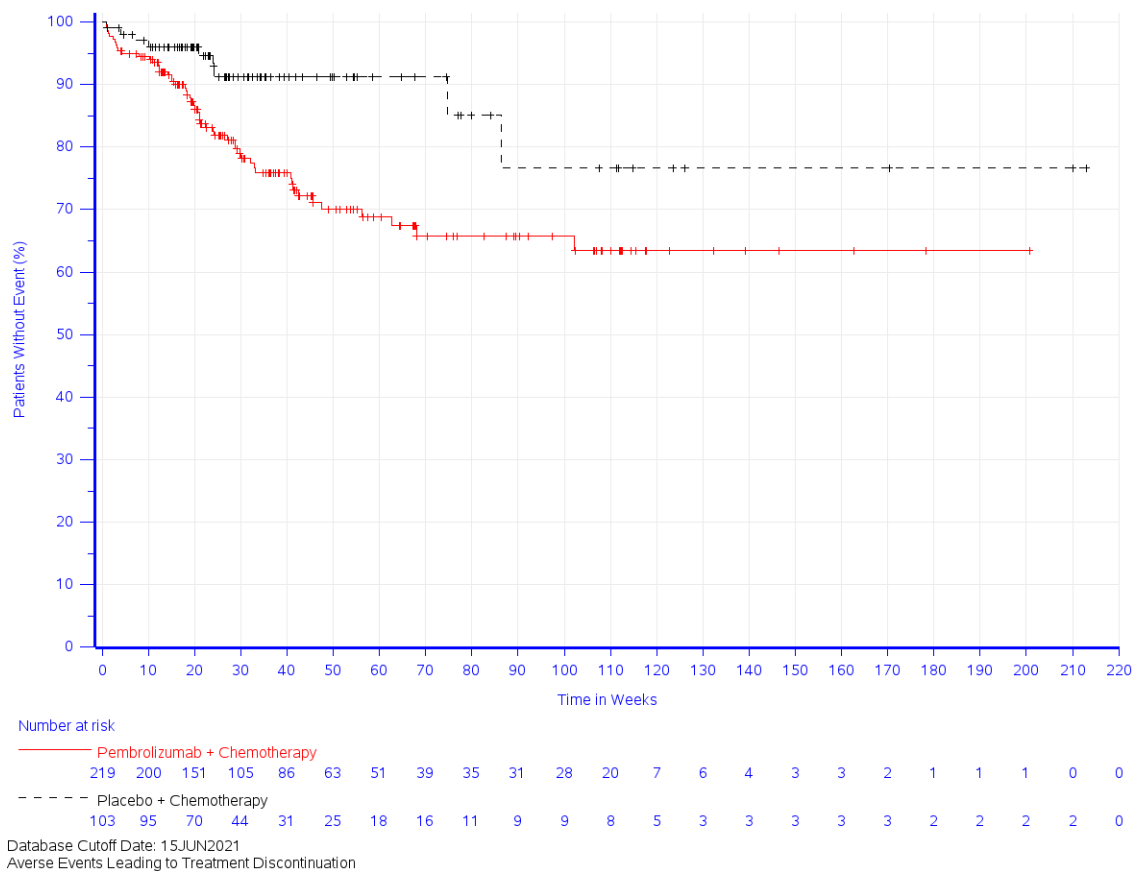
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Abbildung 4G-135: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Anhang 4-G7.5.2: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – RCT (15. Juni 2021)***Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)***

Tabelle 4G-111: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b (N ^c =219)		Placebo + Chemotherapy ^b (N ^c =103)		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		
Adverse Events by SOC and PT ^d	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio ^f [95 %-CI]	p-Value ^{fg}	Adjusted p-Value ^h
Blood and lymphatic system disorders	145 (66.2)	9.1 [6.1; 13.1]	71 (68.9)	5.9 [3.1; 9.1]	0.81 [0.61; 1.08]	0.144	0.606
Anaemia	114 (52.1)	23.1 [14.9; 62.1]	53 (51.5)	18.1 [11.0; 50.9]	0.89 [0.64; 1.23]	0.468	n.s.
Leukopenia	43 (19.6)	Not reached [-; -]	22 (21.4)	Not reached [-; -]	0.87 [0.52; 1.46]	0.597	n.s.
Neutropenia	88 (40.2)	Not reached [51.1; -]	41 (39.8)	Not reached [20.6; -]	0.98 [0.68; 1.43]	0.936	n.s.
Thrombocytopenia	43 (19.6)	Not reached [-; -]	25 (24.3)	Not reached [-; -]	0.72 [0.44; 1.18]	0.189	n.s.
Cardiac disorders	25 (11.4)	Not reached [-; -]	3 (2.9)	Not reached [-; -]	3.60 [1.08; 11.93]	0.036	0.382
Palpitations	11 (5.0)	Not reached [-; -]	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.031	n.s.
Ear and labyrinth disorders	19 (8.7)	Not reached [-; -]	6 (5.8)	Not reached [136.1; -]	1.37 [0.54; 3.43]	0.506	0.722
Endocrine disorders	53 (24.2)	Not reached [118.3; -]	3 (2.9)	Not reached [-; -]	8.56 [2.68; 27.41]	< 0.001	0.006
Hyperthyroidism	10 (4.6)	Not reached [-; -]	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.031	0.031
Hypothyroidism	44 (20.1)	Not reached [-; -]	3 (2.9)	Not reached [-; -]	6.94 [2.15; 22.34]	0.001	0.002
Eye disorders	40 (18.3)	Not reached [-; -]	14 (13.6)	Not reached [-; -]	1.25 [0.68; 2.30]	0.475	0.722
Dry eye	11 (5.0)	Not reached [-; -]	2 (1.9)	Not reached [-; -]	2.36 [0.52; 10.68]	0.263	n.s.
Gastrointestinal disorders	168 (76.7)	3.1 [2.0; 6.0]	68 (66.0)	5.1 [3.1; 10.7]	1.23 [0.93; 1.64]	0.142	0.606
Abdominal pain	22 (10.0)	Not reached [-; -]	11 (10.7)	Not reached [-; -]	0.84 [0.41; 1.75]	0.648	n.s.
Abdominal pain upper	15 (6.8)	Not reached [153.1; -]	7 (6.8)	Not reached [-; -]	0.97 [0.40; 2.39]	0.950	n.s.
Constipation	69 (31.5)	Not reached [131.6; -]	25 (24.3)	Not reached [-; -]	1.27 [0.80; 2.01]	0.309	n.s.
Diarrhoea	66 (30.1)	Not reached [102.3; -]	17 (16.5)	Not reached [80.0; -]	1.72 [1.01; 2.94]	0.047	n.s.
Dry mouth	11 (5.0)	Not reached [-; -]	3 (2.9)	Not reached [-; -]	1.59 [0.44; 5.70]	0.480	n.s.

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b (N ^c =219)		Placebo + Chemotherapy ^b (N ^c =103)		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		
Adverse Events by SOC and PT ^d	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio ^f [95 %-CI]	p-Value ^g	Adjusted p-Value ^h
Dyspepsia	18 (8.2)	Not reached [-; -]	7 (6.8)	Not reached [-; -]	1.10 [0.46; 2.63]	0.839	n.s.
Nausea	104 (47.5)	42.3 [22.3; -]	46 (44.7)	39.6 [12.1; -]	1.03 [0.73; 1.45]	0.880	n.s.
Stomatitis	21 (9.6)	Not reached [138.0; -]	8 (7.8)	Not reached [-; -]	1.18 [0.52; 2.66]	0.694	n.s.
Vomiting	61 (27.9)	Not reached [-; -]	17 (16.5)	Not reached [-; -]	1.57 [0.92; 2.70]	0.099	n.s.
General disorders and administration site conditions	159 (72.6)	10.0 [6.1; 17.4]	67 (65.0)	15.4 [7.1; 20.9]	1.08 [0.81; 1.44]	0.584	0.722
Asthenia	45 (20.5)	Not reached [113.7; -]	16 (15.5)	Not reached [-; -]	1.23 [0.70; 2.18]	0.472	n.s.
Chest pain	10 (4.6)	Not reached [-; -]	2 (1.9)	Not reached [-; -]	2.09 [0.46; 9.58]	0.341	n.s.
Chills	12 (5.5)	Not reached [-; -]	2 (1.9)	Not reached [-; -]	2.75 [0.62; 12.32]	0.185	n.s.
Fatigue	69 (31.5)	Not reached [-; -]	28 (27.2)	Not reached [77.4; -]	1.13 [0.73; 1.76]	0.583	n.s.
Malaise	12 (5.5)	Not reached [-; -]	6 (5.8)	Not reached [-; -]	0.90 [0.34; 2.40]	0.832	n.s.
Mucosal inflammation	13 (5.9)	Not reached [-; -]	6 (5.8)	Not reached [-; -]	0.92 [0.35; 2.44]	0.873	n.s.
Oedema peripheral	26 (11.9)	Not reached [-; -]	9 (8.7)	Not reached [-; -]	1.17 [0.55; 2.51]	0.679	n.s.
Pyrexia	46 (21.0)	Not reached [125.6; -]	23 (22.3)	Not reached [84.4; -]	0.84 [0.51; 1.39]	0.492	n.s.
Hepatobiliary disorders	12 (5.5)	Not reached [-; -]	6 (5.8)	Not reached [-; -]	0.80 [0.30; 2.14]	0.653	0.722
Infections and infestations	122 (55.7)	29.9 [21.3; 43.0]	42 (40.8)	42.0 [29.1; 75.0]	1.30 [0.92; 1.85]	0.141	0.606
Influenza	11 (5.0)	Not reached [-; -]	4 (3.9)	Not reached [-; -]	1.11 [0.35; 3.50]	0.856	n.s.
Nasopharyngitis	22 (10.0)	Not reached [131.6; -]	7 (6.8)	Not reached [-; -]	1.23 [0.53; 2.90]	0.628	n.s.
Pneumonia	13 (5.9)	Not reached [-; -]	3 (2.9)	Not reached [-; -]	1.67 [0.47; 5.88]	0.424	n.s.
Upper respiratory tract infection	26 (11.9)	Not reached [-; -]	8 (7.8)	Not reached [85.3; -]	1.31 [0.59; 2.90]	0.502	n.s.
Urinary tract infection	18 (8.2)	Not reached [138.7; -]	4 (3.9)	Not reached [-; -]	1.83 [0.62; 5.44]	0.274	n.s.
Injury, poisoning and procedural complications	30 (13.7)	Not reached [-; -]	9 (8.7)	Not reached [-; -]	1.40 [0.66; 2.95]	0.380	0.722
Investigations	135 (61.6)	11.1 [6.9; 17.9]	56 (54.4)	22.0 [9.0; 51.9]	1.13 [0.83; 1.54]	0.443	0.722
Alanine aminotransferase increased	54 (24.7)	Not reached [-; -]	22 (21.4)	126.1 [84.0; -]	1.08 [0.66; 1.78]	0.748	n.s.
Aspartate aminotransferase	48	Not reached	18	126.1	1.17	0.576	n.s.

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b (N ^c =219)		Placebo + Chemotherapy ^b (N ^c =103)		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		
Adverse Events by SOC and PT ^d	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio ^f [95 %-CI]	p-Value ^g	Adjusted p-Value ^h
increased	(21.9)	[-; -]	(17.5)	[126.1; -]	[0.68; 2.01]		
Blood alkaline phosphatase increased	13 (5.9)	Not reached [-; -]	11 (10.7)	Not reached [138.3; -]	0.51 [0.23; 1.13]	0.098	n.s.
Blood lactate dehydrogenase increased	10 (4.6)	Not reached [-; -]	6 (5.8)	Not reached [138.3; -]	0.67 [0.24; 1.86]	0.447	n.s.
Lymphocyte count decreased	11 (5.0)	Not reached [145.1; -]	6 (5.8)	Not reached [-; -]	0.82 [0.30; 2.21]	0.690	n.s.
Neutrophil count decreased	53 (24.2)	145.1 [145.1; -]	21 (20.4)	Not reached [-; -]	1.17 [0.70; 1.93]	0.551	n.s.
Platelet count decreased	41 (18.7)	Not reached [-; -]	15 (14.6)	Not reached [-; -]	1.23 [0.68; 2.22]	0.499	n.s.
Weight decreased	22 (10.0)	Not reached [-; -]	6 (5.8)	Not reached [-; -]	1.53 [0.62; 3.78]	0.358	n.s.
Weight increased	10 (4.6)	Not reached [-; -]	1 (1.0)	Not reached [-; -]	4.26 [0.54; 33.35]	0.167	n.s.
White blood cell count decreased	41 (18.7)	Not reached [145.1; -]	20 (19.4)	Not reached [-; -]	0.93 [0.54; 1.58]	0.779	n.s.
Metabolism and nutrition disorders	84 (38.4)	90.3 [51.3; -]	30 (29.1)	Not reached [64.9; -]	1.25 [0.83; 1.90]	0.287	0.722
Decreased appetite	51 (23.3)	Not reached [113.7; -]	13 (12.6)	Not reached [-; -]	1.81 [0.98; 3.33]	0.056	n.s.
Hyperglycaemia	12 (5.5)	Not reached [-; -]	5 (4.9)	Not reached [106.6; -]	0.85 [0.30; 2.42]	0.758	n.s.
Hypokalaemia	11 (5.0)	Not reached [-; -]	8 (7.8)	Not reached [-; -]	0.52 [0.21; 1.31]	0.165	n.s.
Musculoskeletal and connective tissue disorders	126 (57.5)	24.7 [15.1; 41.6]	51 (49.5)	30.7 [20.3; 40.9]	1.17 [0.84; 1.61]	0.358	0.722
Arthralgia	60 (27.4)	Not reached [-; -]	21 (20.4)	Not reached [70.6; -]	1.24 [0.75; 2.05]	0.394	n.s.
Back pain	30 (13.7)	Not reached [-; -]	17 (16.5)	Not reached [91.3; -]	0.72 [0.39; 1.30]	0.273	n.s.
Bone pain	12 (5.5)	Not reached [-; -]	5 (4.9)	Not reached [-; -]	0.98 [0.34; 2.80]	0.974	n.s.
Musculoskeletal chest pain	16 (7.3)	Not reached [157.3; -]	4 (3.9)	Not reached [129.6; -]	1.78 [0.59; 5.32]	0.306	n.s.
Myalgia	23 (10.5)	Not reached [-; -]	14 (13.6)	Not reached [-; -]	0.74 [0.38; 1.44]	0.379	n.s.
Neck pain	17 (7.8)	Not reached [-; -]	7 (6.8)	Not reached [-; -]	1.01 [0.42; 2.43]	0.988	n.s.
Pain in extremity	23 (10.5)	Not reached [-; -]	15 (14.6)	Not reached [-; -]	0.58 [0.30; 1.12]	0.105	n.s.
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	11 (5.0)	Not reached [127.9; -]	7 (6.8)	Not reached [-; -]	0.58 [0.22; 1.51]	0.264	0.722
Nervous system disorders	121 (55.3)	25.7 [16.3; 39.9]	50 (48.5)	25.6 [14.1; -]	1.10 [0.79; 1.52]	0.590	0.722
Dizziness	22 (10.0)	Not reached [160.1; -]	7 (6.8)	Not reached [-; -]	1.33 [0.57; 3.12]	0.511	n.s.

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b (N ^c =219)		Placebo + Chemotherapy ^b (N ^c =103)		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		
Adverse Events by SOC and PT ^d	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio ^f [95 %-CI]	p-Value ^g	Adjusted p-Value ^h
Dysgeusia	26 (11.9)	Not reached [-; -]	1 (1.0)	Not reached [-; -]	12.40 [1.68; 91.37]	0.013	n.s.
Headache	48 (21.9)	Not reached [-; -]	23 (22.3)	Not reached [-; -]	0.85 [0.52; 1.40]	0.529	n.s.
Neuropathy peripheral	29 (13.2)	Not reached [-; -]	20 (19.4)	Not reached [99.9; -]	0.60 [0.34; 1.06]	0.078	n.s.
Peripheral sensory neuropathy	17 (7.8)	Not reached [-; -]	3 (2.9)	Not reached [-; -]	2.51 [0.74; 8.58]	0.141	n.s.
Psychiatric disorders	45 (20.5)	Not reached [-; -]	15 (14.6)	Not reached [-; -]	1.37 [0.76; 2.46]	0.291	0.722
Insomnia	22 (10.0)	Not reached [-; -]	9 (8.7)	Not reached [-; -]	1.10 [0.50; 2.38]	0.815	n.s.
Renal and urinary disorders	19 (8.7)	Not reached [-; -]	6 (5.8)	Not reached [105.1; -]	1.24 [0.49; 3.10]	0.652	0.722
Reproductive system and breast disorders	24 (11.0)	Not reached [-; -]	8 (7.8)	Not reached [-; -]	1.17 [0.52; 2.62]	0.699	0.734
Breast pain	11 (5.0)	Not reached [-; -]	6 (5.8)	Not reached [-; -]	0.73 [0.27; 1.97]	0.530	n.s.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	102 (46.6)	47.9 [27.3; 113.7]	45 (43.7)	61.9 [26.0; -]	1.01 [0.71; 1.43]	0.957	0.957
Cough	58 (26.5)	Not reached [113.7; -]	25 (24.3)	Not reached [91.0; -]	1.01 [0.63; 1.61]	0.983	n.s.
Dysphonia	12 (5.5)	Not reached [-; -]	1 (1.0)	Not reached [100.4; -]	4.70 [0.61; 36.19]	0.138	n.s.
Dyspnoea	32 (14.6)	Not reached [-; -]	12 (11.7)	Not reached [130.1; -]	1.19 [0.61; 2.31]	0.610	n.s.
Oropharyngeal pain	15 (6.8)	Not reached [-; -]	8 (7.8)	Not reached [-; -]	0.75 [0.32; 1.77]	0.508	n.s.
Skin and subcutaneous tissue disorders	145 (66.2)	8.9 [5.4; 16.3]	57 (55.3)	9.7 [4.1; -]	1.17 [0.86; 1.59]	0.324	0.722
Alopecia	78 (35.6)	Not reached [82.3; -]	39 (37.9)	Not reached [19.7; -]	0.87 [0.59; 1.28]	0.483	n.s.
Erythema	12 (5.5)	Not reached [-; -]	2 (1.9)	Not reached [-; -]	2.51 [0.56; 11.22]	0.230	n.s.
Pruritus	30 (13.7)	Not reached [-; -]	10 (9.7)	Not reached [-; -]	1.28 [0.62; 2.61]	0.505	n.s.
Rash	45 (20.5)	Not reached [-; -]	16 (15.5)	Not reached [114.3; -]	1.30 [0.74; 2.31]	0.364	n.s.
Rash maculo-papular	11 (5.0)	Not reached [-; -]	3 (2.9)	Not reached [-; -]	1.66 [0.46; 5.95]	0.438	n.s.
Vascular disorders	55 (25.1)	128.9 [126.0; -]	21 (20.4)	Not reached [-; -]	1.12 [0.68; 1.86]	0.650	0.722
Hot flush	11 (5.0)	Not reached [-; -]	3 (2.9)	Not reached [-; -]	1.61 [0.45; 5.77]	0.467	n.s.
Hypertension	15 (6.8)	Not reached [128.9; -]	3 (2.9)	Not reached [-; -]	2.01 [0.58; 6.95]	0.271	n.s.
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021							
b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin							

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b (N ^c =219)		Placebo + Chemotherapy ^b (N ^c =103)		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b	
Adverse Events by SOC and PT ^d	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio ^f [95 %-CI]	Adjusted p-Value ^g p-Value ^h
c: Number of participants: all-participants-as-treated population with PD-L1 CPS ≥10 d: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence ≥ 10% or (incidence ≥ 1% and in at least 10 participants) in one or more treatment groups e: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data f: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval g: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) h: Adjusted p-values for treatment comparisons of adverse events at the SOC level were computed using the FDR procedure, and they were computed using the double FDR procedure (dFDR) for comparisons of adverse events at the PT level. Not significant (i.e., n.s.) is reported for PTs in a SOC when the SOC did not meet the threshold p-value criteria in the first step of the dFDR procedure. Adjusted p-values should be used for evaluating the results in order to reduce the number of false discoveries (i.e., statistical findings) when numerous statistical tests are performed CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; dFDR: Double FDR; FDR: False Discovery Rate; n.a.: not applicable (when estimation not possible); n.s.: non-significant (adjusted p-value ≥0.05); PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class						

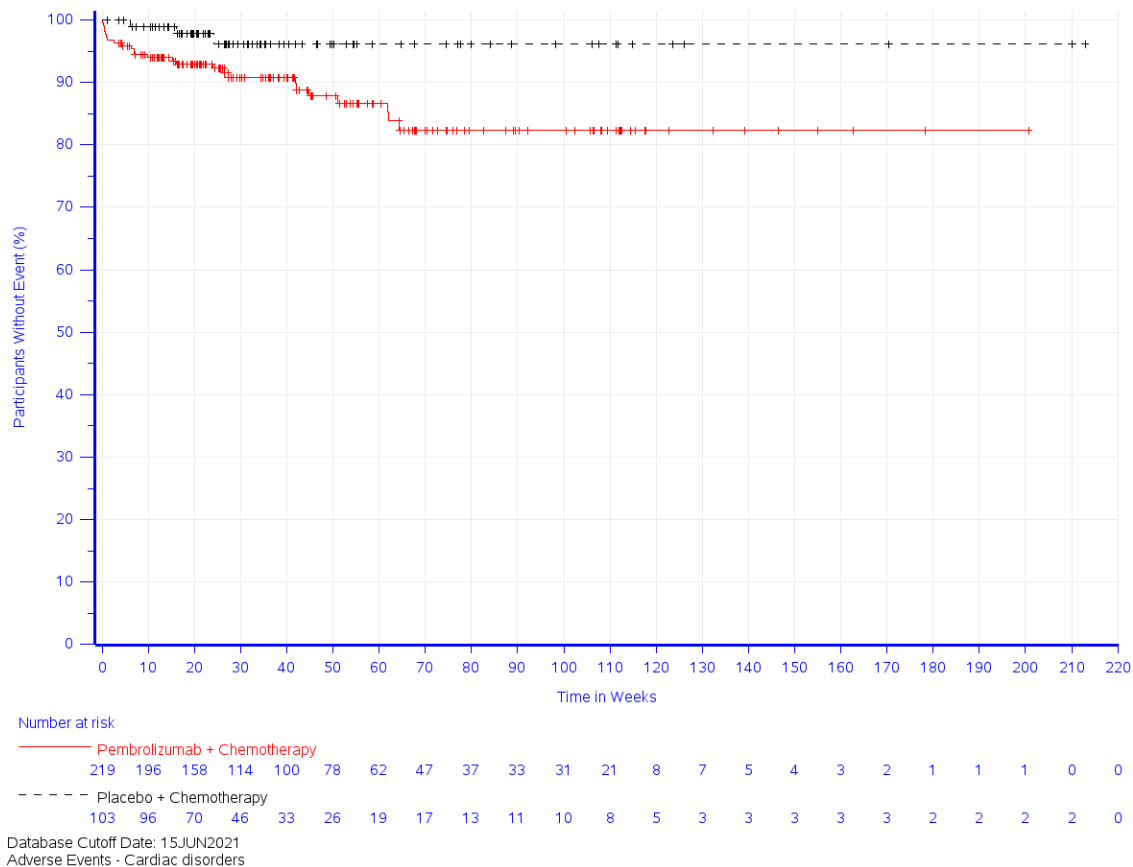


Abbildung 4G-136: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Herzerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

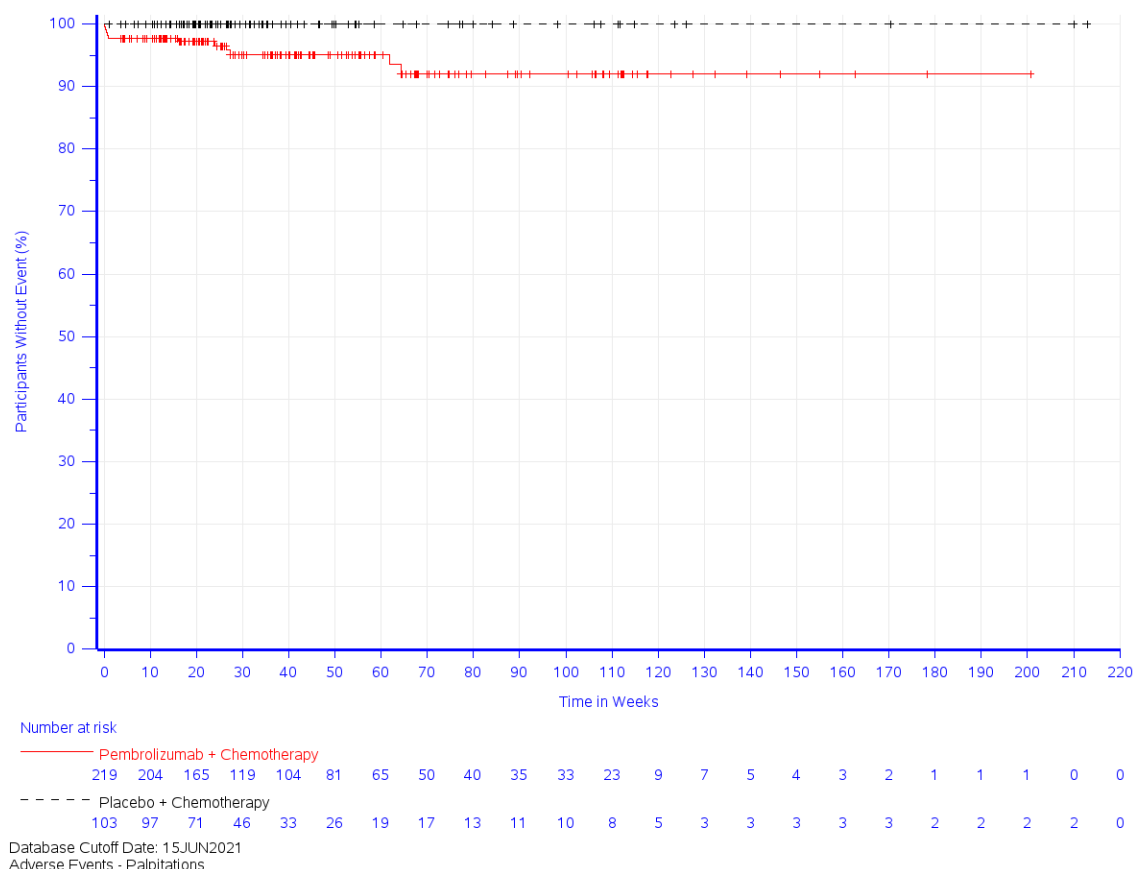


Abbildung 4G-137: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Palpitationen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

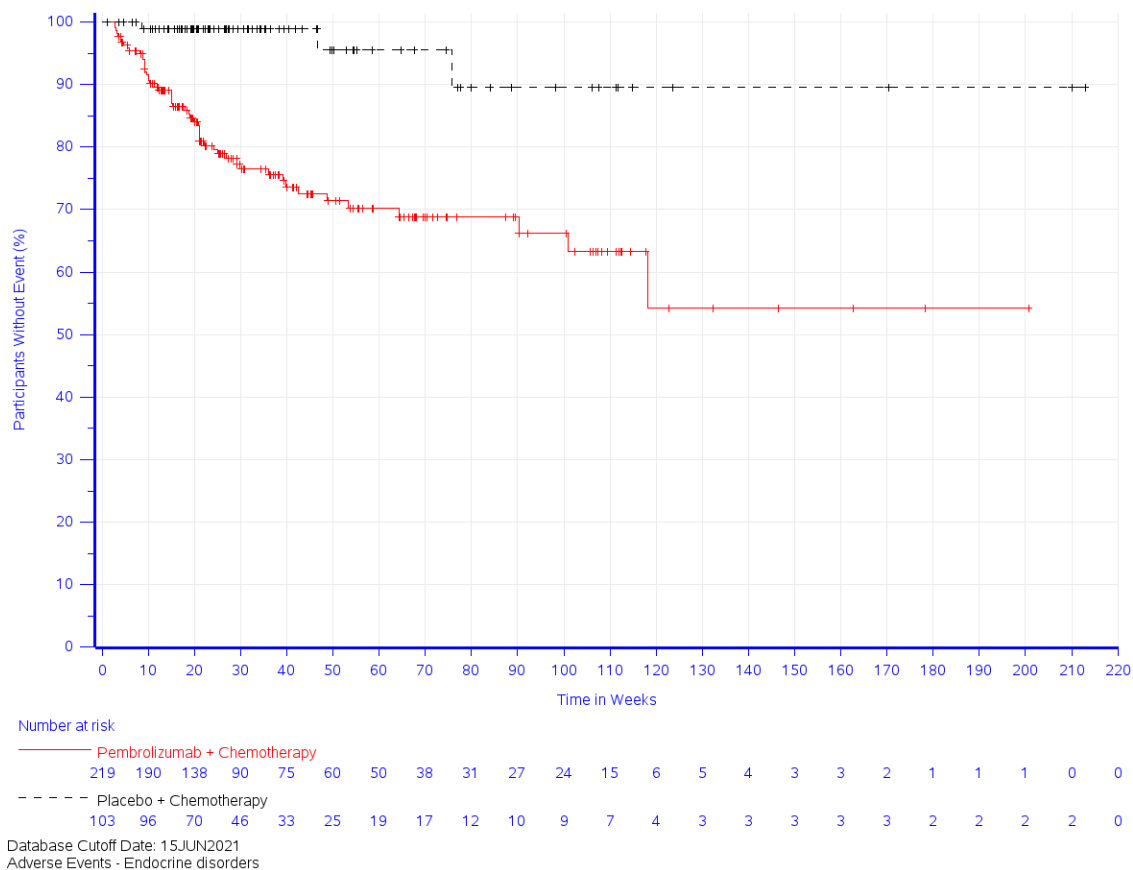


Abbildung 4G-138: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

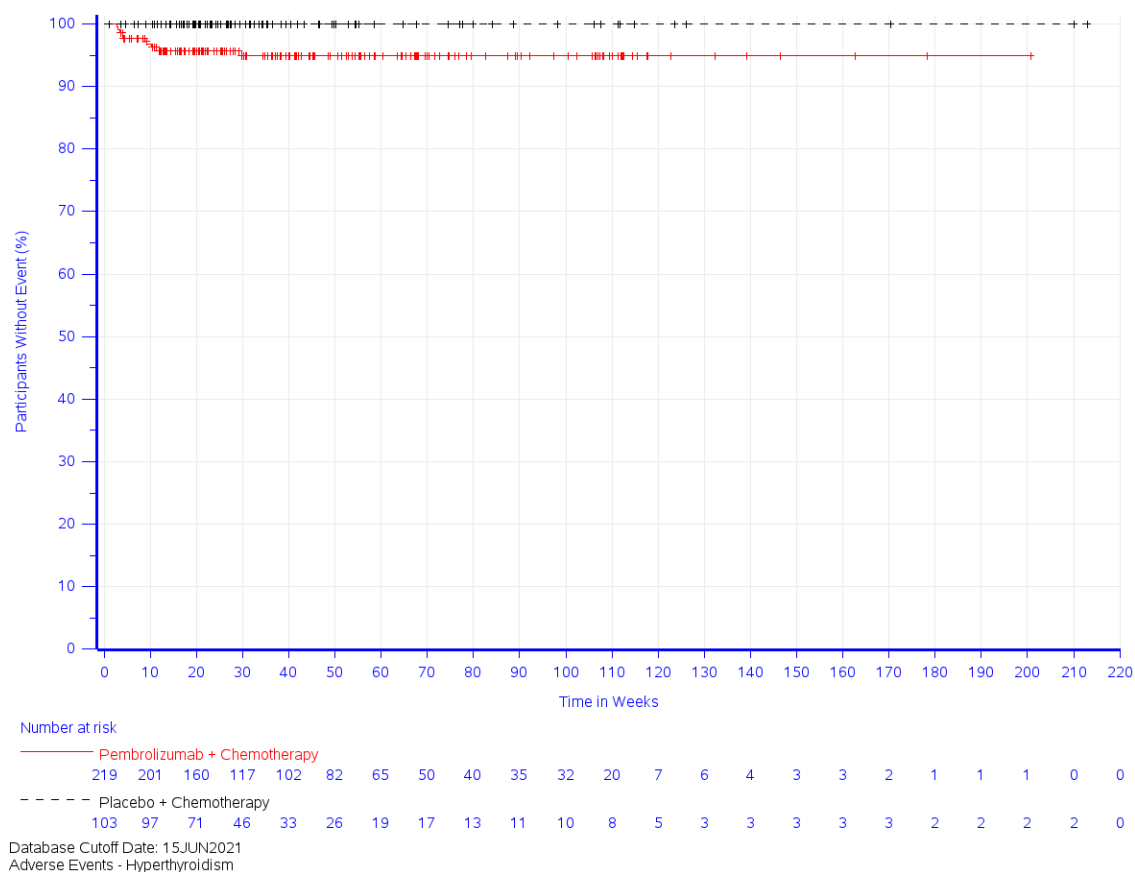


Abbildung 4G-139: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperthyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

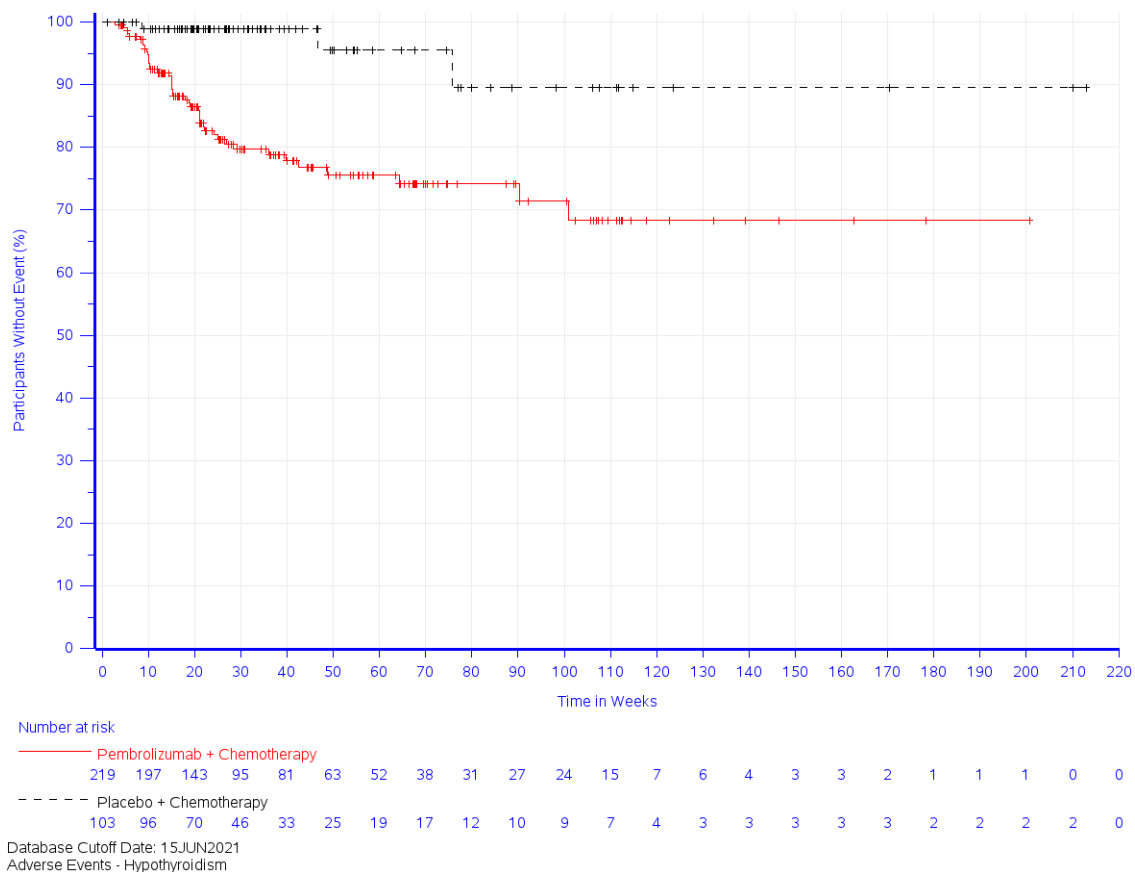


Abbildung 4G-140: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

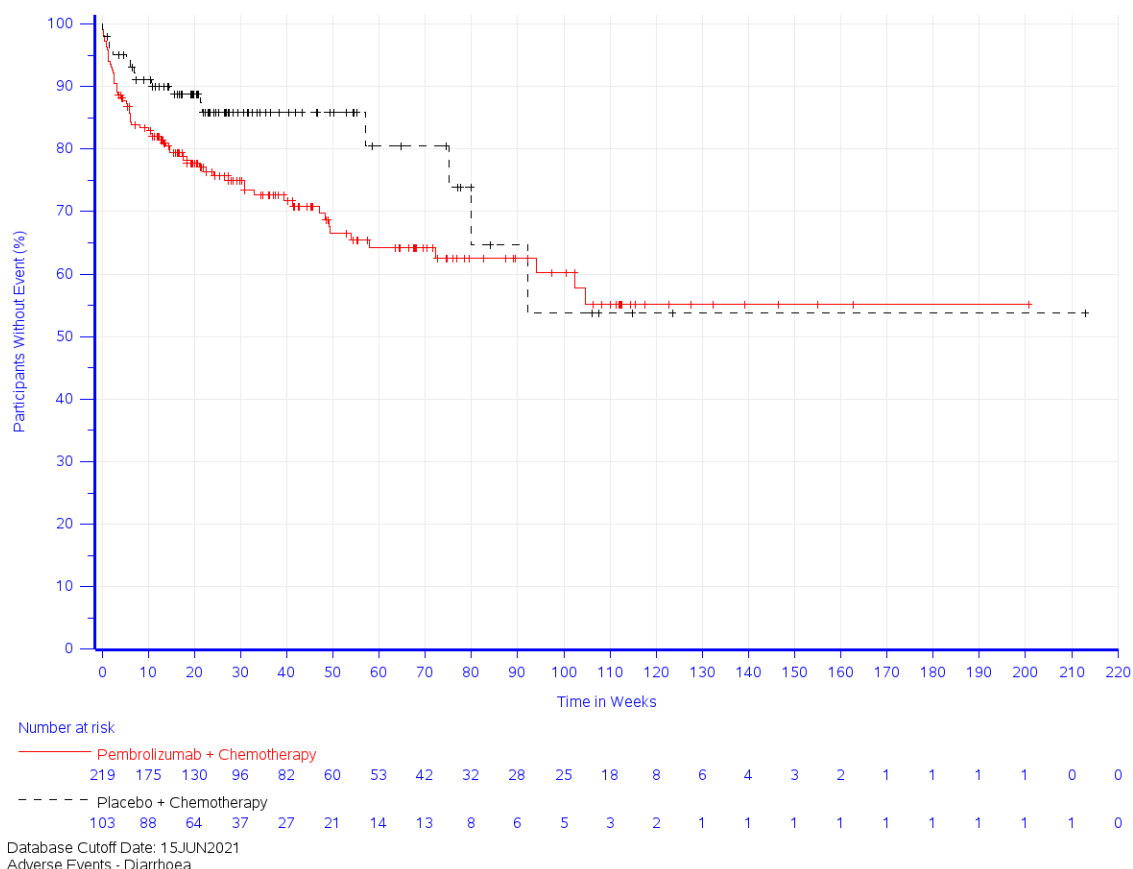


Abbildung 4G-141: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Diarrhö für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

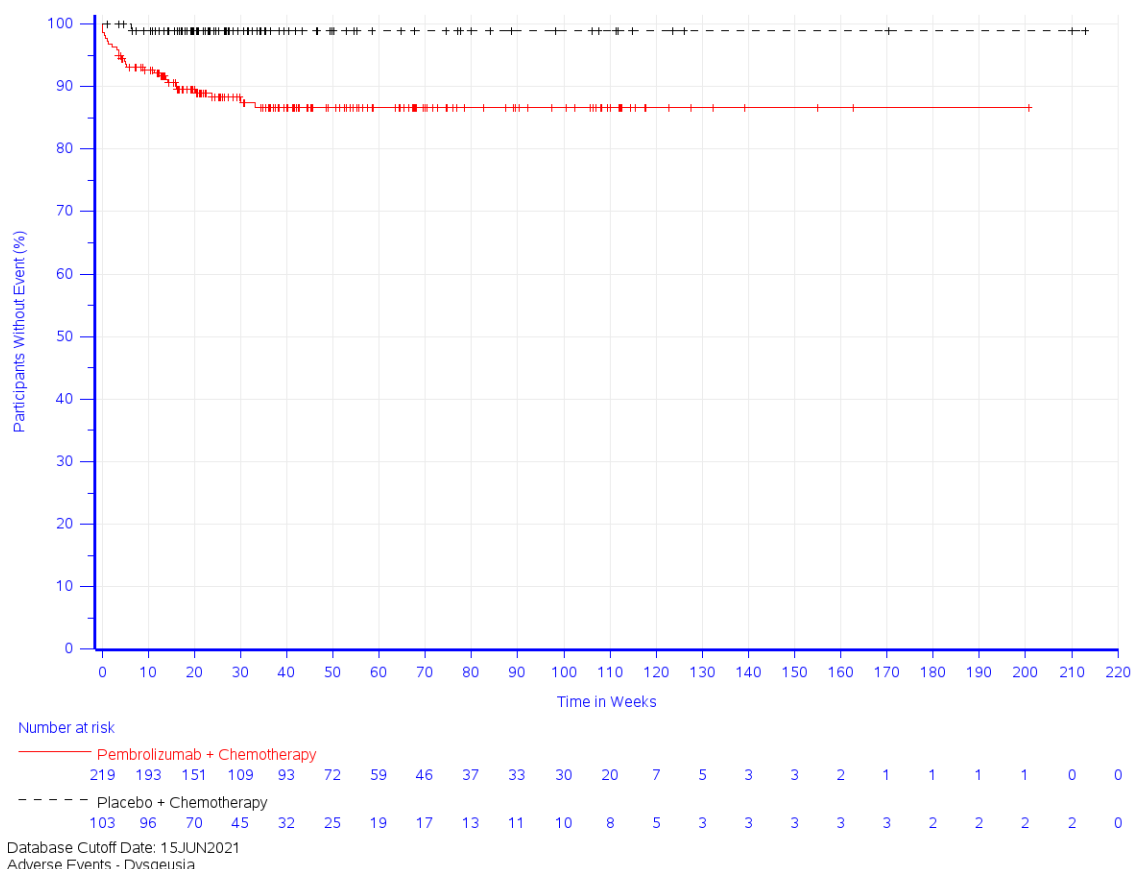


Abbildung 4G-142: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dysgeusie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4G-112: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b (N ^c =219)		Placebo + Chemotherapy ^b (N ^c =103)		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		
Serious Adverse Events by SOC and PT ^d	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in Weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio ^f [95 %-CI]	p-Value ^g	Adjusted p-Value ^h
Blood and lymphatic system disorders	11 (5.0)	Not reached [-; -]	7 (6.8)	Not reached [-; -]	0.69 [0.27; 1.79]	0.451	0.497
Gastrointestinal disorders	12 (5.5)	Not reached [-; -]	3 (2.9)	Not reached [-; -]	1.79 [0.50; 6.37]	0.367	0.497
Infections and infestations	20 (9.1)	Not reached [128.0; -]	6 (5.8)	Not reached [-; -]	1.37 [0.55; 3.43]	0.497	0.497

a: Database Cutoff Date: 15JUN2021
b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin
c: Number of participants: all-participants-as-treated population with PD-L1 CPS ≥ 10
d: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence $\geq 5\%$ or (incidence $\geq 1\%$ and in at least 10 participants) in one or more treatment groups

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b (N ^c =219)		Placebo + Chemotherapy ^b (N ^c =103)		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		
Serious Adverse Events by SOC and PT ^d	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in Weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio ^f [95 %-CI]	p-Value ^{f,g}	Adjusted p-Value ^h
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data f: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval g: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) h: Adjusted p-values for treatment comparisons of adverse events at the SOC level were computed using the FDR procedure, and they were computed using the double FDR procedure (dFDR) for comparisons of adverse events at the PT level. Not significant (i.e., n.s.) is reported for PTs in a SOC when the SOC did not meet the threshold p-value criteria in the first step of the dFDR procedure. Adjusted p-values should be used for evaluating the results in order to reduce the number of false discoveries (i.e., statistical findings) when numerous statistical tests are performed CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; dFDR: Double FDR; FDR: False Discovery Rate; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class							

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

Tabelle 4G-113: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b (N ^c =219)		Placebo + Chemotherapy ^b (N ^c =103)		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5) by SOC and PT ^d	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in Weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio ^f [95 %-CI]	p-Value ^{f,g}	Adjusted p-Value ^h
Blood and lymphatic system disorders	99 (45.2)	65.1 [26.1; -]	44 (42.7)	55.3 [19.9; -]	0.98 [0.69; 1.41]	0.933	0.953
Anaemia	40 (18.3)	Not reached [148.9; -]	15 (14.6)	Not reached [-; -]	1.11 [0.61; 2.01]	0.736	n.s.
Leukopenia	25 (11.4)	Not reached [-; -]	11 (10.7)	Not reached [-; -]	1.04 [0.51; 2.11]	0.919	n.s.
Neutropenia	69 (31.5)	Not reached [-; -]	31 (30.1)	Not reached [-; -]	0.99 [0.65; 1.52]	0.974	n.s.
Thrombocytopenia	20 (9.1)	Not reached [-; -]	17 (16.5)	Not reached [-; -]	0.48 [0.25; 0.91]	0.025	n.s.
Gastrointestinal disorders	20 (9.1)	Not reached [138.1; -]	8 (7.8)	Not reached [-; -]	1.03 [0.45; 2.33]	0.953	0.953
General disorders and administration site conditions	14 (6.4)	Not reached [-; -]	9 (8.7)	Not reached [-; -]	0.61 [0.27; 1.42]	0.255	0.759
Infections and infestations	24 (11.0)	Not reached [128.6; -]	6 (5.8)	Not reached [-; -]	1.54 [0.63; 3.79]	0.343	0.759
Investigations	78 (35.6)	Not reached [60.3; -]	29 (28.2)	Not reached [66.1; -]	1.21 [0.79; 1.85]	0.390	0.759
Alanine aminotransferase increased	19 (8.7)	Not reached [-; -]	7 (6.8)	Not reached [-; -]	1.20 [0.50; 2.85]	0.687	n.s.
Aspartate aminotransferase increased	11 (5.0)	Not reached [-; -]	6 (5.8)	Not reached [122.0; -]	0.80 [0.30; 2.18]	0.669	n.s.
Neutrophil count decreased	42 (19.2)	Not reached [-; -]	15 (14.6)	Not reached [-; -]	1.28 [0.71; 2.30]	0.416	n.s.
Platelet count decreased	19 (8.7)	Not reached [-; -]	9 (8.7)	Not reached [-; -]	0.88 [0.40; 1.96]	0.760	n.s.
White blood cell count	21	Not reached	13	Not reached	0.71	0.323	n.s.

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b (N ^c =219)		Placebo + Chemotherapy ^b (N ^c =103)		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5) by SOC and PT ^d	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in Weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio ^f [95 %-CI]	p-Value ^{e,g}	Adjusted p-Value ^h
decreased	(9.6)	[-; -]	(12.6)	[-; -]	[0.35; 1.41]		
Metabolism and nutrition disorders	18 (8.2)	Not reached [-; -]	5 (4.9)	Not reached [-; -]	1.47 [0.55; 3.98]	0.444	0.759
Musculoskeletal and connective tissue disorders	16 (7.3)	Not reached [-; -]	3 (2.9)	Not reached [-; -]	2.00 [0.58; 6.88]	0.273	0.759
Nervous system disorders	13 (5.9)	Not reached [-; -]	7 (6.8)	Not reached [-; -]	0.76 [0.30; 1.90]	0.552	0.759
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	13 (5.9)	Not reached [-; -]	5 (4.9)	Not reached [-; -]	1.17 [0.42; 3.29]	0.763	0.932
Skin and subcutaneous tissue disorders	10 (4.6)	Not reached [-; -]	2 (1.9)	Not reached [-; -]	2.10 [0.46; 9.60]	0.340	0.759
Vascular disorders	12 (5.5)	Not reached [-; -]	3 (2.9)	Not reached [-; -]	1.54 [0.43; 5.47]	0.505	0.759
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: Number of participants: all-participants-as-treated population with PD-L1 CPS ≥ 10 d: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence $\geq 5\%$ or (incidence $\geq 1\%$ and in at least 10 participants) in one or more treatment groups e: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data f: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval g: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) h: Adjusted p-values for treatment comparisons of adverse events at the SOC level were computed using the FDR procedure, and they were computed using the double FDR procedure (dFDR) for comparisons of adverse events at the PT level. Not significant (i.e., n.s.) is reported for PTs in a SOC when the SOC did not meet the threshold p-value criteria in the first step of the dFDR procedure. Adjusted p-values should be used for evaluating the results in order to reduce the number of false discoveries (i.e., statistical findings) when numerous statistical tests are performed CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dFDR: Double FDR; FDR: False Discovery Rate; n.s.: non-significant (adjusted p-value ≥ 0.05); PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class							

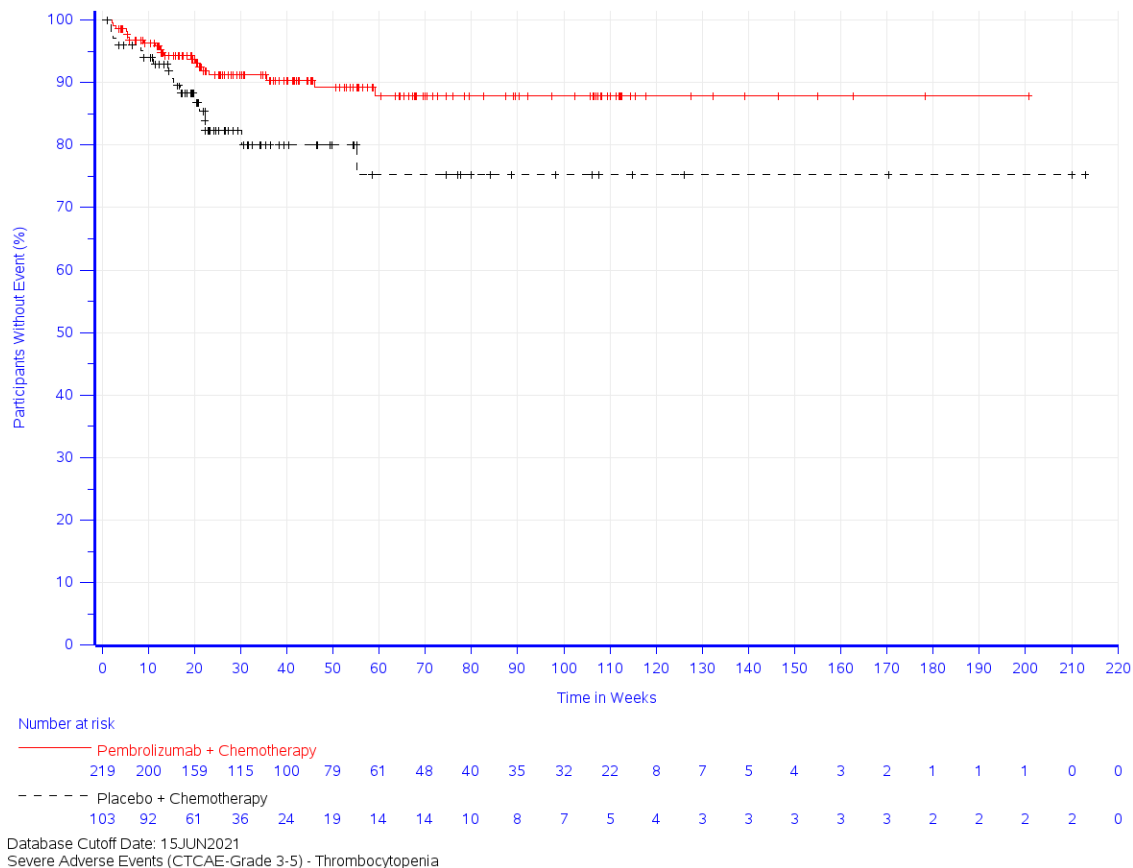


Abbildung 4G-143: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Thrombozytopenie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4G-114: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Study: KEYNOTE 355 ^a	Participants with Event n(%)	
Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b	Placebo + Chemotherapy ^b
by SOC and PT ^c	(N ^d =219)	(N ^d =103)
Participants with one or more adverse events	53 (24.2)	9 (8.7)
Blood and lymphatic system disorders	14 (6.4)	1 (1.0)
Anaemia	4 (1.8)	0 (0.0)
Leukopenia	2 (0.9)	0 (0.0)
Neutropenia	7 (3.2)	0 (0.0)
Thrombocytopenia	1 (0.5)	1 (1.0)
Thrombotic microangiopathy	1 (0.5)	0 (0.0)
Cardiac disorders	1 (0.5)	0 (0.0)
Myocarditis	1 (0.5)	0 (0.0)
Eye disorders	1 (0.5)	0 (0.0)
Cystoid macular oedema	1 (0.5)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	2 (0.9)	0 (0.0)
Colitis	1 (0.5)	0 (0.0)
Pancreatitis	1 (0.5)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	5 (2.3)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE 355^a		Participants with Event n(%)	
Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation	by SOC and PT^c	Pembrolizumab + Chemotherapy^b	Placebo + Chemotherapy^b
		(N^d=219)	(N^d=103)
Fatigue		2 (0.9)	0 (0.0)
Malaise		1 (0.5)	0 (0.0)
Mucosal inflammation		1 (0.5)	0 (0.0)
Oedema peripheral		1 (0.5)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders		3 (1.4)	0 (0.0)
Autoimmune hepatitis		1 (0.5)	0 (0.0)
Hepatitis		1 (0.5)	0 (0.0)
Liver disorder		1 (0.5)	0 (0.0)
Immune system disorders		2 (0.9)	0 (0.0)
Hypersensitivity		2 (0.9)	0 (0.0)
Infections and infestations		5 (2.3)	1 (1.0)
Device related sepsis		1 (0.5)	0 (0.0)
Paronychia		1 (0.5)	0 (0.0)
Pneumonia		1 (0.5)	1 (1.0)
Sepsis		1 (0.5)	0 (0.0)
Staphylococcal infection		1 (0.5)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications		2 (0.9)	0 (0.0)
Alcohol poisoning		1 (0.5)	0 (0.0)
Infusion related reaction		1 (0.5)	0 (0.0)
Investigations		13 (5.9)	2 (1.9)
Alanine aminotransferase increased		6 (2.7)	1 (1.0)
Aspartate aminotransferase increased		2 (0.9)	0 (0.0)
Blood chloride increased		1 (0.5)	0 (0.0)
Blood creatinine increased		1 (0.5)	1 (1.0)
Liver function test abnormal		1 (0.5)	0 (0.0)
Neutrophil count decreased		4 (1.8)	0 (0.0)
Platelet count decreased		2 (0.9)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders		0 (0.0)	1 (1.0)
Decreased appetite		0 (0.0)	1 (1.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		2 (0.9)	1 (1.0)
Arthralgia		1 (0.5)	0 (0.0)
Polyarthritis		1 (0.5)	0 (0.0)
Scleroderma		0 (0.0)	1 (1.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		0 (0.0)	1 (1.0)
Haemangioma		0 (0.0)	1 (1.0)
Nervous system disorders		5 (2.3)	2 (1.9)
Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy		0 (0.0)	1 (1.0)
Neuropathy peripheral		3 (1.4)	1 (1.0)
Peripheral motor neuropathy		1 (0.5)	0 (0.0)
Peripheral sensory neuropathy		1 (0.5)	0 (0.0)
Reproductive system and breast disorders		1 (0.5)	0 (0.0)
Pelvic pain		1 (0.5)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		4 (1.8)	0 (0.0)
Dyspnoea		1 (0.5)	0 (0.0)
Pneumonitis		2 (0.9)	0 (0.0)
Pulmonary embolism		1 (0.5)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders		1 (0.5)	0 (0.0)
Dermatitis allergic		1 (0.5)	0 (0.0)
Vascular disorders		2 (0.9)	0 (0.0)
Hypertensive emergency		1 (0.5)	0 (0.0)
Venous thrombosis limb		1 (0.5)	0 (0.0)
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021			
b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin			
c: A SOC or specific adverse event appears on this report only if its incidence is > 0% in one or more treatment groups			
d: Number of participants: all-participants-as-treated population with PD-L1 CPS ≥10			
CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class			

Anhang 4-G7.5.3: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – RCT (15. Juni 2021)

Tabelle 4G-115: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b	
	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}
Serious AEOSI	219	8 (3.7)	Not reached [-; -]	103	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.068
Severe AEOSI (CTCAE-Grade 3-5)	219	14 (6.4)	Not reached [120.7; -]	103	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.015

a: Database Cutoff Date: 15JUN2021
 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin
 c: Number of participants: all-participants-as-treated population with PD-L1 CPS ≥ 10
 d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data
 e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval
 f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)
 AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.a.: not applicable (when estimation not possible); PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1

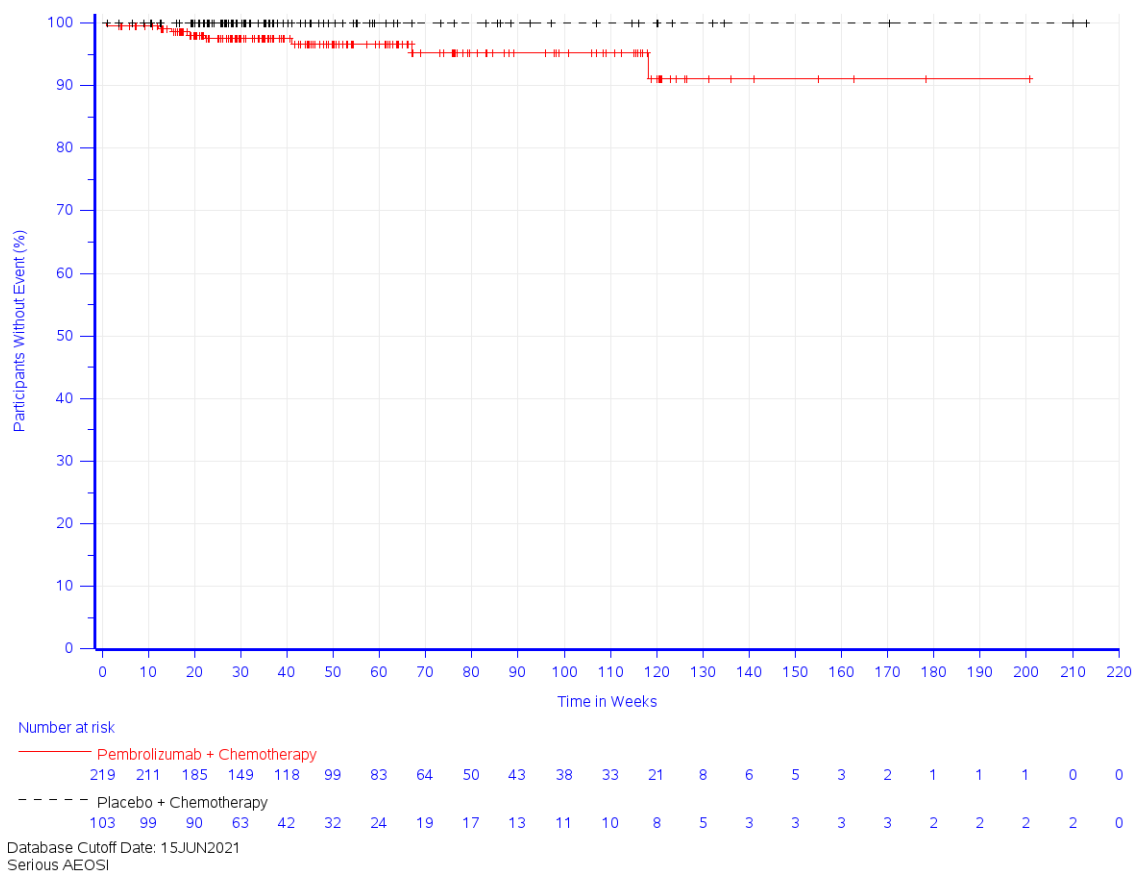
Schwerwiegende AEOSI

Abbildung 4G-144: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

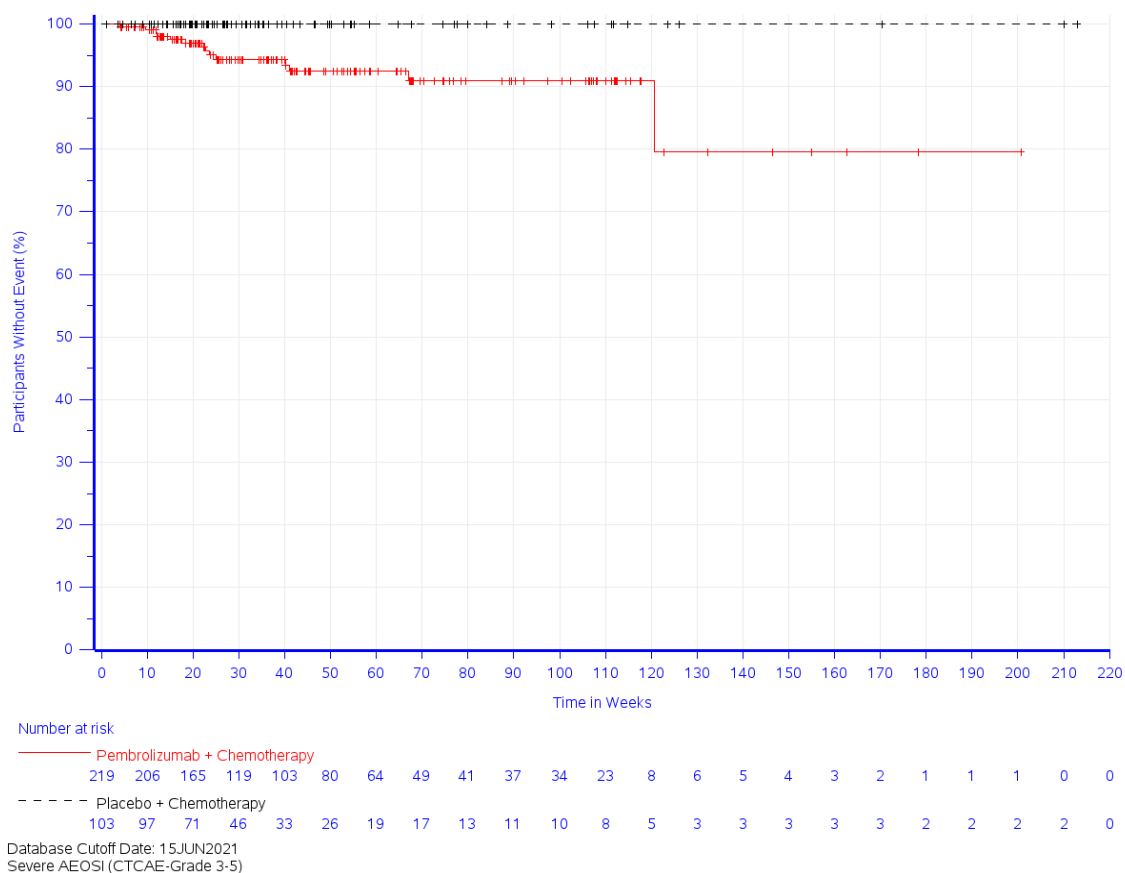
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

Abbildung 4G-145: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Anhang 4-G7.6: Subgruppenanalysen – RCT (15. Juni 2021)**Anhang 4-G7.6.1: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – RCT (15. Juni 2021)****Mortalität****Gesamtüberleben**

Tabelle 4G-116: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 (Teil 1)

Study: KEYNOTE-355 ^a	P-Values of Treatment by Subgroup Interaction Test ^b				
	Age (Years) (<65 vs. ≥ 65)	ECOG Status (0 vs. 1)	Geographic Region (Europe/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of the World)	Ethnicity (Hispanic or Latino vs. Not Hispanic or Latino)	Chemotherapy (IVRS) (nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel vs. Gemcitabine/Carboplatin)
Mortality					
Overall Survival	0.175	0.939	0.225	0.032^c	0.063

Tabelle 4G-117: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 (Teil 2)

Study: KEYNOTE-355 ^a	P-Values of Treatment by Subgroup Interaction Test ^b			
	Chemotherapy (IVRS) (Taxane vs. Gemcitabine/Carboplatin)	Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS) (Yes vs. No)	Prior (Neo)Adjuvant Chemotherapy (Yes vs. No)	Prior (Neo)Adjuvant Taxane Treatment (Yes vs. No)
Mortality				
Overall Survival	0.087	0.449	0.087	0.167

Tabelle 4G-118: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 (Teil 3)

Study: KEYNOTE-355 ^a	P-Values of Treatment by Subgroup Interaction Test ^b						
	Prior (Neo)Adjuvant Platinum Treatment (Yes vs. No)	Menopausal Status (Pre-menopausal vs. Post-menopausal)	HER2 Status (0-1+ by IHC vs. 2+ by IHC)	Disease Free Interval (De Novo Metastasis vs. <12 Months vs. ≥ 12 Months)	No. of Metastatic Organ Sites (<3 vs. ≥ 3)	Visceral Disease (Yes vs. No)	Baseline LDH (< 2.0 x ULN vs. ≥ 2.0 x ULN)
Mortality							
Overall Survival	0.426	0.307	0.321	0.033^c	0.552	0.048^c	0.071
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Based on Cox regression model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) c: p-value of interaction smaller than 0.05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; IHC: Immuno-histo Chemistry; IVRS: Interactive Voice Response System; LDH: Lactate Dehydrogenase; ULN: Upper Limit of Normal							

Morbidität

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Tabelle 4G-119: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 (Teil 1)

Study: KEYNOTE-355 ^a	P-Values of Treatment by Subgroup Interaction Test ^b			
	Age (Years) (<65 vs. ≥ 65)	ECOG Status (0 vs. 1)	Geographic Region (Europe/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of the World)	Chemotherapy (IVRS) (nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel vs. Gemcitabine/Carboplatin)
Time to Subsequent Therapy or Death				
Subsequent Oncologic Therapy or Death	0.757	0.437	0.877	0.053

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

Tabelle 4G-120: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 (Teil 2)

Study: KEYNOTE-355 ^a	P-Values of Treatment by Subgroup Interaction Test ^b			
	Chemotherapy (IVRS) (Taxane vs. Gemcitabine/Carboplatin)	Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS) (Yes vs. No)	Disease Free Interval (De Novo Metastasis vs. <12 Months vs. ≥ 12 Months)	No. of Metastatic Organ Sites (<3 vs. ≥ 3)
Time to Subsequent Therapy or Death				
Subsequent Oncologic Therapy or Death	0.024^c	0.069	0.308	0.166
^a : Database Cutoff Date: 15JUN2021 ^b : Based on Cox regression model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) ^c : p-value of interaction smaller than 0.05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IVRS: Interactive Voice Response System				

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Tabelle 4G-121: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 (Teil 1)

Study: KEYNOTE 355 ^a	P-Values of Treatment by Subgroup Interaction Test ^b			
	Age (Years) (<65 vs. ≥ 65)	ECOG Status (0 vs. 1)	Geographic Region (Europe/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of the World)	Chemotherapy (IVRS) (nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel vs. Gemcitabine/Carboplatin)
EORTC QLQ-C30 Symptom Scales (10 points)				
Fatigue	0.862	0.997	0.527	0.942
Nausea and Vomiting	0.081	0.885	0.327	0.930
Pain	0.348	0.535	0.954	0.086
Dyspnoea	0.574	0.839	0.985	0.631
Insomnia	0.056	0.527	0.835	0.057
Appetite Loss	0.576	0.785	0.356	0.337
Constipation	0.096	0.569	0.533	0.911
Diarrhea	0.478	0.330	0.968	0.046^d
EORTC QLQ-BR23 Symptom Scales (10 points)				
Systemic Therapy Side Effects	0.873	0.230	0.578	0.428
Breast Symptoms	0.203	0.394	0.369	0.026^d
Arm Symptoms	0.697	0.652	0.027^d	0.500
Upset by Hair Loss (Imputed) ^c	0.868	0.400	0.599	0.792
EQ-5D VAS				
VAS (7 points)	0.073	0.632	0.658	0.732
VAS (10 points)	0.076	0.662	0.658	0.855

Tabelle 4G-122: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 (Teil 2)

Study: KEYNOTE 355 ^a	P-Values of Treatment by Subgroup Interaction Test ^b			
	Chemotherapy (IVRS) (Taxane vs. Gemcitabine/Carboplatin)	Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS) (Yes vs. No)	Disease Free Interval (De Novo Metastasis vs. <12 Months vs. ≥ 12 Months)	No. of Metastatic Organ Sites (<3 vs. ≥ 3)
EORTC QLQ-C30 Symptom Scales (10 points)				
Fatigue	0.883	0.453	0.762	0.006^d
Nausea and Vomiting	0.830	0.687	0.183	0.220
Pain	0.038^d	0.506	0.688	0.036^d
Dyspnoea	0.372	0.520	0.350	0.340
Insomnia	0.443	0.025^d	0.795	0.265
Appetite Loss	0.205	0.901	0.968	0.320
Constipation	0.914	0.820	0.657	0.955
Diarrhea	0.015^d	0.666	0.890	0.716
EORTC QLQ-BR23 Symptom Scales (10 points)				
Systemic Therapy Side Effects	0.975	0.220	0.503	0.300

Study: KEYNOTE 355 ^a	P-Values of Treatment by Subgroup Interaction Test ^b			
	Chemotherapy (IVRS) (Taxane vs. Gemcitabine/Carboplatin)	Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS) (Yes vs. No)	Disease Free Interval (De Novo Metastasis vs. <12 Months vs. ≥ 12 Months)	No. of Metastatic Organ Sites (<3 vs. ≥ 3)
Breast Symptoms	0.007^d	0.574	0.389	0.425
Arm Symptoms	0.282	0.698	0.603	0.039^d
Upset by Hair Loss (Imputed) ^c	0.925	0.738	0.706	0.305
EQ-5D VAS				
VAS (7 points)	0.484	0.715	0.736	0.066
VAS (10 points)	0.815	0.580	0.563	0.069

a: Database Cutoff Date: 15JUN2021

b: Based on Cox regression model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

c: For participants who did not lose any hair, the score was imputed as not upset at all by the loss of hair

d: p-value of interaction smaller than 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 items; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; IVRS: Interactive Voice Response System; VAS: Visual Analog Scale

Gesundheitsbezogene Lebensqualität**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Tabelle 4G-123: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 (Teil 1)

Study: KEYNOTE 355 ^a	P-Values of Treatment by Subgroup Interaction Test ^b			
	Age (Years) (<65 vs. ≥ 65)	ECOG Status (0 vs. 1)	Geographic Region (Europe/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of the World)	Chemotherapy (IVRS) (nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel vs. Gemcitabine/Carboplatin)
EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL (10 points)				
Global Health Status	0.889	0.090	0.796	0.992
EORTC QLQ-C30 Functional Scales (10 points)				
Physical Functioning	0.746	0.529	0.478	0.835
Role Functioning	0.646	0.548	0.296	0.271
Emotional Functioning	0.484	0.716	0.696	0.924
Cognitive Functioning	0.743	0.453	0.618	0.529
Social Functioning	0.545	0.389	0.156	0.917
EORTC QLQ-CBR23 Functional Scales (10 points)				
Body Image	0.949	0.799	0.421	0.816
Sexual Functioning	0.782	0.901	0.261	0.077
Sexual Enjoyment	0.343	0.526	0.086	0.338
Future Perspective	0.108	0.690	0.926	0.366

Tabelle 4G-124: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 (Teil 2)

Study: KEYNOTE 355 ^a	P-Values of Treatment by Subgroup Interaction Test ^b			
	Chemotherapy (IVRS) (Taxane vs. Gemcitabine/Carboplatin)	Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS) (Yes vs. No)	Disease Free Interval (De Novo Metastasis vs. <12 Months vs. ≥ 12 Months)	No. of Metastatic Organ Sites (<3 vs. ≥ 3)
EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL (10 points)				
Global Health Status	0.819	0.605	0.181	0.519
EORTC QLQ-C30 Functional Scales (10 points)				
Physical Functioning	0.600	0.441	0.766	0.055
Role Functioning	0.130	0.759	0.467	0.250
Emotional Functioning	0.666	0.332	0.444	0.024^c
Cognitive Functioning	0.982	0.144	0.827	0.143
Social Functioning	0.966	0.689	0.255	0.156
EORTC QLQ-CBR23 Functional Scales (10 points)				
Body Image	0.612	0.925	0.724	0.002^c
Sexual Functioning	0.687	0.923	0.044^c	0.770
Sexual Enjoyment	0.974	0.918	0.241	0.206
Future Perspective	0.908	0.414	0.158	0.043^c

a: Database Cutoff Date: 15JUN2021

Study: KEYNOTE 355 ^a	P-Values of Treatment by Subgroup Interaction Test ^b			
	Chemotherapy (IVRS) (Taxane vs. Gemcitabine/Carboplatin)	Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS) (Yes vs. No)	Disease Free Interval (De Novo Metastasis vs. <12 Months vs. ≥ 12 Months)	No. of Metastatic Organ Sites (<3 vs. ≥ 3)
b: Based on Cox regression model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)				
c: p-value of interaction smaller than 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 items; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; IVRS: Interactive Voice Response System; QoL: Quality of Life				

Nebenwirkungen***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten***

Tabelle 4G-125: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 (Teil 1)

Study: KEYNOTE 355 ^a	P-Values of Treatment by Subgroup Interaction Test ^b			
	Age (Years) (<65 vs ≥ 65)	ECOG Status (0 vs. 1)	Geographic Region (Europe/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of the World)	Chemotherapy (IVRS) (Nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel vs. Gemcitabine/ Carboplatin)
Adverse Events - Time to Event				
Adverse Events	0.231	0.088	0.141	0.205
Serious Adverse Events	0.096	0.832	0.398	0.185
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)	0.112	0.889	0.048^c	0.787
Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation	0.300	0.622	0.997	0.635

Tabelle 4G-126: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 (Teil 2)

Study: KEYNOTE 355 ^a	P-Values of Treatment by Subgroup Interaction Test ^b			
	Chemotherapy (IVRS) (Taxane vs. Gemcitabine/ Carboplatin)	Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS) (Yes vs. No)	Disease Free Interval (De Novo Metastasis vs. <12 Months vs. ≥ 12 Months)	No. of Metastatic Organ Sites (<3 vs. ≥ 3)
Adverse Events - Time to Event				
Adverse Events	0.102	0.928	0.406	0.874
Serious Adverse Events	0.103	0.157	0.380	0.724
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)	0.647	0.692	0.862	0.448
Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation	0.935	0.363	0.336	0.282
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021				
b: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)				
c: p-value of interaction smaller than 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 4G-127: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 (Teil 1)

Study: KEYNOTE 355 ^a	P-Values of Treatment by Subgroup Interaction Test ^b			
	Age (Years) (<65 vs ≥ 65)	ECOG Status (0 vs. 1)	Geographic Region (Europe/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of the World)	Chemotherapy (IVRS) (Nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel vs. Gemcitabine/ Carboplatin)
Adverse Events by SOC and PT^c - Time to Event				
Cardiac disorders	0.131	0.660	0.422	0.809
Palpitations	0.997	0.997	n.c.	n.c.
Endocrine disorders	0.125	0.105	0.105	0.161
Hyperthyroidism	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Hypothyroidism	0.155	0.097	0.137	0.201
Gastrointestinal disorders	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Diarrhoea	0.559	0.649	0.514	0.027^d
Nervous system disorders	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Dysgeusia	0.056	0.437	0.384	0.548

Tabelle 4G-128: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 (Teil 2)

Study: KEYNOTE 355 ^a	P-Values of Treatment by Subgroup Interaction Test ^b			
	Chemotherapy (IVRS) (Taxane vs. Gemcitabine/ Carboplatin)	Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS) (Yes vs. No)	Disease Free Interval (De Novo Metastasis vs. <12 Months vs. ≥ 12 Months)	No. of Metastatic Organ Sites (<3 vs. ≥ 3)
Adverse Events by SOC and PT^c - Time to Event				
Cardiac disorders	0.753	0.279	0.511	0.029^d
Palpitations	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Endocrine disorders	0.051	0.320	0.113	0.207
Hyperthyroidism	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Hypothyroidism	0.069	0.280	0.115	0.201
Gastrointestinal disorders	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Diarrhoea	0.066	0.594	0.611	0.273
Nervous system disorders	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Dysgeusia	0.265	0.504	0.170	0.336
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment by subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) c: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence $\geq 10\%$ or (incidence $\geq 1\%$ and in at least 10 participants) in one or more groups and p-value of main treatment effect smaller than 0.05 d: p-value of interaction smaller than 0.05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IVRS: Interactive Voice Response System; n.c.: not calculated. At least 10 subjects per subgroup and at least 10 events in one of the subgroups necessary; n.p.: not performed (subgroup analysis not performed as nominal p-value of main treatment effect greater or equal than 0.05); PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class				

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

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

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

Tabelle 4G-129: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 (Teil 1)

Study: KEYNOTE 355 ^a	P-Values of Treatment by Subgroup Interaction Test ^b			
	Age (Years) (<65 vs ≥ 65)	ECOG Status (0 vs. 1)	Geographic Region (Europe/North America/Australia vs. Asia vs. Rest of the World)	Chemotherapy (IVRS) (Nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel vs. Gemcitabine/Carboplatin)
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5) by SOC and PT^c - Time to Event				
Blood and lymphatic system disorders Thrombocytopenia	n.p. 0.234	n.p. 0.877	n.p. 0.721	n.p. > 0.999

Tabelle 4G-130: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 (Teil 2)

Study: KEYNOTE 355 ^a	P-Values of Treatment by Subgroup Interaction Test ^b			
	Chemotherapy (IVRS) (Taxane vs. Gemcitabine/Carboplatin)	Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS) (Yes vs. No)	Disease Free Interval (De Novo Metastasis vs. <12 Months vs. ≥ 12 Months)	No. of Metastatic Organ Sites (<3 vs. ≥ 3)
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5) by SOC and PT^c - Time to Event				
Blood and lymphatic system disorders Thrombocytopenia	n.p. 0.997	n.p. 0.128	n.p. 0.828	n.p. 0.372
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021				
b: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment by subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)				
c: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence $\geq 5\%$ or (incidence $\geq 1\%$ and in at least 10 participants) in one or more				

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

groups and p-value of main treatment effect smaller than 0.05

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IVRS: Interactive Voice Response System; n.p.: not performed (subgroup analysis not performed as nominal p-value of main treatment effect greater or equal than 0.05); PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class

Anhang 4-G7.6.2: Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) – RCT (15. Juni 2021)

Mortalität

Gesamtüberleben

Tabelle 4G-131: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Gesamtüberleben) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
Overall Survival	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Ethnicity									
Hispanic or Latino	37	33 (89.2)	14.7 [10.1; 21.9]	21	17 (81.0)	22.0 [8.0; 30.6]	1.20 [0.67; 2.15]	0.547	0.032
Not Hispanic or Latino	174	115 (66.1)	25.7 [20.7; 30.5]	76	63 (82.9)	15.2 [11.8; 18.2]	0.60 [0.44; 0.81]	0.001	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	69	46 (66.7)	26.4 [16.7; 30.8]	35	30 (85.7)	12.5 [9.2; 17.6]	0.54 [0.34; 0.86]	0.010	0.033
<12 Months	48	39 (81.3)	17.1 [12.4; 21.2]	17	11 (64.7)	19.7 [7.5; -]	1.44 [0.73; 2.82]	0.290	
≥12 Months	102	69 (67.6)	24.9 [19.0; 31.6]	51	43 (84.3)	17.1 [13.0; 22.8]	0.65 [0.45; 0.96]	0.030	
Visceral Disease									
Yes	206	146 (70.9)	22.8 [18.7; 26.2]	94	81 (86.2)	15.0 [12.1; 18.2]	0.63 [0.48; 0.83]	0.001	0.048
No	13	8 (61.5)	24.7 [16.8; -]	9	3 (33.3)	Not reached [14.8; -]	2.27 [0.60; 8.56]	0.228	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021									
b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin									
c: Number of participants: intention-to-treat population with PD-L1 CPS ≥10									
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data									
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval									
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)									
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									

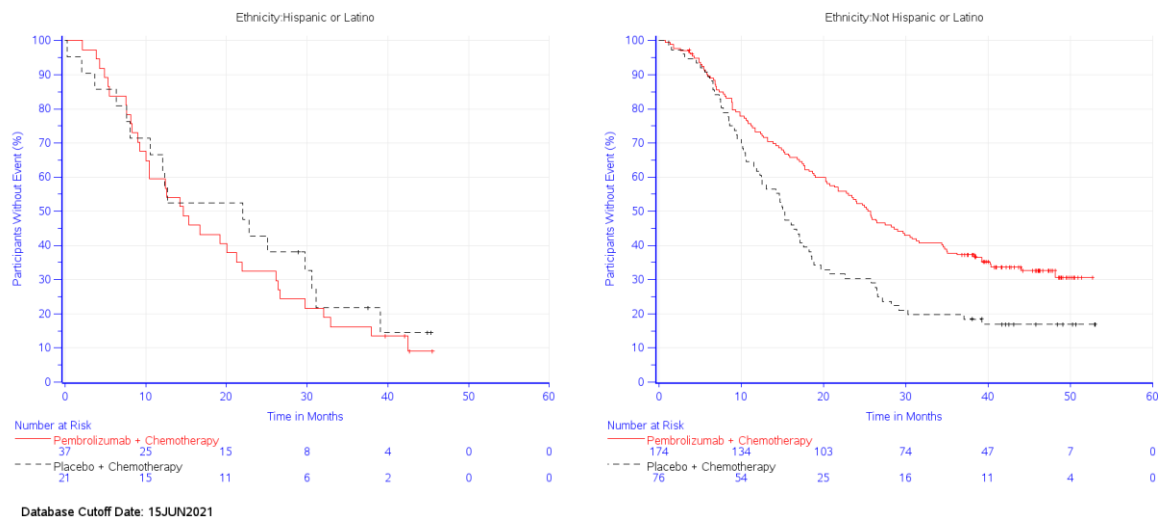


Abbildung 4G-146: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Ethnie für den Endpunkt Gesamtüberleben (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

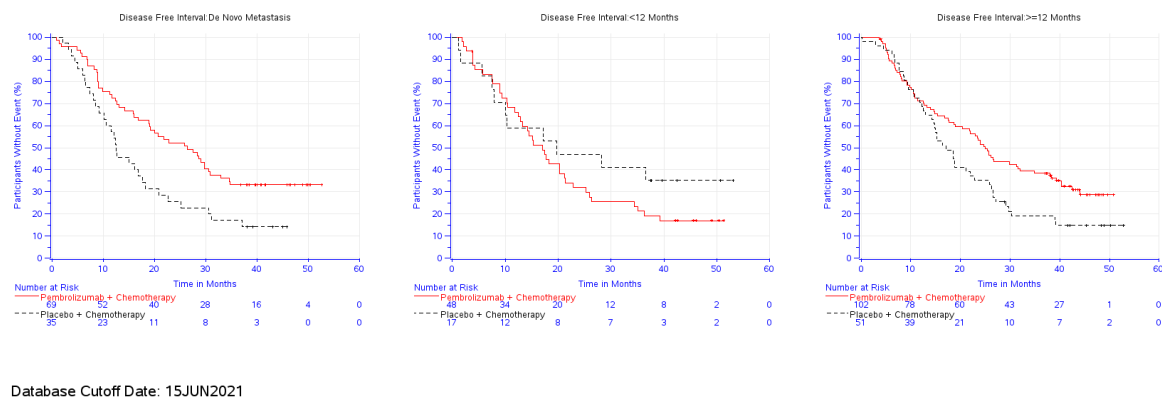


Abbildung 4G-147: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Krankheitsfreies Intervall für den Endpunkt Gesamtüberleben (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

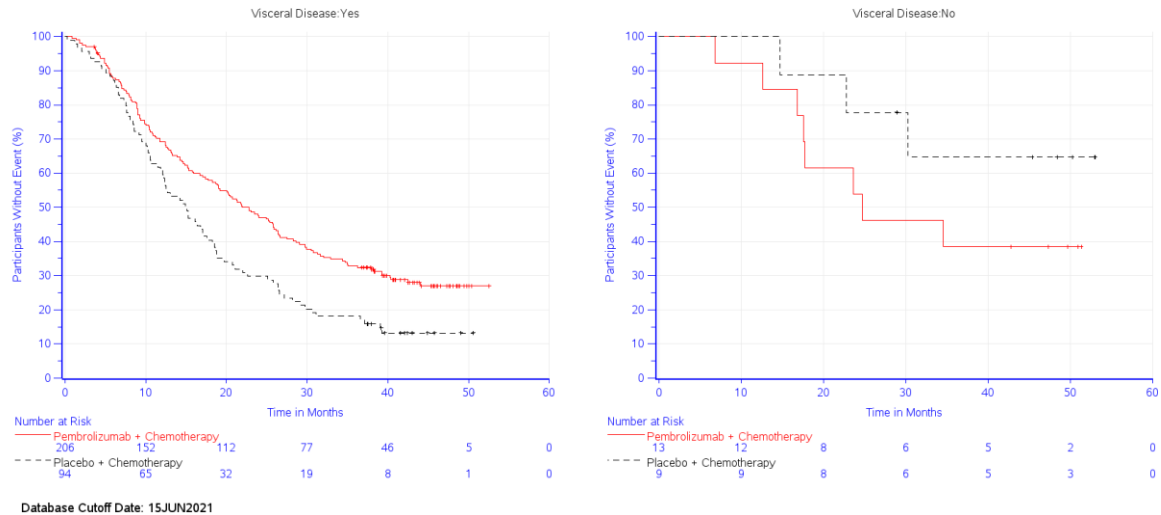


Abbildung 4G-148: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Viszerale Erkrankung für den Endpunkt Gesamtüberleben (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Morbidität

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Tabelle 4G-132: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
Time to Subsequent Therapy or Death	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Chemotherapy (IVRS)									
Taxane	96	71 (74.0)	12.1 [9.5; 14.3]	47	43 (91.5)	6.1 [4.8; 8.0]	0.52 [0.36; 0.76]	< 0.001	0.024
Gemcitabine/ Carboplatin	124	111 (89.5)	10.4 [8.9; 13.0]	56	50 (89.3)	8.2 [6.7; 11.4]	0.89 [0.64; 1.24]	0.499	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021									
b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin									
c: Number of participants: intention-to-treat population with PD-L1 CPS ≥10									
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data									
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval									
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)									
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; IVRS: Interactive Voice Response System; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									

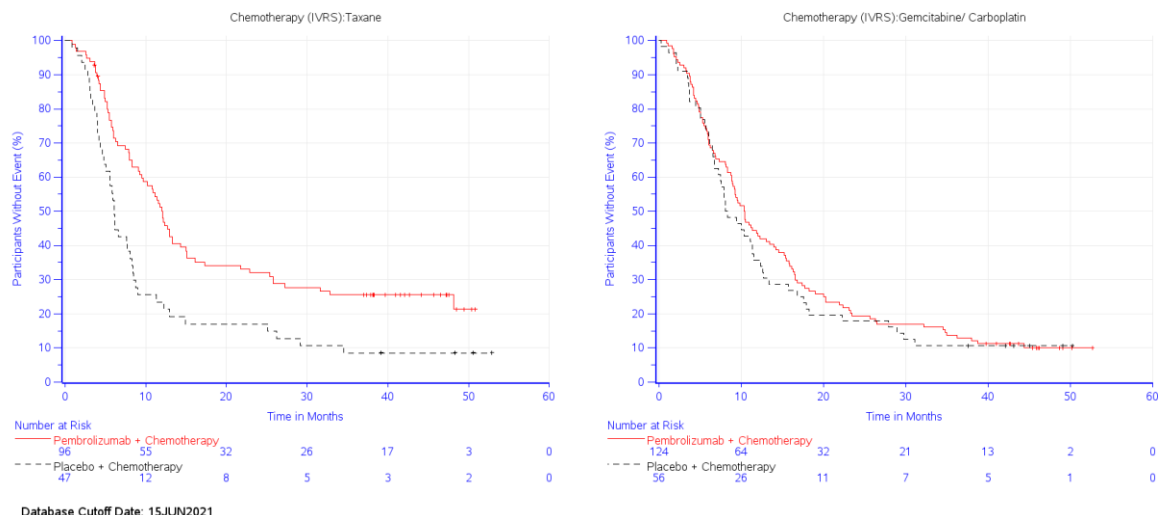


Abbildung 4G-149: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Chemotherapie (IVRS) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Tabelle 4G-133: 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 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Fatigue	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	121	99 (81.8)	1.4 [0.9; 1.4]	61	38 (62.3)	3.5 [1.4; 5.6]	1.57 [1.08; 2.29]	0.018	0.006
≥3	96	65 (67.7)	1.9 [1.3; 5.2]	39	26 (66.7)	1.4 [0.7; 3.5]	0.67 [0.42; 1.06]	0.087	

a: Database Cutoff Date: 15JUN2021

b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin

c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10

d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data

e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval

f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)

g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1

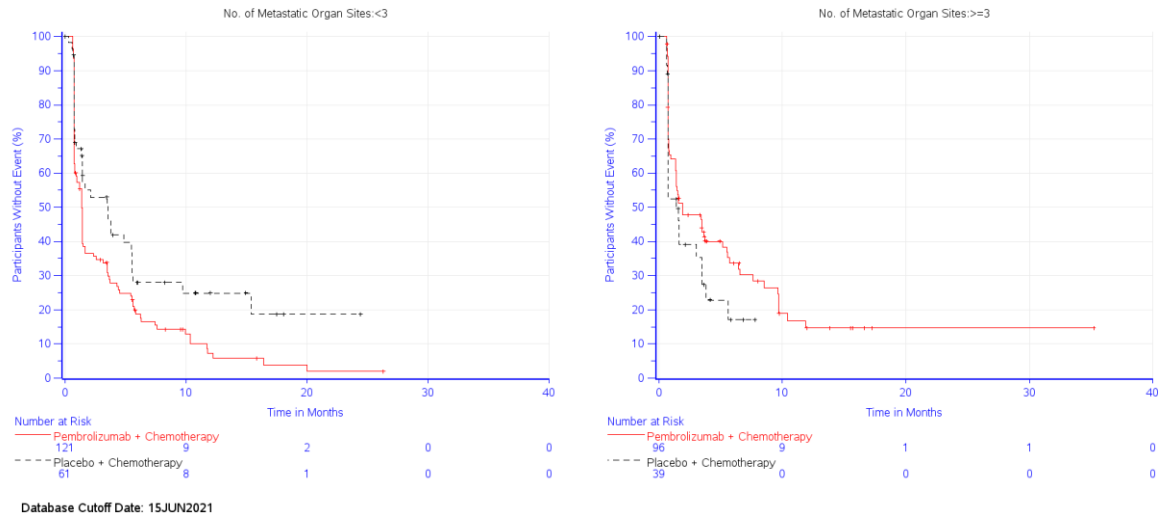


Abbildung 4G-150: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Metastasen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4G-134: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Pain	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Chemotherapy (IVRS)									
Taxane	94	57 (60.6)	3.9 [3.0; 7.6]	45	32 (71.1)	3.5 [1.4; 3.9]	0.72 [0.47; 1.12]	0.142	0.038
Gemcitabine/ Carboplatin	123	73 (59.3)	4.3 [3.4; 7.2]	55	25 (45.5)	7.2 [3.7; 28.6]	1.41 [0.89; 2.22]	0.143	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	121	80 (66.1)	3.5 [1.6; 4.6]	61	33 (54.1)	6.2 [3.5; 17.7]	1.33 [0.88; 1.99]	0.172	0.036
≥3	96	50 (52.1)	6.5 [3.6; 8.0]	39	24 (61.5)	3.7 [3.0; 5.6]	0.67 [0.41; 1.09]	0.109	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021									
b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin									
c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10									
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data									
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval									
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)									
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; IVRS: Interactive Voice Response System; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									

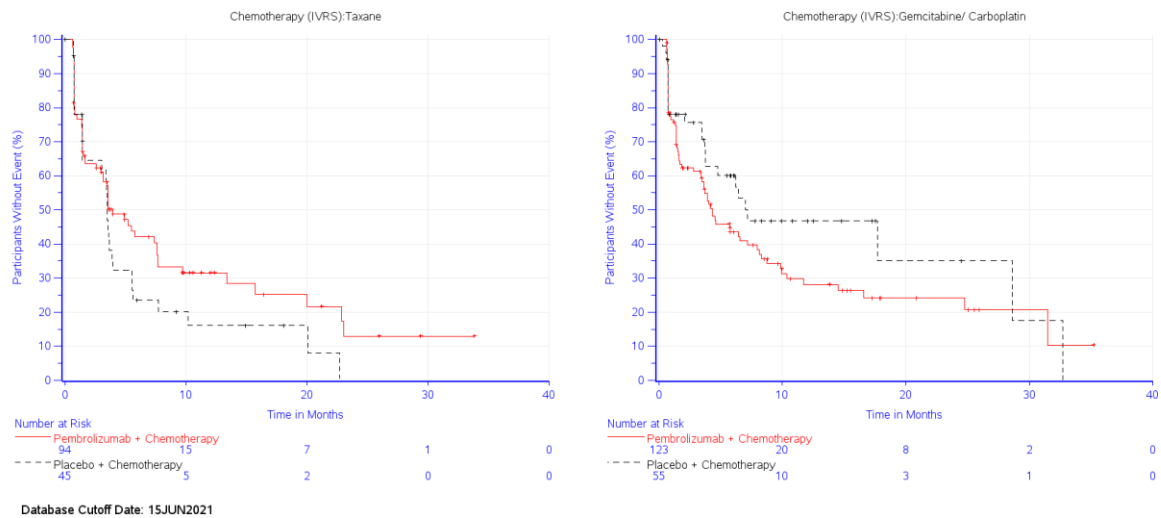


Abbildung 4G-151: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Chemotherapie (IVRS) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

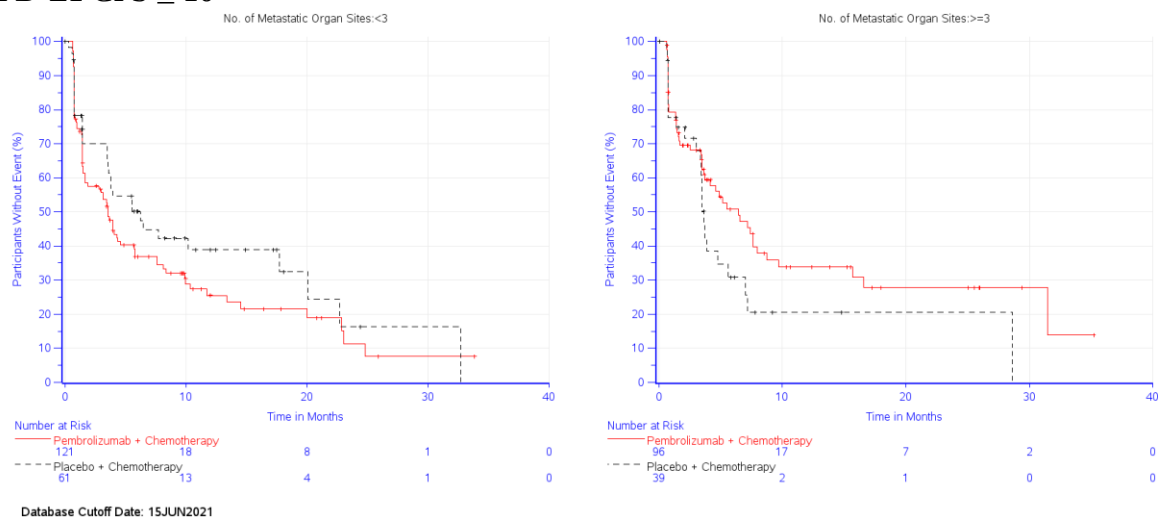


Abbildung 4G-152: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Metastasen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Tabelle 4G-135: 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 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Insomnia	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Prior Same Class Chemotherapy in (Neo)Adjuvant Setting (IVRS)									
Yes	45	22 (48.9)	5.6 [2.3; -]	19	3 (15.8)	Not reached [-; -]	3.81 [1.14; 12.77]	0.030	0.025
No	172	71 (41.3)	9.7 [6.3; -]	81	31 (38.3)	17.3 [5.1; -]	1.01 [0.66; 1.53]	0.977	

a: Database Cutoff Date: 15JUN2021
b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin
c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; IVRS: Interactive Voice Response System; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1

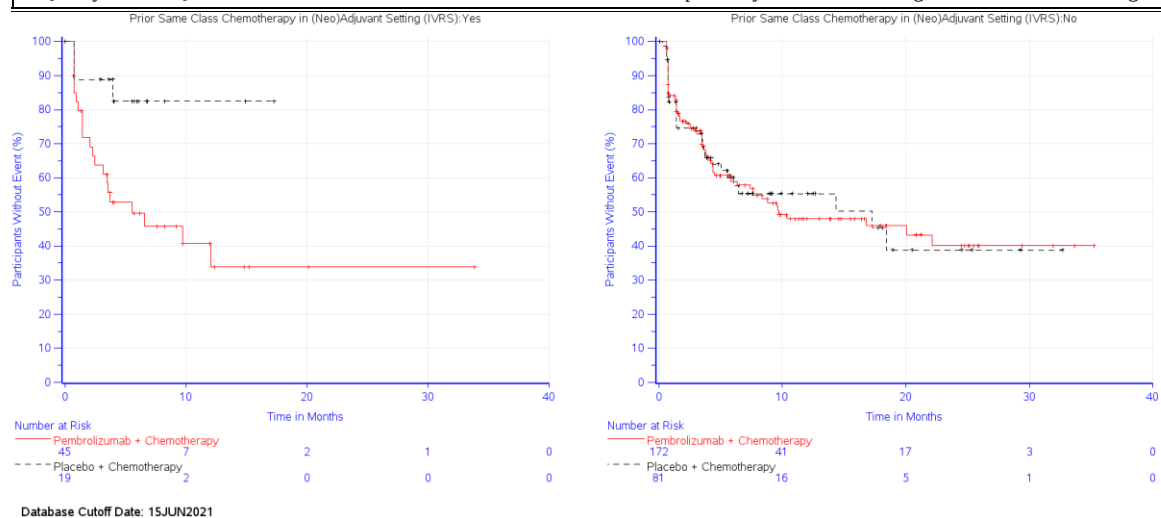


Abbildung 4G-153: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (IVRS) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

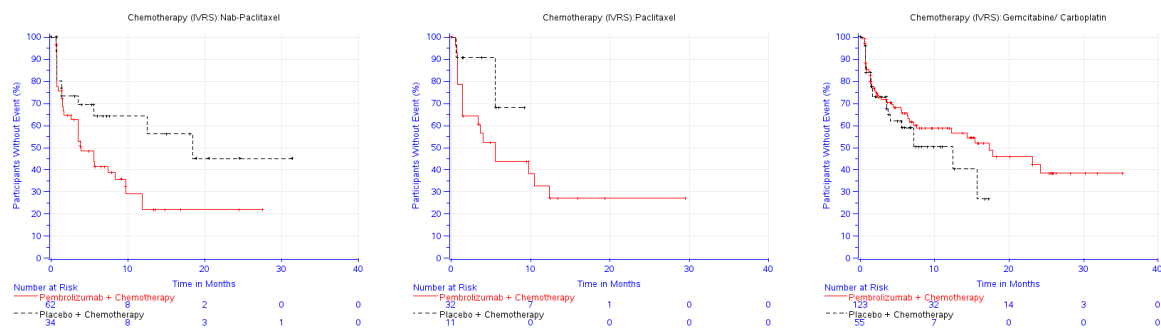
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhö

Tabelle 4G-136: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für

die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Diarrhea	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	37 (59.7)	3.8 [2.6; 8.3]	34	12 (35.3)	18.4 [3.5; -]	1.93 [1.00; 3.72]	0.051	0.046
Paclitaxel	32	18 (56.3)	5.5 [1.4; 12.4]	11	2 (18.2)	Not reached [5.5; -]	2.60 [0.59; 11.39]	0.205	
Gemcitabine/ Carboplatin	123	47 (38.2)	17.3 [7.2; -]	55	22 (40.0)	12.4 [3.7; -]	0.77 [0.46; 1.30]	0.329	
Chemotherapy (IVRS)									
Taxane	94	55 (58.5)	4.0 [3.5; 8.3]	45	14 (31.1)	18.4 [5.6; -]	1.99 [1.11; 3.59]	0.022	0.015
Gemcitabine/ Carboplatin	123	47 (38.2)	17.3 [7.2; -]	55	22 (40.0)	12.4 [3.7; -]	0.77 [0.46; 1.30]	0.329	

a: Database Cutoff Date: 15JUN2021
b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin
c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; IVRS: Interactive Voice Response System; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1



Database Cutoff Date: 15JUN2021

Abbildung 4G-154: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Chemotherapie (IVRS) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

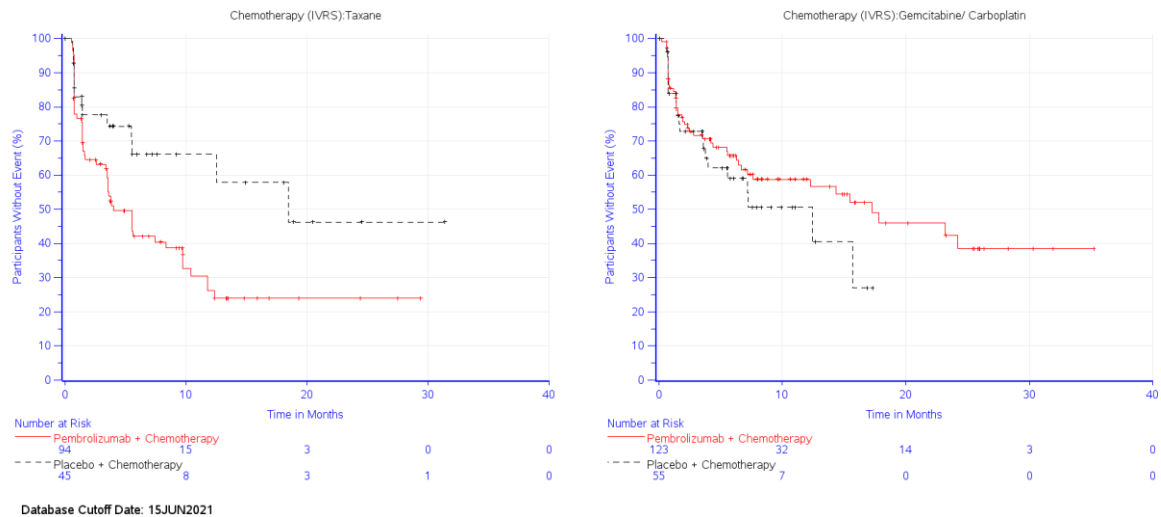


Abbildung 4G-155: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Chemotherapie (IVRS) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

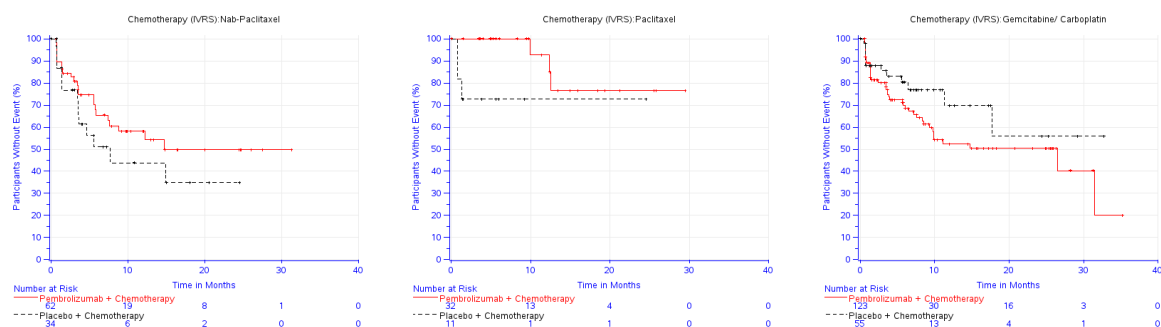
EORTC QLQ-BR23

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Symptome im Brustbereich

Tabelle 4G-137: 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 Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

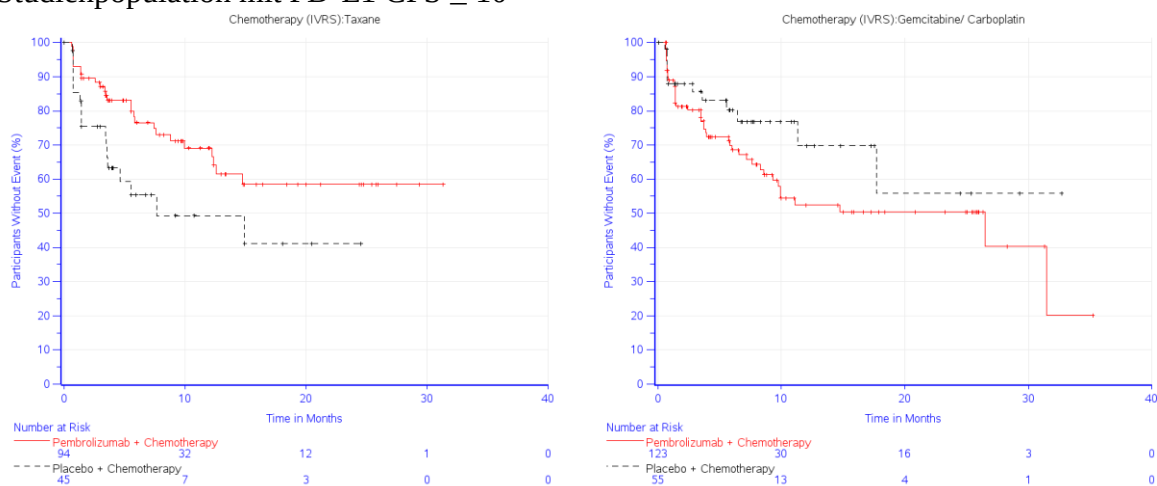
Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-BR23 Breast symptoms	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	23 (37.1)	14.7 [7.4; -]	34	15 (44.1)	7.7 [3.5; -]	0.66 [0.34; 1.27]	0.210	0.026
Paclitaxel	32	3 (9.4)	Not reached [12.6; -]	11	3 (27.3)	Not reached [0.8; -]	0.17 [0.03; 0.96]	0.044	
Gemcitabine/ Carboplatin	123	44 (35.8)	26.5 [9.3; -]	55	12 (21.8)	Not reached [11.3; -]	1.63 [0.86; 3.09]	0.134	
Chemotherapy (IVRS)									
Taxane	94	26 (27.7)	Not reached [12.6; -]	45	18 (40.0)	7.7 [3.5; -]	0.50 [0.27; 0.92]	0.026	0.007
Gemcitabine/ Carboplatin	123	44 (35.8)	26.5 [9.3; -]	55	12 (21.8)	Not reached [11.3; -]	1.63 [0.86; 3.09]	0.134	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021									
b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin									
c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10									
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data									
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval									
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)									

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-BR23 Breast symptoms	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; IVRS: Interactive Voice Response System; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									



Database Cutoff Date: 15JUN2021

Abbildung 4G-156: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Chemotherapie (IVRS) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10



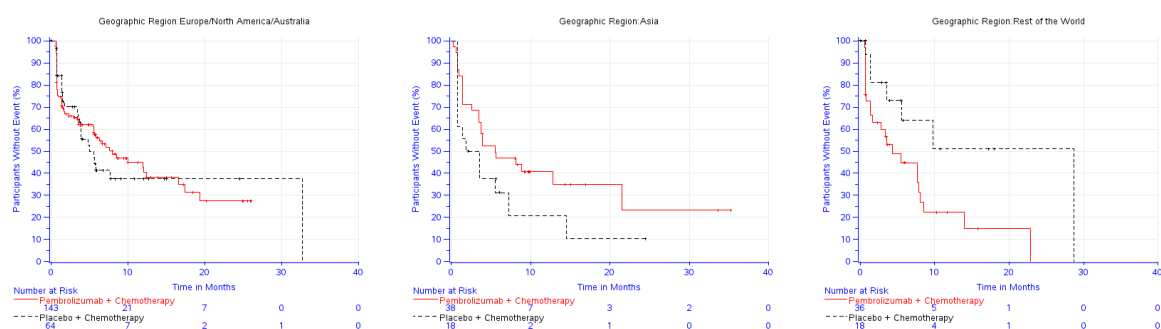
Database Cutoff Date: 15JUN2021

Abbildung 4G-157: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Chemotherapie (IVRS) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Symptome im Brustbereich des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS $\geq$ 10

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Symptome im Armbereich

Tabelle 4G-138: 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 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-BR23 Arm symptoms	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	143	64 (44.8)	8.0 [5.6; 12.4]	64	29 (45.3)	5.0 [3.7; -]	0.95 [0.61; 1.48]	0.804	0.027
Asia	38	24 (63.2)	5.6 [3.5; 21.5]	18	14 (77.8)	2.7 [0.7; 7.2]	0.56 [0.29; 1.09]	0.088	
Rest of the World	36	24 (66.7)	4.4 [1.4; 7.9]	18	7 (38.9)	28.6 [3.6; -]	2.58 [1.05; 6.33]	0.038	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	121	68 (56.2)	6.2 [3.7; 8.5]	61	28 (45.9)	7.2 [3.7; -]	1.29 [0.83; 2.02]	0.257	0.039
≥3	96	44 (45.8)	8.1 [3.5; 19.3]	39	22 (56.4)	3.9 [1.4; 5.8]	0.67 [0.40; 1.12]	0.129	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021									
b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin									
c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10									
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data									
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval									
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)									
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									



Database Cutoff Date: 15JUN2021

Abbildung 4G-158: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Region für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021)

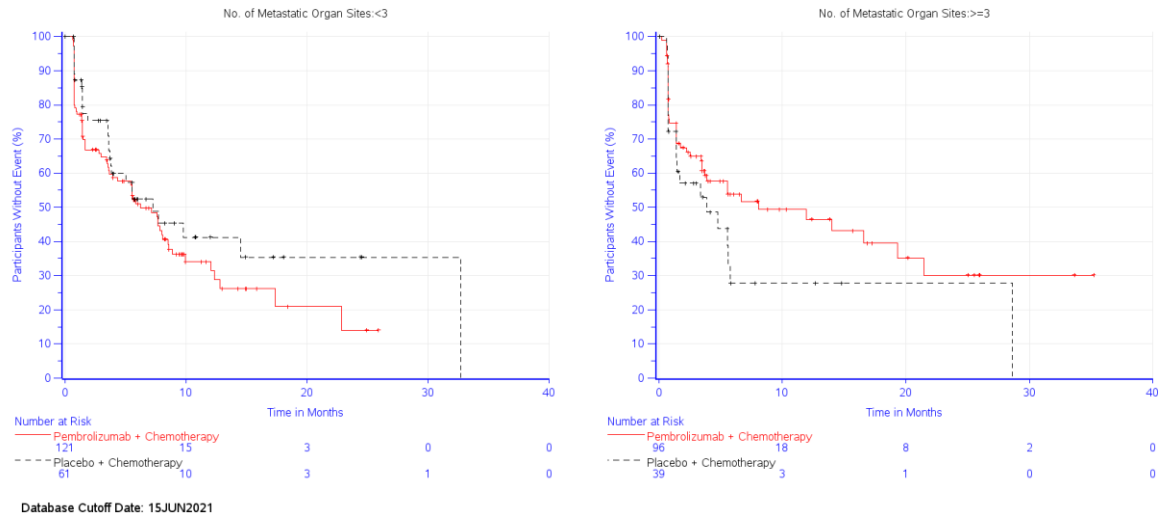


Abbildung 4G-159: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Metastasen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4G-139: 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 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-C30 Emotional functioning	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	121	66 (54.5)	8.3 [5.6; 11.3]	61	19 (31.1)	18.4 [8.1; -]	1.78 [1.07; 2.97]	0.027	0.024
≥3	96	42 (43.8)	9.8 [6.3; 15.2]	39	19 (48.7)	5.8 [3.5; -]	0.76 [0.44; 1.32]	0.335	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021									
b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin									
c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10									
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data									
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval									
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)									
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									

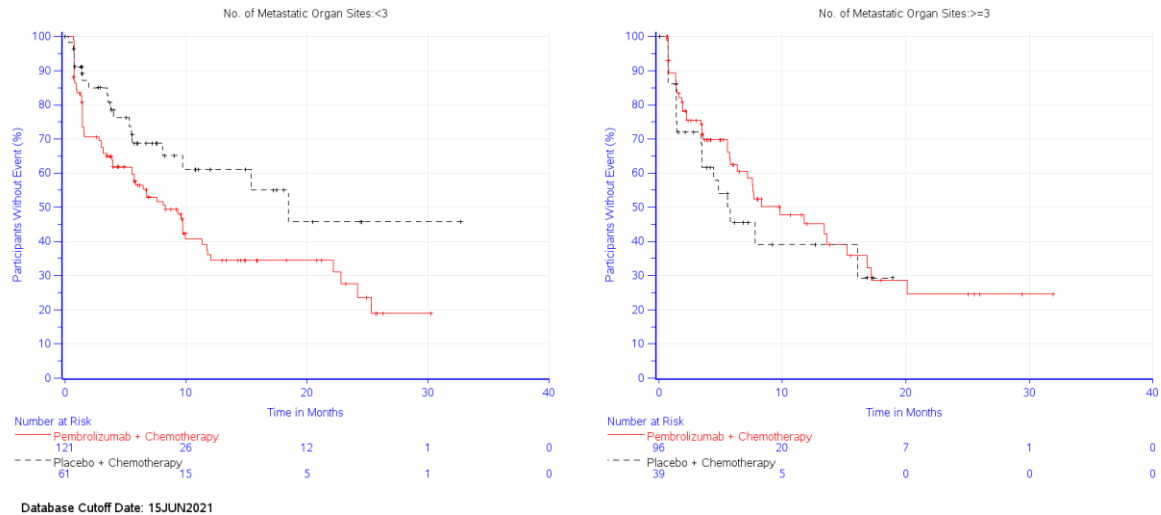


Abbildung 4G-160: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Metastasen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-BR23

EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Körperbild

Tabelle 4G-140: 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 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-BR23 Body image	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	121	68 (56.2)	4.3 [3.5; 7.6]	61	27 (44.3)	6.2 [4.7; 17.6]	1.26 [0.81; 1.97]	0.313	0.002
≥3	96	37 (38.5)	10.1 [4.4; -]	39	27 (69.2)	1.5 [1.4; 4.1]	0.44 [0.27; 0.73]	0.001	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021 b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10 d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									

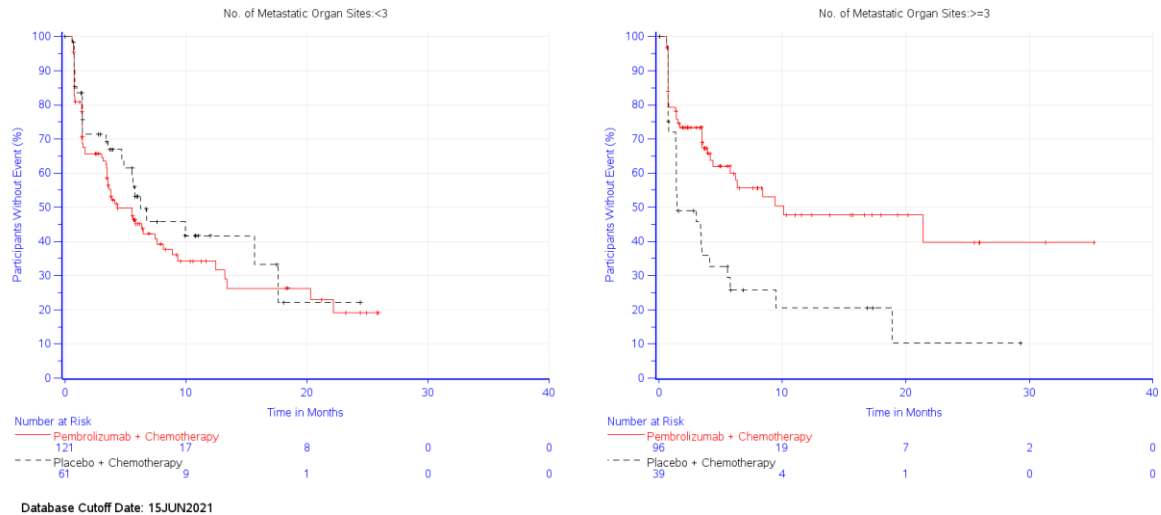


Abbildung 4G-161: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Metastasen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Sexuelle Aktivität

Tabelle 4G-141: 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 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-BR23 Sexual functioning	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Disease Free Interval									
De Novo Metastasis	68	20 (29.4)	Not reached [-; -]	34	14 (41.2)	7.2 [1.4; -]	0.62 [0.31; 1.22]	0.166	0.044
<12 Months	48	17 (35.4)	7.7 [1.7; -]	17	3 (17.6)	Not reached [5.1; -]	2.99 [0.87; 10.34]	0.083	
≥12 Months	100	35 (35.0)	Not reached [8.8; -]	49	18 (36.7)	9.7 [6.8; -]	0.82 [0.46; 1.45]	0.498	

a: Database Cutoff Date: 15JUN2021

b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin

c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥ 10

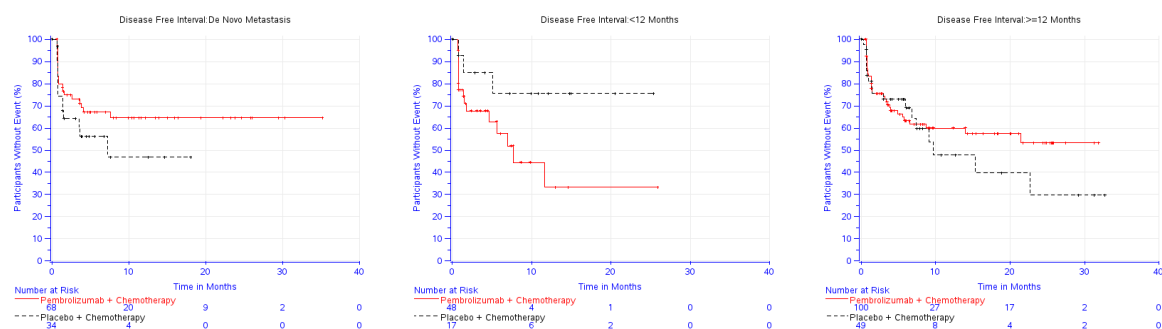
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data

e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval

f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)

g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1



Database Cutoff Date: 15JUN2021

Abbildung 4G-162: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Krankheitsfreies Intervall den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Zukunftsperspektive

Tabelle 4G-142: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-BR23 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		Value for Interaction Test ^g
EORTC QLQ-BR23 Future perspective	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	121	57 (47.1)	8.3 [5.6; 19.9]	61	20 (32.8)	25.3 [5.6; -]	1.48 [0.89; 2.47]	0.129	0.043
≥3	96	30 (31.3)	Not reached [7.4; -]	39	16 (41.0)	9.2 [3.5; -]	0.67 [0.36; 1.24]	0.201	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021									
b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin									
c: Number of participants: full-analysis-set population with PD-L1 CPS ≥10									
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data									
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval									
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)									
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1									

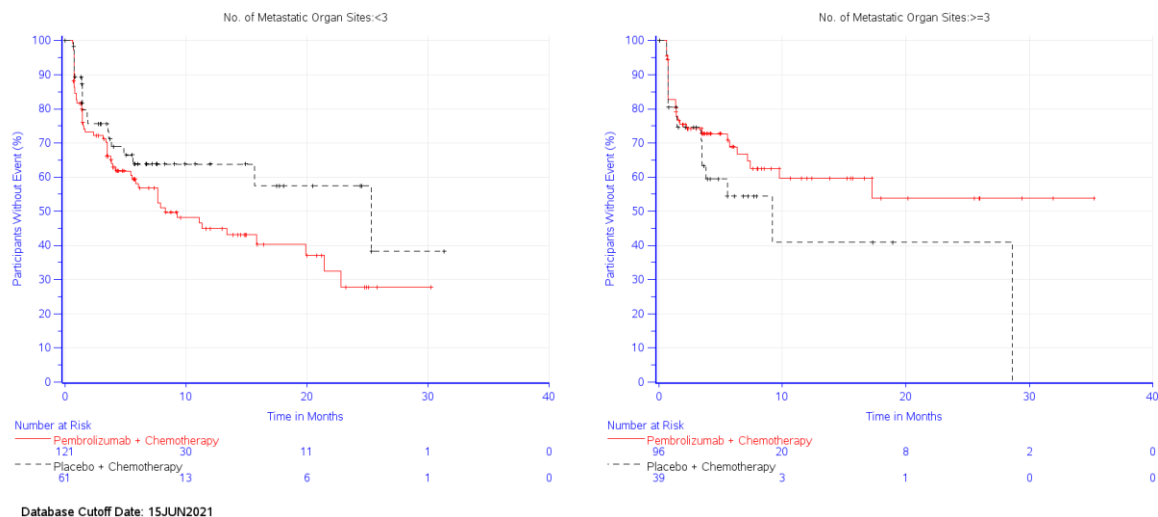


Abbildung 4G-163: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Metastasen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-BR23 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Nebenwirkungen

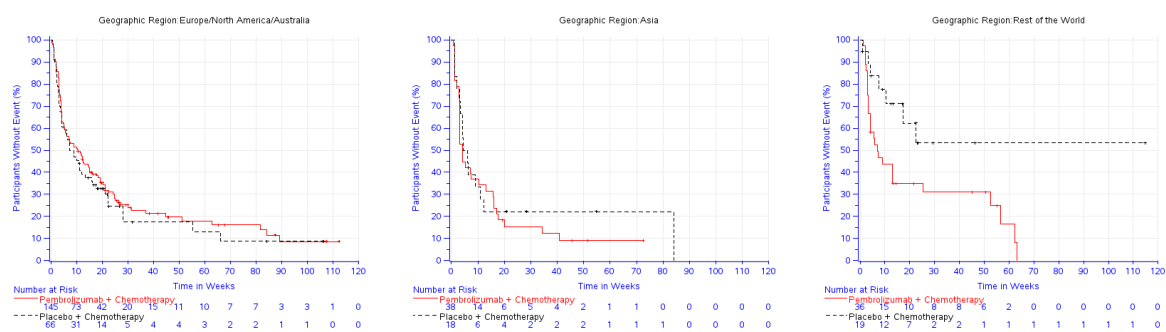
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3-5)

Tabelle 4G-143: 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 (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Geographic Region									
Europe/North America/Australia	145	112 (77.2)	10.4 [5.6; 14.9]	66	51 (77.3)	8.0 [4.1; 13.3]	0.89 [0.64; 1.24]	0.496	0.048
Asia	38	34 (89.5)	4.1 [3.0; 10.3]	18	15 (83.3)	5.3 [3.1; 11.0]	1.22 [0.65; 2.28]	0.531	
Rest of the World	36	28 (77.8)	6.9 [3.3; 25.3]	19	7 (36.8)	Not reached [10.6; -]	2.51 [1.09; 5.77]	0.030	

a: Database Cutoff Date: 15JUN2021
b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin
c: Number of participants: all-participants-as-treated population with PD-L1 CPS ≥10
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1



Database Cutoff Date: 15JUN2021
Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5)

Abbildung 4G-164: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Region für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

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

Tabelle 4G-144: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die SOC Herzerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
Adverse Events	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
SOC ^h : Cardiac disorders									
No. of Metastatic Organ Sites									
<3	122	13 (10.7)	Not reached [-; -]	62	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.012	0.029
≥3	97	12 (12.4)	Not reached [-; -]	41	3 (7.3)	Not reached [-; -]	1.37 [0.38; 4.91]	0.626	

a: Database Cutoff Date: 15JUN2021

b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin

c: Number of participants: all-participants-as-treated population with PD-L1 CPS ≥10

d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data

e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval

f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)

g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

h: A system organ class appears on this report only if its incidence ≥ 10% or (incidence ≥ 1% and in at least 10 participants) in one or more groups and p-value of main treatment effect is smaller than 0.05, and the interaction p-value is smaller than 0.05 and rule of 10 is met

CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SOC: System Organ Class

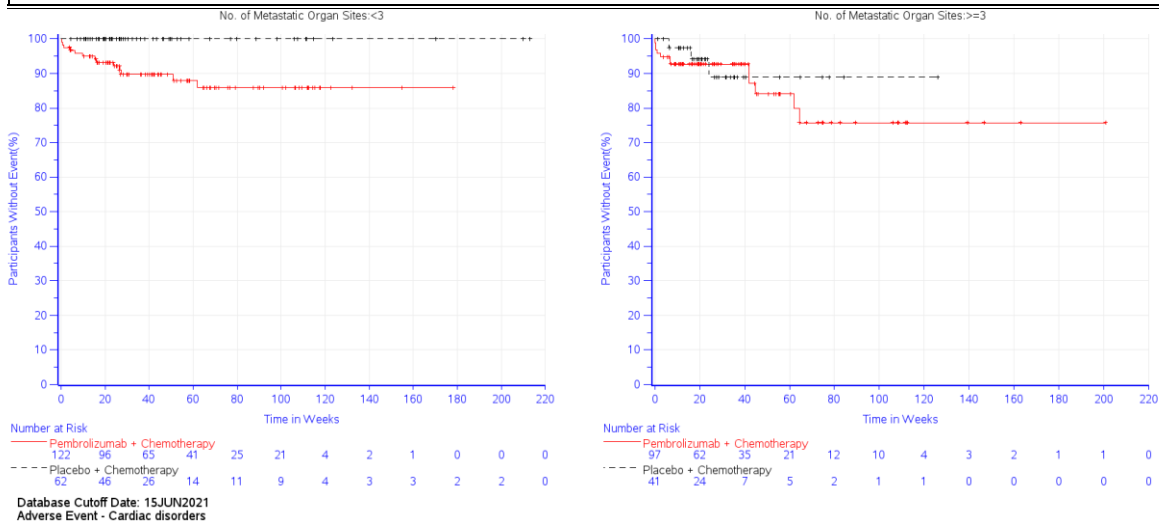


Abbildung 4G-165: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Anzahl der Metastasen für die SOC Herzerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Tabelle 4G-145: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den PT Diarrhö für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10

Study: KEYNOTE 355 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b			Placebo + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab + Chemotherapy ^b vs. Placebo + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test ^g
Adverse Events	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
SOC: Gastrointestinal disorders, PT ^h : Diarrhoea									
Chemotherapy (IVRS)									
Nab-Paclitaxel	62	25 (40.3)	57.9 [33.0; -]	36	7 (19.4)	92.1 [75.1; -]	2.09 [0.90; 4.85]	0.086	0.027
Paclitaxel	33	16 (48.5)	53.9 [14.6; -]	11	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.023	
Gemcitabine/ Carboplatin	124	25 (20.2)	Not reached [-; -]	56	10 (17.9)	Not reached [57.1; -]	1.05 [0.50; 2.20]	0.887	
a: Database Cutoff Date: 15JUN2021									
b: Chemotherapy: paclitaxel, nab-paclitaxel or gemcitabine/carboplatin									
c: Number of participants: all-participants-as-treated population with PD-L1 CPS ≥10									
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data									
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval									
f: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)									
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)									
h: A specific adverse event appears on this report only if its incidence ≥ 10% or (incidence ≥ 1% and in at least 10 participants) in one or more groups and p-value of main treatment effect is smaller than 0.05, and the interaction p-value is smaller than 0.05 and rule of 10 is met									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; IVRS: Interactive Voice Response System; n.a.: not applicable (when estimation not possible); PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class									

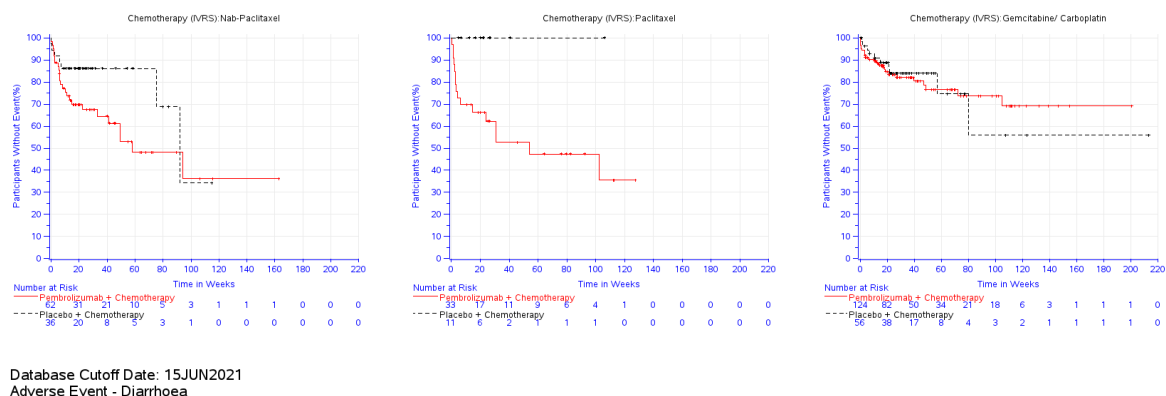


Abbildung 4G-166: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Chemotherapie (IVRS) für den PT Diarrhö für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (15. Juni 2021) – Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10