

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4A

*Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden
Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem
Fortschreiten der Erkrankung während oder nach
vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem
Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische
Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	12
Abkürzungsverzeichnis.....	24
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	27
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	28
4.2 Methodik.....	40
4.2.1 Fragestellung.....	40
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	44
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	46
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	46
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	47
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	48
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	49
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	50
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	51
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	53
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	53
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	53
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	54
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	54
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden.....	58
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	62
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	63
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	64
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	69
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	71
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	71
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	73
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	75
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	76
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	78
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	89
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	90

4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	91
4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT	94
4.3.1.3.1.1.1	Gesamtüberleben - RCT	94
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT	99
4.3.1.3.1.2.1	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) - RCT	99
4.3.1.3.1.2.2	Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand - RCT.....	105
4.3.1.3.1.2.3	Ergänzende Morbiditätsendpunkte - RCT	226
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	230
4.3.1.3.1.3.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	230
4.3.1.3.1.4	Nebenwirkungen - RCT.....	290
4.3.1.3.1.4.1	Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten - RCT	290
4.3.1.3.1.4.2	Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) - RCT 298	
4.3.1.3.1.4.3	Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) - RCT	370
4.3.1.3.1.4.4	Klinisch signifikante unerwünschte Ereignisse (CSAE) - RCT 375	
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	380
4.3.1.3.2.1	Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen	384
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$).....	397
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	423
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	424
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	424
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	424
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	424
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	425
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	425
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	428
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	428
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	428
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	428
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	429
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	430
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	430
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	431
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	432
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	432
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	432
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	433
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	433
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	433
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	434
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	434

4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	434
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	434
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	436
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	441
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	442
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	442
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	442
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	442
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	442
4.6	Referenzliste.....	444
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		448
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		452
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		454
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		455
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		469
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		479
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse		496

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	29
Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 775	31
Tabelle 4-3 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	45
Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten.....	54
Tabelle 4-5: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)	61
Tabelle 4-6: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.0	66
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-14: Charakterisierung der nutzenbewertungsrelevanten Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-15: Charakterisierung der nutzenbewertungsrelevanten Population (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-16 Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 775	88
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben	94
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-22: Ergebnisse für die Kaplan-Meier Rate für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)	99
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-27: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 775	103
Tabelle 4-28: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 775.....	103
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	105
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24) und des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-33: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	124
Tabelle 4-34: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-35: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	135
Tabelle 4-36: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnö des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	140
Tabelle 4-37: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	146
Tabelle 4-38: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	151

Tabelle 4-39: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	157
Tabelle 4-40: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	162
Tabelle 4-41: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Lymphödem des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	168
Tabelle 4-42: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Urologische Beschwerden des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-43: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Gastrointestinale Beschwerden des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Tabelle 4-44: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Negatives Körperbild des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Tabelle 4-45: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Sexuelle Probleme des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Tabelle 4-46: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Rücken- und Beckenschmerzen des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-47: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Kribbel-/Taubheitsgefühl des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-48: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Muskulärer Schmerz des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	204
Tabelle 4-49: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	209
Tabelle 4-50: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Geschmacksveränderung des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	215
Tabelle 4-51: Auswertung über den Studienverlauf der EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	220
Tabelle 4-52: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte	226
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Morbiditätsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	227
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	228

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	229
Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität	230
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	232
Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	234
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	240
Tabelle 4-60: Auswertung über den Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	242
Tabelle 4-61: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	247
Tabelle 4-62: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	253
Tabelle 4-63: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	258
Tabelle 4-64: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	263
Tabelle 4-65: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	269
Tabelle 4-66: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Sexuelles Interesse des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	274
Tabelle 4-67: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	279
Tabelle 4-68: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Sexueller Genuss des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	284
Tabelle 4-69: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ..	290
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	292

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	293
Tabelle 4-72: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT).....	298
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	299
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	300
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	342
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	350
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	366
Tabelle 4-78: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI).....	370
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	371
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	372
Tabelle 4-81: Operationalisierung des Endpunkts klinisch signifikante unerwünschte Ereignisse (CSAE)	375
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Klinisch signifikante unerwünschte Ereignisse (CSAE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	376
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Klinisch signifikante unerwünschte Ereignisse (CSAE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	377
Tabelle 4-84: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	382
Tabelle 4-85: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 775 für den Endpunkt Gesamtüberleben.....	385
Tabelle 4-86: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 775 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	386
Tabelle 4-87: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 775 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-EN24) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	387
Tabelle 4-88: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 775 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24).....	389
Tabelle 4-89: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 775 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten.....	390

Tabelle 4-90: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 775 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	391
Tabelle 4-91: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 775 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT).....	394
Tabelle 4-92: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 775 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	395
Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	398
Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	399
Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	400
Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Gastrointestinale Beschwerden des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	401
Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Rücken- und Beckenschmerzen des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	402
Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	403
Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	404
Tabelle 4-100: 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	405
Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	406
Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	407

Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Herzerkrankungen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, Erkrankungen des Nervensystems“, „Gefäßerkrankungen“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	408
Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die PT „Anämie“, „Neutropenie“, „Übelkeit“, „Harnwegsinfektion“, „Lipase erhöht“, „Lymphozytenzahl erniedrigt“, „Neutrophilenzahl erniedrigt“, „Hypertriglyzeridämie“, „Myalgie“, „Proteinurie“, „Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom“, mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	410
Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Gefäßerkrankungen“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel	416
Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für die SOC „Untersuchungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und „Gefäßerkrankungen“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	417
Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die PT „Anämie“, „Neutropenie“, „Übelkeit“, „Harnwegsinfektion“, „Lipase erhöht“, „Lymphozytenzahl erniedrigt“, „Neutrophilenzahl erniedrigt“, „Hypertriglyzeridämie“, „Myalgie“, „Proteinurie“, „Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom“, mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	420
Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	425
Tabelle 4-109: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	425
Tabelle 4-110: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	426
Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	426
Tabelle 4-112: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	427
Tabelle 4-113: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	429
Tabelle 4-114: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	430
Tabelle 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	430
Tabelle 4-116: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	431
Tabelle 4-117: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	433
Tabelle 4-118: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	433

Tabelle 4-119: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	441
Tabelle 4-120 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 775	470
Tabelle 4-121 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 775	480

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen [Eigene Darstellung]	66
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 775.....	97
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 77	101
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 775.....	102
Abbildung 6: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 775.....	111
Abbildung 7: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 775	111
Abbildung 8: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 775	112
Abbildung 9: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 775	112
Abbildung 10: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 775	113
Abbildung 11: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 775	113
Abbildung 12: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 775	114
Abbildung 13: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 775 ..	114
Abbildung 14: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Lymphödem des EORTC QLQ-EN24 der Studie KEYNOTE 775	115
Abbildung 15: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Urologische Beschwerden des EORTC QLQ-EN24 der Studie KEYNOTE 775.....	115

Abbildung 16: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala gastrointestinale Beschwerden des EORTC QLQ-EN24 der Studie KEYNOTE 775.....	116
Abbildung 17: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala negatives Körperbild des EORTC QLQ-EN24 der Studie KEYNOTE 775	116
Abbildung 18: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala sexuelle Probleme des EORTC QLQ-EN24 der Studie KEYNOTE 775.....	117
Abbildung 19: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Rücken- und Beckenschmerzen des EORTC QLQ-EN24 der Studie KEYNOTE 775.....	117
Abbildung 20: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Kribbel-/Taubheitsgefühl des EORTC QLQ-EN24 der Studie KEYNOTE 775.....	118
Abbildung 21: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala muskulärer Schmerz des EORTC QLQ-EN24 der Studie KEYNOTE 775.....	118
Abbildung 22: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-EN24 der Studie KEYNOTE 775	119
Abbildung 23: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Geschmacksveränderung des EORTC QLQ-EN24 der Studie KEYNOTE 775.....	119
Abbildung 24: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D VAS (10 Punkte) der Studie KEYNOTE 775.....	120
Abbildung 25: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D VAS (7 Punkte) der Studie KEYNOTE 775.....	120
Abbildung 26: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	129
Abbildung 27: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	134
Abbildung 28: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	140
Abbildung 29: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	145
Abbildung 30: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	151

Abbildung 31: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	156
Abbildung 32: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	162
Abbildung 33: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	167
Abbildung 34: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Lymphödem zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Abbildung 35: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Urologische Beschwerden zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Abbildung 36: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Gastrointestinale Beschwerden zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Abbildung 37: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Negatives Körperbild zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Abbildung 38: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Sexuelle Probleme zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	193
Abbildung 39: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Rücken- und Beckenschmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Abbildung 40: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Kribbel-/Taubheitsgefühl zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	203
Abbildung 41: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Muskulärer Schmerz zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	209
Abbildung 42: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Haarausfall zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des	

EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	214
Abbildung 43: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Geschmacksveränderung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	219
Abbildung 44: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	225
Abbildung 45: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 775.....	228
Abbildung 46: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 775.....	235
Abbildung 47: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 775	235
Abbildung 48: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 775	236
Abbildung 49: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 775	236
Abbildung 50: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 775	237
Abbildung 51: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 775	237
Abbildung 52: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Sexuelles Interesse des EORTC QLQ-EN24 der Studie KEYNOTE 775	238
Abbildung 53: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-EN24 der Studie KEYNOTE 775	238
Abbildung 54: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Sexueller Genuss des EORTC QLQ-EN24 der Studie KEYNOTE 775	239
Abbildung 55: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	247

Abbildung 56: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	252
Abbildung 57: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	257
Abbildung 58: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	263
Abbildung 59: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	268
Abbildung 60: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	274
Abbildung 61: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexuelles Interesse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	279
Abbildung 62: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexuelle Aktivität zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	284
Abbildung 63: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexueller Genuss zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	289
Abbildung 64: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 775	294
Abbildung 65: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 775	295
Abbildung 66: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 775	296
Abbildung 67: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 775	297
Abbildung 68: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775	306
Abbildung 69: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	307

Abbildung 70: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die PT Febrile Neutropenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	307
Abbildung 71: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukopenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	308
Abbildung 72: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die PT Neutropenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	308
Abbildung 73: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Herzerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	309
Abbildung 74: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	310
Abbildung 75: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	311
Abbildung 76: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperthyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	311
Abbildung 77: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	312
Abbildung 78: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	313
Abbildung 79: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Diarrhö für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	313
Abbildung 80: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Mundtrockenheit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	314
Abbildung 81: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Gastritis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	314
Abbildung 82: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Übelkeit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	315
Abbildung 83: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Leber- und Gallenerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775	316

Abbildung 84: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Harnwegsinfektion für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	317
Abbildung 85: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Alaninaminotransferase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775	318
Abbildung 86: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Amylase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	319
Abbildung 87: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Aspartataminotransferase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775	319
Abbildung 88: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	320
Abbildung 89: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Cholesterin im Blut erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	320
Abbildung 90: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	321
Abbildung 91: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Kreatinin im Blut erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	321
Abbildung 92: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thyreotropin im Blut erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775	322
Abbildung 93: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Lipase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	322
Abbildung 94: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Lymphozytenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775	323
Abbildung 95: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775	323
Abbildung 96: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Gewicht erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	324
Abbildung 97: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukozytenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	324

Abbildung 98: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	325
Abbildung 99: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Appetit vermindert für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	326
Abbildung 100: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypertriglyzeridaemie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	326
Abbildung 101: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypomagnesiaemie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	327
Abbildung 102: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775	328
Abbildung 103: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Arthralgie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	328
Abbildung 104: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Myalgie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	329
Abbildung 105: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Schmerz in einer Extremität für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	329
Abbildung 106: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775	330
Abbildung 107: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Kopfschmerzen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	331
Abbildung 108: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	332
Abbildung 109: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Proteinurie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	332
Abbildung 110: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775	333
Abbildung 111: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	334

Abbildung 112: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dysphonie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	334
Abbildung 113: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Epistaxis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	335
Abbildung 114: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Lungenembolie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	335
Abbildung 115: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Alopezie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	336
Abbildung 116: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Nagelverfärbung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	337
Abbildung 117: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	337
Abbildung 118: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Juckreiz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	338
Abbildung 119: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	338
Abbildung 120: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag makulo-papuloes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	339
Abbildung 121: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Gefäßerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	340
Abbildung 122: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Tiefe Venenthrombose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	340
Abbildung 123: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypertonie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	341
Abbildung 124: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	343
Abbildung 125: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Febrile Neutropenie für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	344

Abbildung 126: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	345
Abbildung 127: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Leber- und Gallenerkrankungen für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	346
Abbildung 128: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Harnwegsinfektion für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	347
Abbildung 129: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	348
Abbildung 130: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Gefäßerkrankungen für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	349
Abbildung 131: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypertonie für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	349
Abbildung 132: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	352
Abbildung 133: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	353
Abbildung 134: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Febrile Neutropenie für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	353
Abbildung 135: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukopenie für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	354
Abbildung 136: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutropenie für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	354
Abbildung 137: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Herzerkrankungen für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	355
Abbildung 138: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	356
Abbildung 139: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Leber- und Gallenerkrankungen für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	357

Abbildung 140: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	358
Abbildung 141: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	358
Abbildung 142: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Gewicht erniedrigt für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	359
Abbildung 143: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukozytenzahl erniedrigt für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	359
Abbildung 144: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	360
Abbildung 145: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Appetit vermindert für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	361
Abbildung 146: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	362
Abbildung 147: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Proteinurie für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	362
Abbildung 148: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	363
Abbildung 149: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	364
Abbildung 150: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Gefäßerkrankungen für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	365
Abbildung 151: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypertonie für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775.....	365
Abbildung 152: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 775	373
Abbildung 153: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 775	374
Abbildung 154: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende CSAE der Studie KEYNOTE 775.....	378

Abbildung 155: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere CSAE (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 775	379
Abbildung 156: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 775	478

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse)
AMIS/AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungssystem
APaT	All-Participants-as-Treated
AUC	Area Under The Curve
BICR	Blinded Independent Central Review
BSC	Best Supported Care
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSAE	Clinically Significant Adverse Event (Klinisch signifikante unerwünschte Ereignisse)
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dFDR	Double False Discovery Rate
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dMMR	Mismatch Repair Deficient
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EG	Europäische Gemeinschaft
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
EORTC QLQ-EN24	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer 24
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESP	European Society of Pathology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full-Analysis-Set
FDR	False Discovery Rate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
i. v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MMR	Mismatch repair
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure
MSD	MSD Sharp & Dohme GmbH
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl der Patienten
n	Patienten mit Ereignis
n. a.	Not applicable (nicht anwendbar)
n. c.	Not calculated (nicht berechnet)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pMMR	Mismatch Repair Proficient
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PRO	Patient-Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte)
PT	Preferred Terms
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
QoL	Quality Of Life (Lebensqualität)
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TPC	Treatment of Physicians' Choice (Therapie nach Maßgabe des Arztes)
TTE	Time-To-Event
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a	Unter anderem
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt grundsätzlich der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hinsichtlich der festgelegten zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes für die unter Anwendungsgebiet A betrachtete Patientenpopulation (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A sowie Abschnitt 4.1).

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

Im vorliegenden Dossier wird aufgrund der zugrunde liegenden Indikation insbesondere im Fließtext von „Patientinnen“ gesprochen.

Datenquellen

Neben der Suche in internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche innerhalb externer Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken Medical Literature Analyses and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Suchportal durchgeführt. Des Weiteren wurden die Internetseite des G-BA, das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde (European Medical Agency, EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS bzw. AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht. Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die direkt vergleichende Zulassungsstudie KEYNOTE 775 identifiziert werden. Diese dient als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 200 mg alle drei Wochen als 30minütige, intravenöse Infusion in Kombination mit Lenvatinib 20 mg oral einmal täglich (1)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Therapie nach Maßgabe des Arztes (2)	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^a
a: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden. mg: Milligramm		

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

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

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

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib stehen in Form der randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) KEYNOTE 775 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 775 ist eine offene, multizentrische, randomisierte und aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie. Im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes konnte der Prüfarzt bereits vor Randomisierung entweder Doxorubicin oder Paclitaxel für jede eingeschlossene Patientin individuell wählen.

MSD erachtet die zur Auswahl stehenden Komparatoren der Studie als geeignet, die Therapie nach Maßgabe des Arztes im vorliegenden Anwendungsgebiet abzubilden. In der Situation des fortgeschrittenen bzw. rezidivierenden Endometriumkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie ist Doxorubicin die einzige zugelassene Chemoherapie. Die Monotherapie mit Paclitaxel wird als weitere bedeutende Therapieoption in der S3-Leitlinie für Patientinnen mit Platin-basierter Vortherapie erwähnt. Auch die European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) und European Society of Pathology (ESP) sprechen sich in ihrer gemeinsamen, Ende 2020 publizierten Leitlinie für eine Behandlung mit Paclitaxel aus: *There is no standard of care for second-line chemotherapy. Doxorubicin and paclitaxel are considered the most active therapies (3)*. Somit lässt sich aus den Leitlinien ableiten, dass die Evidenz für die Behandlung des fortgeschrittenen und rezidivierenden Endometriumkarzinoms zwar eingeschränkt ist, jedoch die Behandlung mit Paclitaxel und mit Doxorubicin empfohlen wird.

Da die zVT gemäß G-BA Beratungsgespräch Paclitaxel als Monotherapie nicht umfasst, stellt die bestverfügbare Evidenz die Schnittmenge der in der Studie KEYNOTE 775 eingesetzten Vergleichstherapie mit der vom G-BA festgelegten zVT dar und besteht in der Subpopulation jener Patientinnen, für die seitens des Prüfarztes eine Monotherapie mit Doxorubicin ausgewählt wurde. Somit wird für die vorliegende Nutzenbewertung (Anwendungsgebiet A) die Doxorubicin-Subpopulation als Bestandteil der Therapie nach Maßgabe des Arztes herangezogen (2). Die Daten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes (Doxorubicin oder Paclitaxel) sind in Anhang 4-G dargestellt.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Mismatch Repair (MMR)-Status, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens.

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

Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 775

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b			Doxorubicin ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b	
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g}
Mortalität								
Gesamtüberleben	298 ^h	134 (45,0)	18,5 [16,1; 21,3]	307 ^h	202 (65,8)	10,0 [8,4; 11,3]	0,49 [0,39; 0,61]	< 0,001
Morbidität								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	298 ^h	179 (60,1)	11,1 [9,4; 12,3]	307 ^h	270 (87,9)	5,5 [4,8; 6,2]	0,36 [0,30; 0,44]	< 0,001
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	282 ⁱ	232 (82,3)	1,35 [0,79; 1,41]	267 ⁱ	202 (75,7)	1,18 [0,76; 1,41]	1,01 [0,83; 1,22]	0,957
Übelkeit und Erbrechen	282 ⁱ	201 (71,3)	2,10 [1,71; 2,79]	267 ⁱ	164 (61,4)	1,54 [1,41; 2,10]	0,82 [0,66; 1,01]	0,062
Schmerzen	282 ⁱ	194 (68,8)	1,48 [1,41; 2,10]	267 ⁱ	162 (60,7)	2,10 [1,64; 2,53]	1,11 [0,90; 1,38]	0,320
Atemnot (Dyspnoe)	282 ⁱ	134 (47,5)	8,35 [5,65; 11,04]	267 ⁱ	121 (45,3)	3,78 [2,60; 4,93]	0,67 [0,52; 0,88]	0,003
Schlaflosigkeit	282 ⁱ	163 (57,8)	3,52 [2,76; 4,86]	267 ⁱ	125 (46,8)	4,04 [2,46; 5,55]	0,97 [0,76; 1,24]	0,812
Appetitverlust	282 ⁱ	208 (73,8)	1,64 [1,41; 2,10]	267 ⁱ	157 (58,8)	2,10 [1,61; 2,76]	1,22 [0,99; 1,51]	0,068
Verstopfung	282 ⁱ	152 (53,9)	4,86 [3,48; 6,11]	267 ⁱ	139 (52,1)	2,23 [1,94; 3,06]	0,70 [0,55; 0,89]	0,003
Diarrhö	282 ⁱ	180 (63,8)	3,29 [2,76; 3,94]	267 ⁱ	100 (37,5)	5,03 [3,48; -]	1,46 [1,14; 1,87]	0,003
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-EN24 Symptomskalen								

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b			Doxorubicin ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b	
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g}
Lymphödem	240 ⁱ	135 (56,3)	4,11 [2,79; 5,82]	233 ⁱ	116 (49,8)	2,56 [2,04; 3,55]	0,77 [0,59; 1,00]	0,051
Urologische Beschwerden	240 ⁱ	102 (42,5)	9,73 [5,55; -]	233 ⁱ	75 (32,2)	Nicht erreicht [3,98; -]	0,94 [0,69; 1,28]	0,703
Gastrointestinale Beschwerden	240 ⁱ	138 (57,5)	4,17 [2,89; 4,93]	233 ⁱ	100 (42,9)	4,17 [2,89; 5,78]	0,95 [0,73; 1,24]	0,712
Negatives Körperbild	240 ⁱ	108 (45,0)	6,34 [4,21; -]	233 ⁱ	126 (54,1)	2,10 [1,48; 2,37]	0,54 [0,41; 0,70]	< 0,001
Sexuelle Probleme	58 ⁱ	10 (17,2)	3,55 [1,48; -]	41 ⁱ	11 (26,8)	4,83 [2,10; 5,88]	1,23 [0,43; 3,55]	0,701
Rücken- und Beckenschmerzen	240 ⁱ	134 (55,8)	4,11 [2,99; 5,52]	233 ⁱ	91 (39,1)	4,60 [2,83; -]	1,07 [0,81; 1,41]	0,644
Kribbel-/Taubheitsgefühl	240 ⁱ	102 (42,5)	11,27 [4,30; -]	233 ⁱ	84 (36,1)	6,11 [3,65; -]	0,89 [0,66; 1,19]	0,427
Muskulärer Schmerz	240 ⁱ	150 (62,5)	2,10 [1,48; 2,76]	233 ⁱ	104 (44,6)	3,06 [2,33; 4,63]	1,33 [1,03; 1,72]	0,028
Haarausfall	240 ⁱ	81 (33,8)	12,45 [8,25; -]	233 ⁱ	170 (73,0)	0,72 [0,72; 0,76]	0,12 [0,09; 0,17]	< 0,001
Geschmacksveränderung	240 ⁱ	162 (67,5)	1,61 [1,41; 2,10]	233 ⁱ	161 (69,1)	1,41 [0,95; 1,45]	0,73 [0,58; 0,91]	0,006
Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 7 bzw. 10 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS (7 Punkte)	282 ⁱ	207 (73,4)	1,84 [1,45; 2,30]	267 ⁱ	193 (72,3)	1,51 [1,35; 2,07]	0,84 [0,69; 1,02]	0,085
EQ-5D VAS (10 Punkte)	282 ⁱ	199 (70,6)	2,10 [1,58; 2,76]	267 ⁱ	184 (68,9)	1,94 [1,45; 2,20]	0,86 [0,70; 1,06]	0,149
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus	282 ⁱ	200 (70,9)	2,07 [1,45; 2,10]	267 ⁱ	162 (60,7)	2,17 [2,04; 2,79]	1,02 [0,82; 1,26]	0,870
Körperliche Funktion	282 ⁱ	208 (73,8)	1,45 [1,41; 1,81]	267 ⁱ	162 (60,7)	2,10 [1,61; 2,56]	1,18 [0,96; 1,46]	0,123
Rollenfunktion	282 ⁱ	202 (71,6)	1,45 [1,41; 2,10]	267 ⁱ	177 (66,3)	1,41 [1,41; 2,07]	0,95 [0,77; 1,17]	0,642
Emotionale Funktion	282 ⁱ	146 (51,8)	5,52 [4,17; 8,08]	267 ⁱ	112 (41,9)	4,14 [2,79; -]	0,82 [0,63; 1,06]	0,135
Kognitive Funktion	282 ⁱ	183 (64,9)	3,32 [2,63; 4,17]	267 ⁱ	143 (53,6)	2,27 [2,10; 2,96]	0,93 [0,74; 1,16]	0,514
Soziale Funktion	282 ⁱ	194 (68,8)	2,07 [1,45; 2,33]	267 ⁱ	172 (64,4)	1,77 [1,41; 2,23]	0,89 [0,72; 1,10]	0,289
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-EN24 Funktionsskalen								
Sexuelles Interesse	239 ⁱ	42 (17,6)	Nicht erreicht [-; -]	229 ⁱ	31 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,62; 1,62]	0,995
Sexuelle Aktivität	239 ⁱ	40 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	229 ⁱ	28 (12,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,67; 1,80]	0,714
Sexueller Genuss	58 ⁱ	9 (15,5)	12,88 [0,76; -]	41 ⁱ	7 (17,1)	5,52 [2,10; -]	1,67 [0,44; 6,29]	0,447
Nebenwirkungen								
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten								
Unerwünschte Ereignisse	295 ^j	294 (99,7)	0,6 [0,4; 0,7]	289 ^j	287 (99,3)	0,4 [0,4; 0,6]	0,92 [0,78; 1,08]	0,305
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	295 ^j	156 (52,9)	41,6 [28,6; 56,1]	289 ^j	105 (36,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,98; 1,63]	0,071
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	295 ^j	267 (90,5)	5,1 [3,7; 6,6]	289 ^j	241 (83,4)	2,3 [2,1; 2,3]	0,69 [0,58; 0,83]	< 0,001

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b			Doxorubicin ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b	
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g}
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	295 ^j	96 (32,5)	93,0 [64,4; -]	289 ^j	25 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,23 [1,41; 3,55]	< 0,001

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020

b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode.

d: Für die Wirksamkeitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen.

e: Für Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens.

f: Für die Sicherheitsendpunkte: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate.

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

h: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat, nutzenbewertungsrelevante Population.

i: Anzahl der Patienten: FAS, nutzenbewertungsrelevante Population.

j: Anzahl der Patienten: APaT, nutzenbewertungsrelevante Population.

APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Endometrial Cancer-24; FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-to-Treat; MMR: Mismatch repair; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,39; 0,61]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Das Sterberisiko für die Patientinnen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm ist um 51,0 % verringert. Die Überlebenszeit liegt bei Patientinnen, die mit Pembrolizumab + Lenvatinib behandelt wurden, im Median bei 18,5 Monaten und bei Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhalten haben, bei 10,0 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 12/18 beträgt 64,1 %/52,7 % im Interventionsarm und 42,1 %/20,5 % im Kontrollarm.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patientinnen konnte erheblich durch eine Behandlung mit der Kombinationstherapie verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für die Therapie Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber der Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes.

Morbidität

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes (HR [95 %-KI]: 0,36 [0,30; 0,44]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patientinnen, die mit Pembrolizumab + Lenvatinib behandelt wurden, bei 11,1 Monaten und bei Patientinnen, die die Vergleichsintervention erhalten haben, bei 5,5 Monaten. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie wird ergänzend dargestellt und zeigt vergleichbare Ergebnisse.

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

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 (EORTC QLQ-C30) in den Symptomskalen Atemnot (Dyspnoe) (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,52; 0,88]; $p = 0,003$) sowie Verstopfung (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,55; 0,89]; $p = 0,003$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. In der Symptomskala Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,46 [1,14; 1,87]; $p = 0,003$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer 24 (EORTC QLQ-EN24), lässt sich in der Symptomskala negatives Körperbild (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,41; 0,70]; $p < 0,001$), Haarausfall (HR [95 %-KI]: 0,12 [0,09; 0,17]; $p < 0,001$) sowie Geschmacksveränderung (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,58; 0,91]; $p = 0,006$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib feststellen. In der Symptomskala muskulärer Schmerz zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,33 [1,03; 1,72]; $p = 0,028$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-EN24 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

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

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich, dass durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom von einer deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Vergleich zur zVT ausgegangen werden kann. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod konnte verdoppelt werden im Vergleich zu einer Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes. Im Hinblick auf die Krankheitssymptomatik und den Gesundheitszustand stehen sich die deutliche Hinauszögerung der Symptome Dyspnoe, negatives Körperbild, Haarverlust sowie Geschmacksveränderung und die Verschlechterung des Symptoms muskulärer Schmerz gegenüber. Es ist hervorzuheben, dass für Patientinnen der

Verlust der Haare und das „Nicht-Wohlfühlen in und mit dem eigenen Körper“ bedeutende Symptome sind, die sich bei einer Vermeidung/Verzögerung positiv auf das Wohlbefinden und den Krankheitsverlauf auswirken. Das Hinauszögern des unangenehmen und bedrohlichen Symptoms der Dyspnoe unter der Kombinationstherapie kann weiterhin als bedeutender Vorteil für betroffene Patientinnen genannt werden. Unter einer Behandlung mit Pembrolizumab + Lenvatinib zeigten die Patientinnen früher eine Verschlechterung bezüglich des Symptoms Diarrhö, unter der Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes früher eine Verschlechterung des Symptoms Verstopfung.

Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen beträchtlichen Ausmaßes** für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber der Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes.

Ergänzende Morbiditätsendpunkte

Die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrates, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen werden als ergänzende Morbiditätsendpunkte dargestellt und zeigen ebenfalls Ergebnisse zugunsten der Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. Diese Analysen bestätigen die klinische Relevanz der Kombinationstherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in keiner der Funktionsskalen des EORTC QLQ-EN24 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib und Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) ist aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber einer Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes als **nicht belegt** anzusehen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei dem Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5) (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,58; 0,83]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses liegt bei Patientinnen, die mit Pembrolizumab + Lenvatinib behandelt wurden, im Median bei 5,1 Wochen und bei Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhalten haben, bei 2,3 Wochen.

Bei dem Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (HR [95 %-KI]: 2,23 [1,41; 3,55]; $p < 0,001$) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Für eine adäquate Interpretation dieses Ergebnisses ist es von Bedeutung, dass die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse unter Pembrolizumab + Lenvatinib 93 Wochen beträgt. Bereits zu Woche 35 stand keine Patientin der Kontrollgruppe mehr unter Risiko, da die Patientinnen bis zu diesem Zeitpunkt entweder ein unerwünschtes Ereignis erlitten, das zum Studienabbruch führte, oder die Patientinnen wegen Krankheitsprogression, Tod oder einem anderen Grunde, der zum Abbruch der Studie oder der Studienmedikation führte, zensiert wurden. Daher wurde der Median unter Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes nicht erreicht.

In der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurde kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt.

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

In der Gesamtschau zeigt sich unter einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib eine relevante Vermeidung schwerer Nebenwirkungen gegenüber einer Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes. Dagegen zeigt sich eine erhöhte Abbruchrate unter Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zum Kontrollarm, die allerdings aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Behandlungsarmen vorsichtig zu interpretieren ist. Insgesamt stimmt das in der Studie KEYNOTE 775 beobachtete Sicherheitsprofil mit dem etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab, Lenvatinib und der Kombinationstherapie der beiden überein. Die Unterschiede zwischen der Kombinationstherapie von Lenvatinib und Pembrolizumab im Vergleich zur Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes sind aufgrund des sehr unterschiedlichen Sicherheitsprofils der Arzneimittel zu erwarten. Daher sind aus den Analysen des vorliegenden Nutzendossiers keine neuen Sicherheitssignale hervorgegangen.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist ein **Zusatznutzen** für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber einer Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes als **nicht belegt** anzusehen.

Weitere Auswertungen bezüglich Nebenwirkungen

Die Endpunkte unerwünschte Ereignisse gesamt (System Organ Class, [SOC] und Preferred Term [PT]), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden ergänzend dargestellt.

Ebenfalls werden schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) und schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) sowie schwerwiegende klinisch signifikante unerwünschte Ereignisse (CSAE) und schwere CSAE (CTCAE-Grad 3-5), die im Zusammenhang mit einer Lenvatinib-Therapie stehen, ergänzend dargestellt.

Gesamtfazit

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 775 zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber der Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.

Für Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die während oder nach Platinhaltiger Therapie einen Fortschritt der Erkrankung gezeigt haben, stehen bis dato nur eingeschränkt Therapieoptionen zur Verfügung und Doxorubicin ist für diese Patientinnen die einzige zugelassene und empfohlene Chemotherapie.

Durch die erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zu Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes konnte eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom erreicht werden. Zusätzlich können statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Hier ist eine deutliche Hinauszögerung der Krankheitssymptomatik zu erkennen. Darüber hinaus konnte eine deutliche Verzögerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod erreicht werden, was für die Patientinnen einen großen Vorteil hinsichtlich des Auftretens von körperlichen und psychosozialen Belastungen bedeutet. Für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen. Das beobachtete Sicherheitsprofil ist in der Gesamtschau mit den bekannten Sicherheitsprofilen der jeweiligen Monotherapien sowie der Kombinationstherapie vergleichbar; es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib steht Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie eine wirksame und verträgliche Therapieoption zur Verfügung. Es handelt sich daher um eine nachhaltige und gegenüber einer Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes **bisher nicht erreichte große Verbesserung** des therapielevanten Nutzens nach 5. Kapitel § 5 Absatz (Abs.) 7 Satz 1 VerfO des G-BA.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zur zVT bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet A handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib zur Behandlung erwachsener Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.

Somit befinden sich die Patientinnen im palliativen Setting.

Intervention

Für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab als Kombinationstherapie 200 mg alle drei Wochen, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht wird. Die Patientinnen sollten mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden (1). Für den Kombinationspartner Lenvatinib beträgt die empfohlene Dosis 20 mg oral täglich (4).

Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-236 die zVT zur Therapie von erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger Platinhaltiger Chemotherapie ein Fortschreiten der Krankheit aufweisen und keine Kandidaten für eine kurative Operation oder Bestrahlung sind, wie folgt fest (2):

Therapie nach Maßgabe des Arztes

Im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes werden folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet:

- Endokrine Therapie:
 - Medroxyprogesteronacetat
 - Megestrolacetat;
- Systemische Therapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann:
 - Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin)
 - Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin)
 - Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel;
- Best supportive care (BSC) alleine. Darunter wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (2).

MSD folgt grundsätzlich der Festlegung des G-BA und sieht in Anbetracht des vorliegenden Anwendungsgebietes der Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach Platin-basierter Therapie und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus bzw. der Leitlinienempfehlungen insbesondere einen hohen therapeutischen Stellenwert von Doxorubicin. Des Weiteren sieht MSD die Monotherapie mit Paclitaxel als weitere bedeutende Therapieoption im Anwendungsgebiet.

Beschreibung des hohen therapeutischen Stellenwerts der Monotherapien mit Doxorubicin bzw. mit Paclitaxel

Das vorliegende Anwendungsgebiet umschließt Patientinnen mit einem fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer Platin-basierten Chemotherapie. Die S3-Leitlinie führt aus, dass die Überlegenheit eines bestimmten Chemotherapieregimes bei Frauen mit Rezidiv beim Endometriumkarzinom nicht erwiesen ist. Als effektivste Substanzen zur chemotherapeutischen Therapie eines fortgeschrittenen oder rezidivierten Endometriumkarzinoms gelten Anthrazykline, Taxane und Platinsalze (5). In der vorliegenden Therapiesituation, also nach Fortschreiten der Erkrankung während oder nach Platin-basierter Chemotherapie, kommt eine erneute Therapie mit einem Platinsalz in der Regel nicht mehr in Betracht. Es verbleiben für eine unmittelbare Folgetherapie eine Chemotherapie ohne Platin oder die endokrine Therapie. In der S3-Leitlinie wird mit starkem Konsens ausgeführt, dass es keine Daten gebe, die zeigen, dass eine endokrine Therapie bei Frauen mit Rezidiv gegenüber anderen Therapien oder Best Supportive Care zu einer Verbesserung der Überlebensdauer oder der Überlebensrate oder des progressionsfreien Überlebens führt. Auf Basis eines Evidenzgrades¹ von 3 kann die endokrine Therapie bei Frauen mit Rezidiv erwogen werden, allerdings sei bei östrogen- und/oder progesteron-rezeptornegativem Endometriumkarzinom eine endokrine Therapie mit Medroxyprogesteronacetat oder Megestrolacetat mit geringen Ansprechraten verbunden (5). Ethier et al. bestätigt mittels einer metaanalytischen Zusammenfassung von Studien, die die endokrine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms untersuchen, diese Beobachtung (6). Folgerichtig ist Megestrolacetat ausschließlich für Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven (und hochdifferenziertem [G1/G2]) Endometriumkarzinom (7) zugelassen. Die endokrine Therapie hat somit für Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine untergeordnete Bedeutung. Es verbleibt für die betroffenen Patientinnen eine Chemotherapie, die auf Basis eines Evidenzgrades¹ von 1 empfohlen wird (5). Die einzige zugelassene Chemotherapie im Anwendungsgebiet, die kein Platinsalz darstellt, ist Doxorubicin. Folgerichtig wird die Monotherapie mit Doxorubicin sowohl in der S3-Leitlinie als auch in der gemeinsamen Leitlinie der ESGO, ESTRO sowie der ESP für das vorliegende Anwendungsgebiet empfohlen: *There is no standard of care for second- line chemotherapy. Doxorubicin and paclitaxel are considered the most active therapies* (3). Somit muss einer Behandlung mit Doxorubicin unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen und des Zulassungsstatus ein besonders hoher therapeutischer Stellenwert eingeräumt werden.

Neben den vom G-BA benannten Therapieoptionen im Rahmen der zVT, sieht MSD außerdem eine Monotherapie mit Paclitaxel als für den deutschen Versorgungskontext relevante Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Paclitaxel ist zwar für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen, wird jedoch ebenso wie eine Monotherapie mit Doxorubicin in Erwägung gezogen. Diese Therapieoptionen als Monotherapie sind vor allem bei Patientinnen mit Platin-haltiger Vortherapie die klinische Praxis, was dem vorliegenden

¹ Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011); beschreibt Evidenzgrade von 1 (hoch) bis 5 (niedrig)

Anwendungsgebiet entspricht (5). Auch die ESGO, ESTRO und ESP sprechen sich in ihrer gemeinsamen, Ende 2020 publizierten Leitlinie für eine Behandlung mit Paclitaxel aus: *There is no standard of care for second- line chemotherapy. Doxorubicin and paclitaxel are considered the most active therapies* (3). Somit lässt sich aus den Leitlinien ableiten, dass die Evidenz für die Behandlung des fortgeschrittenen und rezidivierenden Endometriumkarzinoms zwar eingeschränkt ist, jedoch die Behandlung mit Doxorubicin oder mit Paclitaxel empfohlen wird.

Gewähltes Vorgehen bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der vorliegenden, bewertungsrelevanten Studie wurden die Patientinnen mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes verglichen. Im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes konnte der Prüfarzt bereits vor Randomisierung eine der Optionen Doxorubicin oder Paclitaxel für jede eingeschlossene Patientin individuell wählen. Die bestverfügbare Evidenz stellt die Schnittmenge der in der Studie KEYNOTE 775 eingesetzten Vergleichstherapie mit der vom G-BA festgelegten zVT dar und besteht in der Subpopulation jener Patientinnen, für die seitens des Prüfarztes eine Monotherapie mit Doxorubicin ausgewählt wurde. Somit wird für das vorliegende Dossier die Doxorubicin-Subpopulation als Bestandteil der Therapie nach Maßgabe des Arztes herangezogen. Die Daten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes (Doxorubicin oder Paclitaxel) sind in Anhang 4-G dargestellt.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Veröffentlichung mit Beschlussfassung zu Dostarlimab

Am 02. Dezember 2021 wurde der Beschluss zum Nutzenbewertungsverfahren zu Dostarlimab veröffentlicht. In den Tragenden Gründen wurde die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt ausgeführt:

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird als weiterer geeigneter Komparator eine Monotherapie mit Paclitaxel ergänzt (...)

Bei der Aufnahme der Monotherapie Paclitaxel als geeignete Option der zVT handelt es sich um eine signifikante Änderung, der MSD folgt und bereits in den Ausführungen zum hohen therapeutischen Stellenwert der Monotherapien Doxorubicin und Paclitaxel im vorliegenden Dossier beschrieben hat. Die Änderung führt allerdings dazu, dass die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 relevant ist und nicht allein die Subpopulation der mit Doxorubicin behandelten Patientinnen.

Die formale Vorprüfung für das vorliegende Dossier erfolgte entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA vor dem Zeitpunkt der Veröffentlichung des Beschlusses und der Tragenden Gründe von Dostarlimab, da die Zulassung am 15. November 2021 erteilt wurde.

Bis zum Zeitpunkt der Anpassung der zVT mit dem Beschluss vom 02. Dezember 2021 hat sich MSD an der für das hier zu bewertende Anwendungsgebiet zugrunde liegenden G-BA Beratung und der dort vom G-BA aufgeführten zVT orientiert.

Aufgrund der offensichtlichen Kurzfristigkeit dieser Änderung und der gegebenen Fristen zur Einreichung eines Nutzendossiers ist eine Umstrukturierung des gesamten Dossiers nicht möglich. Die für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 [Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes (Doxorubicin oder Paclitaxel)] sind in Anhang 4-G dargestellt.

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1.3). Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (8). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patienten beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (9).

Studientypen

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Begründung der Wahl der Selektionskriterien

Das untersuchte Anwendungsgebiet A umfasst die nutzenbewertungsrelevante Population der erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.

Die Prüfintervention ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®), die gemäß den Angaben der Fachinformation als Kombinationstherapie in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion angewendet werden muss (1). Der Kombinationspartner Lenvatinib wird in einer Dosierung von 20 mg täglich als orale Gabe angewendet.

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-236 die zVT zur Therapie von erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger Platin-haltiger Chemotherapie ein Fortschreiten der Krankheit aufweisen und keine Kandidaten für eine kurative Operation oder Bestrahlung sind, eine Therapie nach Maßgabe des Arztes fest (siehe Abschnitt 4.2.1) (2).

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

Die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber der zVT erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2). Die Studiendauer bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, da eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Lenvatinib bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt werden sollte (1).

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

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

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.	Nicht E1

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion in Kombination mit Lenvatinib 20 mg oral einmal täglich (1)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Therapie nach Maßgabe des Arztes (2)	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^a
a: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden. mg: Milligramm;		

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken

- EMBASE
- MEDLINE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (10). Die Suchstrategie in der

Cochrane-Datenbank wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

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

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

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

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

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

- ClinicalTrials.gov
- EU-CTR
- ICTRP Search Portal

Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

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

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

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

² Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik auf der Internetseite des G-BA. Als Suchbegriffe werden, sofern verfügbar, die EudraCT-Nummer, NCT-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publicationen genannten Studienbezeichnungen verwendet.

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die aus den Recherchen auf der Internetseite des G-BA identifizierten Dokumente werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion gelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studiendokumente werden zusätzlich als Informationsquelle hinsichtlich Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik berücksichtigt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte/-protokolle, aus

denen alle relevanten Angaben in den Bewertungsbogen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten im Anhang 4-F extrahiert werden. Das Verzerrungspotenzial wird entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann ausgegangen werden, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Eine relevante Verzerrung liegt dann vor, wenn sich die Ergebnisse in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

⁴ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁵ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

(Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studie werden in Tabelle 4-14 dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

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

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (8). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patienten beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (9).

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

Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten

Endpunktkategorien	Endpunkte
Mortalität	• <u>Gesamtüberleben</u>

Endpunktkategorien	Endpunkte
Morbidität	• <u>Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)</u> • <u>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</u> – Symptomskalen des EORTC QLQ-C30^a – Symptomskalen des EORTC QLQ-EN24 – EQ-5D VAS • <u>Ergänzende Morbiditätsendpunkte^b</u> – Progressionsfreies Überleben^c – Objektive Ansprechrare – Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> – Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen des EORTC QLQ-EN24
Nebenwirkungen	• <u>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</u> – Unerwünschte Ereignisse gesamt^b – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • <u>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)^b</u> – Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) • <u>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)^b</u> – Schwerwiegende AEOSI – Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) • <u>Klinisch signifikante unerwünschte Ereignisse (CSAE)</u> – Schwerwiegende CSAE – Schwere CSAE (CTCAE-Grad 3-5)

a: Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des jeweiligen Lebensstandards abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist (11). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.

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

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

AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; CSAE: Klinisch signifikante unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; PT: Preferred Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-EN24: Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer 24; SOC: Systemorganklasse; VAS: Visuelle Analogskala

Mortalität***Gesamtüberleben***

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (12). Entsprechend wird dieser Endpunkt auch im Sozialgesetzbuch (SGB) V als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt (8, 9).

Morbidität***Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)***

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

Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung [...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen [...]“ können (13). Bei Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken können. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten einer Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar. Die Erfassung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgt über die Symptomskalen der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (14), EORTC QLQ-EN24 (15) und der EQ-5D VAS (16). Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt basierend auf dem globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30, den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (14) sowie EORTC QLQ-EN24 (15).

EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 ist ein in der Onkologie sehr häufig eingesetzter Fragebogen, dessen Validität und Reliabilität für verschiedene onkologische Indikationen bestätigt wurde (14, 17-19). Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, von denen jeweils bis zu 5 verschiedene Fragen zu 5 Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion), zu 9 Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) und zur Skala Globaler Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Die

Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen. Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.

Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. (20).

EORTC QLQ-EN24

Der EORTC QLQ-EN24 beschreibt krankheitsspezifische Symptome von Patientinnen mit Endometriumkarzinom und stellt einen Ergänzungsbogen des EORTC QLQ-C30 dar. Er ist auf die Belange und Bedürfnisse von Patientinnen mit Endometriumkarzinom abgestimmt und fokussiert hier auf die relevanten körperlichen, emotionalen und sozialen Probleme. Der Fragebogen umfasst 24 Fragen, von denen jeweils eine Frage zu 3 Funktionsskalen (Sexuelles Interesse, Sexuelle Aktivität, Sexueller Genuss), bis zu 5 Fragen zu 5 Symptomskalen (Lymphöden, Urologische Beschwerden, Gastrointestinale Beschwerden, Eingeschränkte Körperwahrnehmung, Sexuelle Probleme) sowie jeweils eine Frage zur Beschreibung der 5 Symptome Rücken- und Beckenschmerzen, Kribbel-/Taubheitsgefühl, Muskulärer Schmerz, Haarausfall und Geschmacksänderung herangezogen werden.

Der EORTC QLQ-EN24 wurde in Studien getestet und hinsichtlich der Reliabilität und Validität geprüft (15).

EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein validierter krankheitsübergreifender Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der ebenfalls häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird (21). Er besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der VAS. Das deskriptive System besteht aus fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus. Diese werden zu einem Nutzwert zusammengefasst, der für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden kann. Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einem Patienten oder Patientin der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (22). Entsprechend der Definition der Entwickler des Erhebungsbogens stellt die EQ-5D VAS „an individual’s rating for their current health-related quality of life state“ dar (23). In der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wird die EQ-5D VAS allerdings nicht der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, sondern der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Daher werden die Ergebnisse des EQ-5D VAS im vorliegenden Dossier unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt.

Ergänzende Morbiditätsendpunkte

Das Progressionsfreie Überleben, die Objektive Ansprechrate, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen werden von der EMA neben dem Endpunkt Gesamtüberleben als wichtige Endpunkte in onkologischen Studien anerkannt. Die Progression des Tumors hat in

der Regel eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Damit ermöglicht der Endpunkt Progressionsfreies Überleben über die Ermittlung einer Progression eine frühzeitige Anpassung der Therapie (12, 13, 24). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden das Progressionsfreie Überleben, die Objektive Ansprechrates, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen als ergänzende Morbiditätsendpunkte dargestellt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

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

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Für Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden einzelne SOC - kodiert nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 23.1 - betrachtet. Die Darstellung von ausgewählten SOC und PT erfolgt ergänzend nach den in Tabelle 4-5 genannten Kriterien.

Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

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

Klinisch Signifikante Unerwünschte Ereignisse (CSAE)

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

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden

Auswertungspopulationen

Intention-To-Treat (ITT)

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

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

All-Participants-as-Treated (APaT)

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

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

Full-Analysis-Set (FAS)

Die FAS-Population ist definiert als alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und für welche mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte für den jeweiligen Fragebogen vorliegt. Entsprechend dem Vorgehen, welches auch im Clinical Study Report (CSR) gewählt wurde, mussten die Patientinnen eine post-Baseline Erhebung aufweisen. Auswertungen auf Basis der FAS-Population erfolgen nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patientinnen der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

Für Mixed-Effect Model Repeated Measures (MMRM)-Analysen musste abweichend von der oben aufgeführten Definition zusätzlich der Wert zu Baseline vorliegen. Dies ist entsprechend in den Ergebnistabellen aufgeführt.

Die FAS-Population wurde für die Analysen sämtlicher patientenberichteter Endpunkte herangezogen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24, EQ-5D VAS).

Datenschnitte

Die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bildet der zulassungsbegründende Datenschnitt (26. Oktober 2020). Eine detaillierte Übersicht der geplanten bzw. durchgeführten Datenschnitte aus der Studie KEYNOTE 775 bieten Abschnitt 4.3.1.2.1 und Tabelle 4-5.

Stratifizierung der Studie

Der Prüfarzt musste vor Randomisierung eine Behandlungsoption aus den verfügbaren Optionen (Doxorubicin oder Paclitaxel) wählen, die Wahl begründen und dokumentieren. Während der Randomisierung wurde folgende Stratifizierung vorgenommen:

- Erster Schritt: Stratifizierung nach MMR-Status (Mismatch Repair Proficient [pMMR] oder Mismatch Repair Deficient [dMMR])
- Zweiter Schritt: Innerhalb des pMMR Stratus erfolgt eine Stratifizierung nach ECOG Performance Status (0 vs. 1), Geographischer Region (Region 1 vs. Region 2)⁶ sowie vorheriger Strahlentherapie (ja vs. nein)

⁶ Region 1: Europa, USA; Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt

Auswertungsmethoden

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

Dichotome Endpunkte

Der Endpunkt Objektive Ansprechrates wird mit Hilfe der Mantel-Haenszel-Methode ausgewertet. Zum Vergleich der Objektiven Ansprechrates zwischen den Behandlungssarmen wird das Relative Risiko mit zugehörigen 95 %-KI- und p-Wert dargestellt. Bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle wird das Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos angegeben. Zusätzlich dazu wird die adjustierte Differenz mit zugehörigem 95 %-KI gezeigt, die mit Hilfe der Miettinen und Nurminen Methode ausgewertet wird (25). Die Analyse für die nutzenbewertungsrelevante Population wird stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren MMR-Status, ECOG Performance Status, Geographische Region sowie vorheriger Strahlentherapie. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien (Version 1.1).

Time-To-Event (TTE) Analysen

Alle im Dossier dargestellten Hauptanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (ausgenommen Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse [SOC und PT]) sowie zu den Endpunkten progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS) und Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) werden mit Hilfe von TTE-Analysen ausgewertet. Die Bestimmung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells. Die Analyse für die nutzenbewertungsrelevante Population wird stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren ECOG Performance Status, Geographische Region sowie vorheriger Strahlentherapie. Die Behandlung wird als Kovariable in das Modell mit aufgenommen. Für die Schätzung der medianen Ereigniszeit wird die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Zusätzlich werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Auswertungsmethode der Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Für die Gesamtraten der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) und Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT), welche die unter Tabelle 4-5 genannten Inzidenzkriterien erfüllen, werden adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI- und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Der Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse wird auf Ebene von SOC bzw. PT deskriptiv berichtet.

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

Endpunkte	Darstellung der SOC, bzw. PT im Dossier (Kriterium)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	Ereignisse bei mindestens 10 % der Patientinnen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patientinnen UND bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	Ereignisse bei mindestens 5 % der Patientinnen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patientinnen UND bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	Ereignisse bei > 0 % der Patientinnen in einem Studienarm werden deskriptiv dargestellt
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse	

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wird unterstützend zu dem nominalen p-Wert ein adjustierter p-Wert dargestellt. Dieser p-Wert wird auf SOC-Ebene anhand der False Discovery Rate (FDR) Methodik (26) bzw. auf Ebene der PT anhand der double False Discovery Rate (dFDR) Methodik (27) berechnet. Durch Berücksichtigung des adjustierten p-Werts können falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes aufgedeckt und somit der Einfluss des multiplen hierarchischen Testens auf die Ergebnisinterpretation der unerwünschten Ereignisse nach SOC bzw. PT kontrolliert werden.

Longitudinale Endpunkte

Die patientenberichteten Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden als supportive Analyse mittels MMRM mit festen und zufälligen Effekten berechnet. Hierbei gehen die Daten jeder Visite einer Patientin über den gesamten Beobachtungszeitraum in die Berechnungen mit ein. Die Auswertung mittels MMRM ermöglicht damit eine höhere Präzision der Parameterschätzungen.

Für die nutzenbewertungsrelevante Population werden die Kovariablen ECOG Performance Status, Geographische Region sowie vorheriger Strahlentherapie herangezogen. Der Ausgangswert wird als fester Effekt in das Modell eingeschlossen. Zudem wird der Erhebungszeitpunkt als zufälliger Effekt in dem Modell berücksichtigt. Im Fall von Konvergenzproblemen wird der letzte Zeitpunkt sukzessive aus dem Modell ausgeschlossen, bis eine Konvergenz erreicht wird. Patientinnen mit fehlenden Werten zu Baseline werden aus der Modellberechnung ausgeschlossen. Der geschätzte Behandlungseffekt wird als mittlere Veränderung gegenüber dem Wert zu Baseline (least square means) dargestellt. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen werden durch eine Mittelwertdifferenz inklusive dem zugehörigen 95 %-KI angegeben. Bei signifikanten Effekten zwischen den Interventionen

($p < 0,05$) wird darüber hinaus die Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g inklusive dem zugehörigen 95 %-KI gezeigt. Durch den Abgleich des KI mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 je nach Effektrichtung wird gewährleistet, dass eine signifikante Mittelwertdifferenz mit hinreichender Sicherheit auch klinisch relevant ist (9).

Auswertungen über den Studienverlauf

Für die patientenberichteten Endpunkte wird ergänzend eine deskriptive Übersicht zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten für alle Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24 und EQ-5D VAS) dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inklusive Standardabweichung), der Median (inkl. erstes und drittes Quartil), sowie Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung der Mittelwerte (inklusive Standardfehler) über den Zeitverlauf.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁷ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In

⁷ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.

begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9, 7} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 775 werden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die dargestellte Analyse (vgl.

⁸ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1) erfolgt auf Basis der ITT-Population. In der vorliegenden Studie wurde erst mit der Protokollanpassung Nummer 8, die zeitlich nach dem relevanten Datenschnitt erfolgte, ein Wechsel („Cross-over“) zwischen den Behandlungsarmen erlaubt; präspezifizierte Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen daher nicht vor.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

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

1. Im ersten Schritt wird ermittelt welche Endpunkte und zugehörigen Subgruppenmerkmale in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Betrachtung von Subgruppenanalysen herangezogen werden.
2. Der zweite Schritt befasst sich mit der Durchführung von Subgruppenanalysen und dem methodischen Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen.

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

Für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden entsprechend der Verfo des G-BA Subgruppen zu Alter, Krankheitsschwere und Region dargestellt. Die Subgruppenanalyse zum Geschlecht ist im vorliegenden Verfahren nicht angezeigt. Zudem werden alle a priori definierten Subgruppenmerkmale für den primären Endpunkt Gesamtüberleben auf mögliche Effektmodifikationen berücksichtigt. Darüber hinaus werden für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zusätzlich die Subgruppen berichtet, die aus medizinischer Perspektive wichtige Indikatoren für die Erkrankung sind.

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

- Unerwünschte Ereignisse gesamt:
[Ereignisse bei mindestens 10 % der Patientinnen in einem Studienarm]
ODER
[Ereignisse bei mindestens 10 Patientinnen UND bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm]
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5):
[Ereignisse bei mindestens 5 % der Patientinnen in einem Studienarm]
ODER
[Ereignisse bei mindestens 10 Patientinnen UND bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm]

Für die daraus resultierenden SOC und PT werden Subgruppenmerkmale analog zu der zuvor aufgeführten Systematik für die Endpunktkategorien dargestellt. Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden nicht dargestellt, da die Ergebnisse des Endpunkts ausschließlich deskriptiv dargestellt werden.

Schritt 2: Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Subgruppen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Subgruppe ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt (9). Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mit Hilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 1).

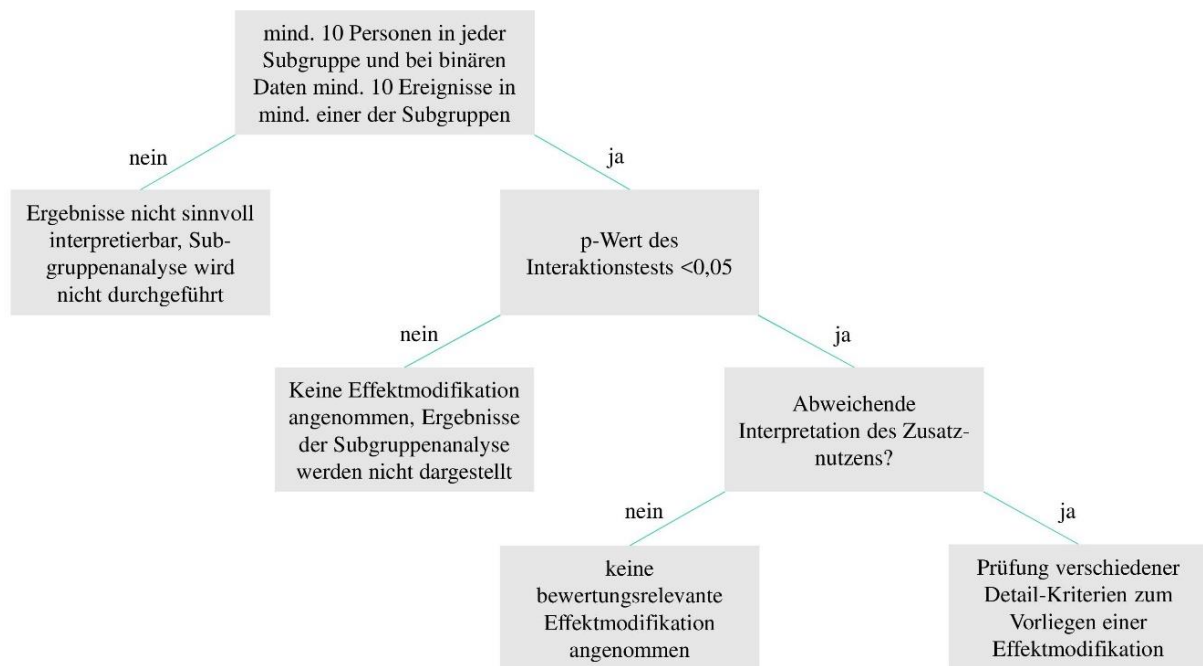


Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen [Eigene Darstellung]

Vor Durchführung des Interaktionstests wird geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patientinnen in den Subgruppen eingeschlossen war und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten waren, um das Ergebnis der Subgruppenanalysen sinnvoll interpretieren zu können. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.0 wird ein Interaktionstest folglich nur dann durchgeführt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind (9) - sollten diese nicht erfüllt sein erfolgt lediglich eine deskriptive Darstellung der Subgruppe:

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

	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b		Doxorubicin ^b	
	Anzahl der Patientinnen	Patientinnen mit Ereignis ^a	Anzahl der Patientinnen	Patientinnen mit Ereignis ^a
Kategorie 1	N ₁	n ₁	N ₂	n ₂
Kategorie 2	N ₃	n ₃	N ₄	n ₄

a: Zusätzliches Kriterium bei binären und TTE Endpunkten
b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.
N: Anzahl der Patienten; n: Patienten mit Ereignis; TTE: Time-To-Event

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

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

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für alle relevanten Endpunkte tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Für Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) wird davon ausgegangen, dass kein unterschiedlicher Effekt in den Subgruppen vorliegt. Aus diesem Grund ist ausschließlich das Ergebnis der nutzenbewertungsrelevanten Population relevant. Auf eine Darstellung der jeweiligen Analysen im Ergebnisteil des Dossiers wird in diesem Fall verzichtet. Zur Sicherstellung der formalen Vollständigkeit werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest dem Dossier in Anhang 4-G beigelegt.

Ein zum Niveau $\alpha = 0,05$ signifikantes Ergebnis im Interaktionstest wird zunächst als statistisches Signal für einen Unterschied zwischen den Subgruppen gewertet, es erfolgt eine ausführliche Darstellung dieser Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.2.2. Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist jedoch zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit, also per Definition, zu einem falsch-positiven Ergebnis führen. Ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine detaillierte Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

Hierbei wird zunächst geprüft, ob sich aufgrund der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen Unterschiede in der Interpretation des Zusatznutzens zwischen den Subgruppenanalysen und den Analysen der nutzenbewertungsrelevanten Population ergeben. Diese Prüfung umfasst beispielsweise das Vorliegen eines Zusatznutzens in einer Subgruppe, in der zuvor kein Zusatznutzen vorlag, oder das Vorliegen eines unterschiedlichen Ausmaßes des Zusatznutzens in den Subgruppen. Ergibt die Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren KI keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens, so wird keine bewertungsrelevante Effektmodifikation angenommen.

Aufgrund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Hierzu werden in Anlehnung an die EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen (28, 29).

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?
- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?
- Liegen zur möglichen Effektmodifikation bereits ähnliche Ergebnisse aus anderen Studien vor?

Analysierte Subgruppen

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

- Alter (< 65 Jahre vs. $\geq$ 65 Jahre)
- Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. $\geq$ 1)
- Region (Region 1 vs. Region 2)¹⁰

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

- Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)
- Anzahl der Vortherapien (1 vs. 2 vs. $\geq$ 3)
- Histologie (endometrioides Karzinom vs. nicht endometrioides Karzinom)
- Vorherige Strahlentherapie (ja vs. nein)
- MMR-Status (pMMR vs. dMMR)

Für die patientenrelevanten Endpunkte zur Morbidität, Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen werden zusätzlich die Subgruppen der Stratifizierungsfaktoren dargestellt:

¹⁰ Region 1: Europa, USA; Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt

- Vorherige Strahlentherapie (ja vs. nein)
- MMR-Status (pMMR vs. dMMR)

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹¹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹² oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹³ und Rücker (2012)¹⁴ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es

¹¹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹² Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

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

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

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

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da eine geeignete Studie für einen direkten Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes identifiziert wurde, wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier abgesehen.

¹⁶ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁷ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁸ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ^b ggf. Datenschnitt	Therapiearme
KEYNOTE 775	ja	ja ^a	laufend	Geschätzte Studiendauer: 43 Monate Datenschnitt/e: IA 1: 26. Oktober 2020 FA: März 2022	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen + Lenvatinib 20 mg p.o. täglich <u>Kontrollarm:</u> Therapie nach Maßgabe des Arztes (Doxorubicin 60 mg/m ² i. v. alle drei Wochen, Paclitaxel 80 mg/m ² i. v. wöchentlich mit 4-wöchigen Pausen)
LEAP 001 (MK-7902-001)	nein	ja ^a	laufend	Geschätzte Studiendauer: 48 Monate Geplantes Studienende: April 2023	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen + Lenvatinib 20 mg p.o. täglich <u>Kontrollarm:</u> Paclitaxel 175 mg/m ² i. v. alle drei Wochen + Carboplatin AUC 6 mg/ml/min i. v. alle drei Wochen
a: Finanzieller Sponsor b: Die Dauer bezieht sich auf die Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen des primären Studienziels / der primären Studienziele. AUC: Area Under the Curve; Gy: Gray; i. v.: intravenös; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; ml: Mililiter; p.o.: per os					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-7 ist der 01. Oktober 2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Studie LEAP 001 (MK-7902-001)	Noch kein Studienbericht verfügbar (laufende Studie) (Nicht E7)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 01. Oktober 2021 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab ergab insgesamt 175 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 34) wurden die verbleibenden 141 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel

und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 140 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Eine verbleibende Publikation wurde im Volltext gesichtet und als nicht relevant eingestuft. Die bibliografische Literaturrecherche ergab für das zu bewertende Arzneimittel somit keine relevanten Treffer (siehe Abbildung 2).

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

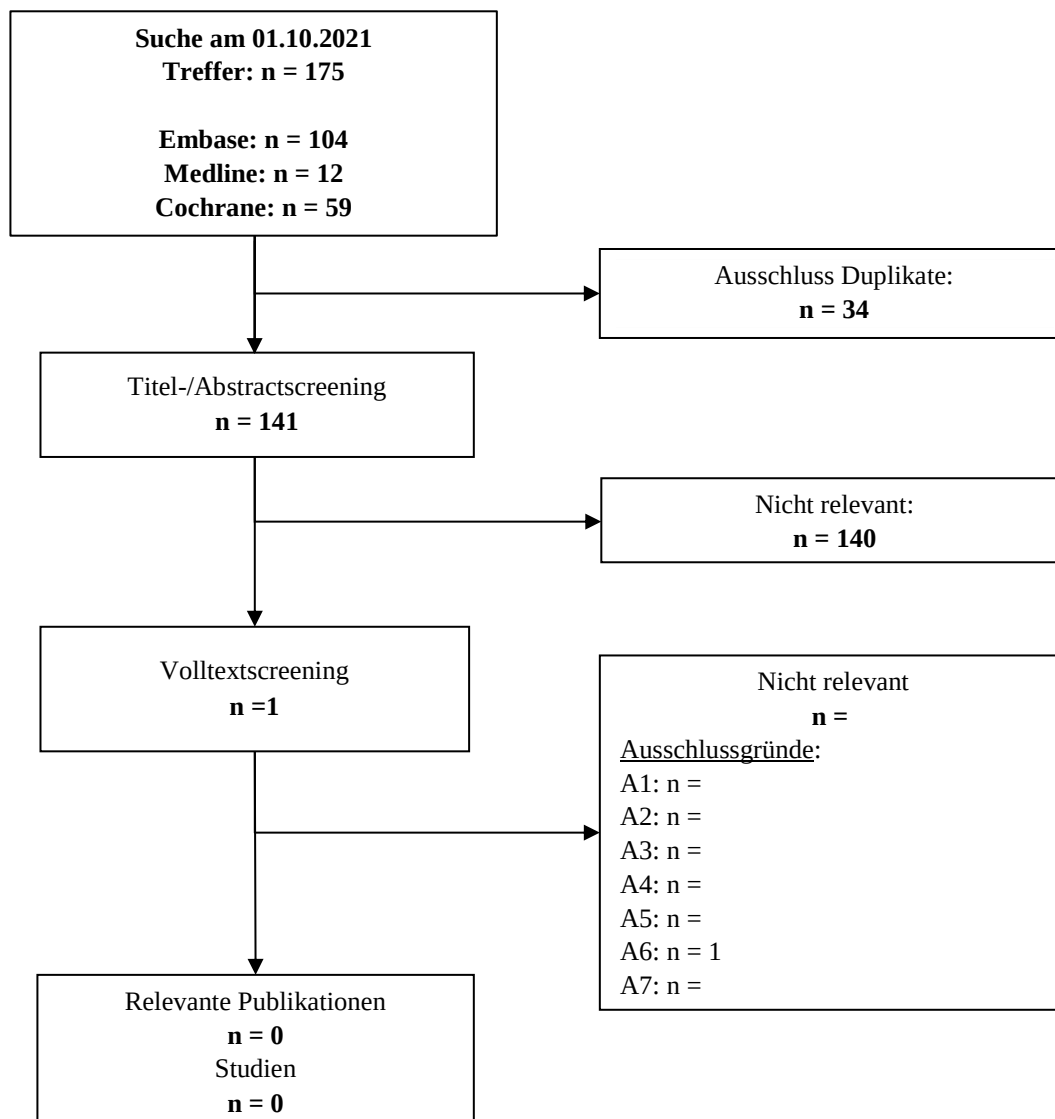


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Die Suche erfolgte am 01. Oktober 2021 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde eine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-9). Über das Suchportal der EMA oder der AMIS- bzw. AMIce Datenbank konnten bei der Suche am 01. Oktober 2021 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, oder der Studienbericht identifiziert werden.

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
KEYNOTE 775	ClinicalTrials.gov: NCT03517449 (30) EU-CTR: 2017-004387-35 (31) ICTRP: NCT03517449 (32) 2017-004387-35 (33)	ja	nein	laufend

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
LEAP 001 (MK-7902-001)	ClinicalTrials.gov: NCT04865289 (34) EU-CTR: 2018-003009-24 (35) ICTRP: NCT04865289 (36)	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-9 ist der 01. Oktober 2021.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Für die in der Studienregistersuche bzw. der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Studie KEYNOTE 775 erfolgte am 01. Oktober 2021 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- KEYNOTE 775

- 3475-775
- MK-3475-775
- NCT03517449 (NCT-Nummer)
- 2017-004387-35 (EudraCT-Nummer)

Die identifizierten Bewertungsverfahren mit den Verfahrensnummern

- 2019-02-15-D-428
- 2018-10-15-D-396
- 2019-12-01-D-501
- 2019-12-01-D-508
- 2019-12-01-D-502
- 2021-01-01-D-620

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

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie KEYNOTE 775 (siehe Tabelle 4-10).

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

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-10 ist der 01. Oktober 2021.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien - berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
KEYNOTE 775	ja	ja	nein	ja (37)	ja (30-33)	nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch

für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 775	Randomisiert, aktiv-kontrolliert, Phase III, offen, multizentrisch	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometrium- karzinom nach Platin-basierter Therapie	<u>Gesamtpopulation:</u> Pembrolizumab + Le nvatinib (N ^c = 411) TPC (Doxorubicin oder Paclitaxel) ^a (N ^c = 416) <u>Nutzenbewertungsrel evante Population:</u> Pembrolizumab + Le nvatinib (N ^c = 298) Doxorubicin ^b (N ^c = 307)	<u>Studiendauer:</u> Screening: Bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn <u>Behandlung:</u> Bis zur bestätigten Krankheitsprogression; Aufreten unzumutbarer Toxizität; Rücknahme der Einverständnis- erklärung; komplettes Ansprechen; Noncompliance der Studienteilnehmer; Abschluss einer 24-monatigen Therapie mit Pembrolizumab oder kumulative Dosis von 500 mg/m ² mit Doxorubicin ^d <u>Nachbeobachtung:</u> 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 120 Tage	<u>167 Studienzentren^f:</u> USA (25) Argentinien (9) Australien (4) Brasilien (8) Canada (11) Frankreich (12) Deutschland (6) Irland (1) Israel (6) Italien (7) Japan (19) Kolumbien (7) Korea (4) Mexiko (5) Neuseeland (1) Polen (8) Russland (9) Spanien (7) Taiwan (6) Türkei (7) UK (9)	<u>Primäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Krankheits- symptomatik (Symptomskalen EORTC QLQ-C30) Gesundheits- bezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30) Nebenwirkungen <u>Explorative Endpunkte:</u>

Pembrolizumab
(KEYTRUDA®)

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

	zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ^e	<u>Studienperiode:</u> 11. Juni 2018 – noch laufend	Krankheits-symptomatik (Symptomskalen (EORTC QLQ-EN24)) Gesundheits-zustand (EQ-5D VAS) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen (EORTC QLQ-EN24))
	<u>Datenschnitte:</u> Interimsanalyse I: 26. Oktober 2020 Finaler Datenschnitt: März 2022		
a: TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde c: Anzahl der Patientinnen: ITT-Population der jeweiligen Population d: Die maximale Behandlungsdauer für Pembrolizumab betrug 24 Monate. Bei komplettem, bestätigtem Ansprechen oder nach Erreichen der maximalen Behandlungsdauer bei stabiler Erkrankung konnten die Patientinnen nach darauffolgender bestätigter Progression die Behandlung mit Pembrolizumab + Lenvatinib für ein weiteres Jahr wieder aufnehmen („second course phase“). Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts (26. Oktober 2020) betraf dies eine Patientin. Im Vergleichsarm wurde Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes gemäß den Angaben der Fachinformation angewendet; die maximale kumulative Dosis von Doxorubicin beträgt 500 mg/m² (38, 39). e: Bei Patientinnen, die auf eine Folgetherapie gewechselt haben, kann sich die Nachbeobachtungszeit für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf 30 Tage reduzieren. F: Bezogen auf die Gesamtpopulation. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-EN24; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; ITT: Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten; VAS: Visuelle Analogskala			

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

Studie	Pembrolizumab + Lenvatinib	Therapie nach Maßgabe des Arztes (Doxorubicin oder Paclitaxel)	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
KEYNOTE 775	Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen für 24 Monate oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-12) Lenvatinib 20 mg p.o. täglich	Therapie nach Maßgabe des Arztes*: Doxorubicin 60 mg/m ² i.v. Bolus-Injektion oder als 60-minütige Infusion alle drei Wochen oder Paclitaxel 80 mg/m ² als 60-minütige i.v. Infusion wöchentlich mit einer Pause in jeder vierten Woche Nutzenbewertungsrelevante Population ist die Doxorubicin-Subpopulation als Bestandteil der Therapie nach Maßgabe des Arztes*	<u>Vorthherapie:</u> Platinbasierte Therapie im neo-adjuvanten/adjuvanten Setting oder/und im palliativen Setting <u>Erlaubte Begleittherapien:</u> Die für das Wohlergehen der Patientinnen notwendig sind. <u>Nicht erlaubte Begleittherapien</u> - Antineoplastische systemische Chemotherapien, Immuntherapien, für die Indikation indizierte Hormontherapien, Radiotherapie mit der Ausnahme einer palliativen Radiotherapie, spezifischen Intervention wie eine Resektion - Andere klinische Prüfmedikationen als Pembrolizumab - Lokale palliative Therapie nach Absprache mit dem Sponsor - Lebendimpfstoffe innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation und während der Studienbehandlung - Glukokortikoide für topischen oder okulären Gebrauch, für den intraartikulären Gebrauch, zur Symptombehandlung von Asthma und COPD

i. v. intravenös; p.o.: per os; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm;

*: Im Rahmen des Kontrollarms Therapie nach Maßgabe des Arztes konnte der Prüfarzt bereits vor Randomisierung eine der Optionen Doxorubicin oder Paclitaxel für jede eingeschlossene Patientin individuell wählen. Die bestverfügbare Evidenz stellt die Schnittmenge der in der Studie KEYNOTE 775 eingesetzten Vergleichstherapie mit der vom G-BA festgelegten zVT dar und besteht in der Subpopulation jener Patientinnen, für die seitens des Prüfarztes eine Monotherapie mit Doxorubicin ausgewählt wurde. Somit wird für das vorliegende Dossier die Doxorubicin-Subpopulation als Bestandteil der Therapie nach Maßgabe des Arztes herangezogen. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der nutzenbewertungsrelevanten Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 298	Doxorubicin ^b N ^c = 307
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	298 (100,0)	307 (100,0)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	63,1 (9,0)	64,0 (9,2)
Median (Q1; Q3)	64,0 (58,0; 70,0)	65,0 (59,0; 70,0)
Min, Max	30,0; 81,0	37,0; 86,0
Alter (Jahre), n(%)		
< 65	153 (51,3)	150 (48,9)
≥ 65	145 (48,7)	157 (51,1)
Abstammung, n (%)		
eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas	4 (1,3)	6 (2,0)
Asiaten	58 (19,5)	63 (20,5)
Schwarz oder Afroamerikaner	11 (3,7)	11 (3,6)
Mehrere	6 (2,0)	10 (3,3)
eingeborene Hawaiianer oder Ureinwohner der pazifischen Inseln	1 (0,3)	0 (0,0)
Weiß	192 (64,4)	176 (57,3)
Fehlend	26 (8,7)	41 (13,4)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder Latino	49 (16,4)	54 (17,6)
Nicht Hispanisch oder Latino	218 (73,2)	203 (66,1)
Nicht berichtet	26 (8,7)	41 (13,4)
Unbekannt	5 (1,7)	9 (2,9)
Alter (Jahre), n (%)		
< 75	277 (93,0)	275 (89,6)
≥ 75	21 (7,0)	32 (10,4)
Alter (Jahre), n(%)		
<65	153 (51,3)	150 (48,9)
≥ 65 bis 74	124 (41,6)	125 (40,7)
≥ 75 bis <85	21 (7,0)	30 (9,8)
≥ 85	0 (0,0)	2 (0,7)
Alter (Jahre) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose		
Mittelwert (SD)	61,3 (9,1)	61,9 (9,3)
Median (Q1; Q3)	62,4 (56,1; 67,6)	62,6 (57,0; 68,2)
Min, Max	29,8; 80,4	27,3; 84,0
Alter (Jahre) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, n (%)		
< 65	183 (61,4)	181 (59,0)
≥ 65	115 (38,6)	126 (41,0)
Region^d, n (%)		
Region 1	168 (56,4)	179 (58,3)
Region 2	130 (43,6)	128 (41,7)
MMR-Status, n (%)		
pMMR	244 (81,9)	255 (83,1)
dMMR	54 (18,1)	52 (16,9)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 298	Doxorubicin ^b N ^c = 307
0	176 (59,1)	176 (57,3)
1	121 (40,6)	131 (42,7)
3	1 (0,3)	0 (0,0)
Vorherige Strahlentherapie des Beckens		
Ja	128 (43,0)	138 (45,0)
Nein	170 (57,0)	169 (55,0)
Vergangene Zeit (Jahre) nach Erstdiagnose		
Mittelwert (SD)	2,4 (2,4)	2,7 (2,4)
Median (Q1; Q3)	1,5 (0,9; 2,9)	1,9 (1,1; 3,4)
Min, Max	0,3; 21,3	0,0; 17,7
Histologischer Typ bei Erstdiagnose, n (%)		
Klarzelliges Karzinom	22 (7,4)	10 (3,3)
Endometrioides Karzinom	61 (20,5)	75 (24,4)
Endometrioides Karzinom mit plattenepithelialer Differenzierung	5 (1,7)	7 (2,3)
Endometrioides Karzinom (high-grade)	70 (23,5)	65 (21,2)
Muzinöses Karzinom (high-grade)	0 (0,0)	1 (0,3)
Serös (high-grade)	39 (13,1)	40 (13,0)
Endometrioides Karzinom (low-grade)	43 (14,4)	43 (14,0)
Muzinöses Karzinom (low-grade)	1 (0,3)	0 (0,0)
Gemischt	15 (5,0)	11 (3,6)
Neuroendokrine	2 (0,7)	0 (0,0)
Andere	5 (1,7)	5 (1,6)
Seröses Karzinom	31 (10,4)	44 (14,3)
Nicht klassifiziert	0 (0,0)	3 (1,0)
Undifferenzierte Histologie	4 (1,3)	3 (1,0)
FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, n (%)		
I	8 (2,7)	5 (1,6)
IA	36 (12,1)	44 (14,3)
IB	40 (13,4)	47 (15,3)
II	20 (6,7)	20 (6,5)
III	4 (1,3)	5 (1,6)
IIIA	15 (5,0)	26 (8,5)
IIIB	7 (2,3)	8 (2,6)
IIIC	25 (8,4)	21 (6,8)
IIIC1	14 (4,7)	21 (6,8)
IIIC2	17 (5,7)	19 (6,2)
IV	17 (5,7)	19 (6,2)
IVA	5 (1,7)	5 (1,6)
IVB	90 (30,2)	67 (21,8)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)
Hirnmetastasen^f, n (%)		
Nein	296 (99,3)	305 (99,3)
Ja	2 (0,7)	2 (0,7)
Knochenmetastasen^f, n (%)		
Nein	271 (90,9)	285 (92,8)
Ja	27 (9,1)	22 (7,2)
Lebermetastasen^f, n (%)		
Nein	229 (76,8)	235 (76,5)
Ja	69 (23,2)	72 (23,5)
Lungenmetastasen^f, n (%)		
Nein	180 (60,4)	191 (62,2)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 298	Doxorubicin ^b N ^c = 307
Ja	118 (39,6)	116 (37,8)
Intraabdominelle Metastasen^{e,f}, n (%)		
Nein	183 (61,4)	189 (61,6)
Ja	115 (38,6)	118 (38,4)
Lymphknotenmetastasen^f, n (%)		
Nein	127 (42,6)	138 (45,0)
Ja	171 (57,4)	169 (55,0)

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020
b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.
c: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat, nutzenbewertungsrelevante Population
d: Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt
e: Beinhaltet berichtete Lokalisationen des Dickdarms, der Bauchhöhle, des Omentums, des Dünndarms, der Bauchhöhle und des Peritoneums. Beinhaltet keine Lymphknoten oder andere Organe
f: Lokalisation der Läsion, überprüft durch Prüfarzt
dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; Max: Maximum; Min: Minimum; MMR: Mismatch Repair; pMMR: Mismatch Repair Proficient; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-15: Charakterisierung der nutzenbewertungsrelevanten Population (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Pembrolizumab + Lenvatinib		Doxorubicin		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patienten in der Population	298		307		605	
Status der Studie						
Abgebrochen	137	(46,0)	216	(70,4)	353	(58,3)
Todesfall	131	(44,0)	194	(63,2)	325	(53,7)
Lost to follow-up	0	(0,0)	2	(0,7)	2	(0,3)
Rücknahme der Einverständniserklärung	6	(2,0)	20	(6,5)	26	(4,3)
Laufend	161	(54,0)	91	(29,6)	252	(41,7)
Status der Studienmedikation in der Studie						
Begonnen	295		289		584	
Vollständig	0	(0,0)	92	(31,8)	92	(15,8)
Abgebrochen	202	(68,5)	197	(68,2)	399	(68,3)
Unerwünschtes Ereignis	51	(17,3)	27	(9,3)	78	(13,4)
Klinische Progression	11	(3,7)	22	(7,6)	33	(5,7)
Komplettes Ansprechen	2	(0,7)	1	(0,3)	3	(0,5)
Fehlende Compliance der Studienmedikation	0	(0,0)	1	(0,3)	1	(0,2)
Für die Studie ungeeignete onkologische Therapie	0	(0,0)	1	(0,3)	1	(0,2)
Entscheidung des Prüfarztes	4	(1,4)	15	(5,2)	19	(3,3)
Krankheitsprogression	122	(41,4)	111	(38,4)	233	(39,9)
Rücknahme der Einverständniserklärung	12	(4,1)	19	(6,6)	31	(5,3)
Laufend	93	(31,5)	0	(0,0)	93	(15,9)

Wenn die Gesamtzahl der Patienten in der ersten Zeile eines Abschnitts angezeigt wird, wird sie als Nenner der folgenden prozentualen Berechnungen verwendet. Andernfalls werden die Patienten in der Population als Nenner verwendet.
Abgeschlossene Studienmedikation: Für Pembrolizumab + Lenvatinib wurden 35 Pembrolizumab-Infusionen abgeschlossen. Für Doxorubicin: Erhalt einer lebenslangen maximalen kumulativen Dosis von Doxorubicin
Die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.; Population: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes
Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat, nutzenbewertungsrelevante Population
Datenschnitt: 26. Oktober 2020

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

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

Studiendesign

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Zulassungsstudie KEYNOTE 775 identifiziert.

Bei der Studie KEYNOTE 775 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach vorheriger Platin-basierter Therapie, die für eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert wie folgt:

- Erster Schritt: Stratifizierung nach MMR-Status (pMMR oder dMMR)
- Zweiter Schritt: Innerhalb des pMMR-Stratums erfolgte eine Stratifizierung nach ECOG Performance Status (0 vs. 1), Geographischer Region (Region 1 vs. Region 2)¹⁹ sowie vorheriger Strahlentherapie (ja vs. nein)

Insgesamt wurden 411 Patientinnen mit Pembrolizumab + Lenvatinib und 416 Patientinnen mit der Vergleichstherapie Therapie nach Maßgabe des Arztes behandelt.

Im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes konnte der Prüfarzt bereits vor Randomisierung eine der Optionen Doxorubicin oder Paclitaxel für jede eingeschlossene Patientin individuell wählen. MSD erachtet die zur Auswahl stehenden Komparatoren der Studie als geeignet die Therapie nach Maßgabe des Arztes im vorliegenden Anwendungsgebiet abzubilden. In der Situation des fortgeschrittenen bzw. rezidivierenden Endometriumkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie ist Doxorubicin die einzige

¹⁹ Region 1: Europa, USA; Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt

zugelassene Chemotherapie. Die Monotherapie mit Paclitaxel wird als weitere bedeutende Therapieoption in der S3-Leitlinie für Patientinnen mit Platin-basierter Vortherapie erwähnt.

Da die zVT gemäß G-BA Beratungsgespräch Paclitaxel als Monotherapie nicht umfasst, stellt die bestverfügbare Evidenz die Schnittmenge der in der Studie KEYNOTE 775 eingesetzten Vergleichstherapie mit der vom G-BA festgelegten zVT dar und besteht in der Subpopulation jener Patientinnen, für die seitens des Prüfarztes eine Monotherapie mit Doxorubicin ausgewählt wurde. Somit wird für die vorliegende Nutzenbewertung (Anwendungsgebiet A) die Doxorubicin-Subpopulation als Bestandteil der Therapie nach Maßgabe des Arztes herangezogen (2). Diese umfasst 73 % der Gesamtpopulation und wird im Folgenden als nutzenbewertungsrelevante Population bezeichnet. Die Patientencharakteristika von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes (Doxorubicin oder Paclitaxel) für Patienten sind in Anhang 4-G dargestellt. Es zeigten sich im Vergleich zur bewertungsrelevanten Population keine wesentlichen Unterschiede.

Patientencharakteristika der nutzenbewertungsrelevanten Population

Das mittlere Alter der Patientinnen war 63,1 Jahre im Interventionsarm und 64,0 Jahre im Kontrollarm. In Bezug auf die Region waren die Patientinnen in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel: 56,4 % Interventionsarm und 58,3 % im Kontrollarm). Auch beim ECOG-Leistungsstatus zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (ECOG-Leistungsstatus von 0: 59,1 % im Interventionsarm und 57,3 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 1: 40,6 % im Interventionsarm und 42,7 % im Kontrollarm)²⁰. Patientinnen mit pMMR-Status lagen im Interventionsarm bei 81,9 % und im Kontrollarm bei 83,1 %. Entsprechend wiesen 18,1 % der Patientinnen im Interventionsarm und 16,9 % der Patientinnen im Kontrollarm einen dMMR-Status auf²¹. 43,0 % der Patientinnen im Interventionsarm und 45,0 % im Kontrollarm hatten eine vorherige Strahlentherapie des Beckens und die vergangene Zeit nach Erstdiagnose lag bei 2,4 Jahren im Interventionsarm bzw. 2,7 Jahren im Kontrollarm. In der Studie KEYNOTE 775 wurden mehrere histologische Typen des Endometriumkarzinoms untersucht (vgl. Tabelle 4-14). Die Mehrzahl der Patientinnen wies ein endometrioides Karzinom auf (Interventionsarm: 20,5 %, 23,5 % high-grade, 14,4 % low-grade; Kontrollarm: 24,4 %, 21,2 % high-grade, 14,0 % low-grade). Der Anteil an Patientinnen mit serösem Karzinom (high grade) lag unter Pembrolizumab + Lenvatinib bei 13,1 % und bei Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes bei 13,0 %.

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

²⁰ Eine Patientin im Interventionsarm wie ECOG-Leistungsstatus von 3 auf.

²¹ Die Zahl der Patientinnen mit dMMR-Status war laut Studiendesign auf 120 Patientinnen beschränkt.

Datenschnitte

Für die KEYNOTE 775 liegt zum Zeitpunkt der Einreichung ein Datenschnitt (Interimsanalyse 1) vor.

Erster Datenschnitt vom 26. Oktober 2020 (Interimsanalyse 1 – präspezifiziert)

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse, welche nach etwa 368 Ereignissen im primären Endpunkt Gesamtüberleben, und mindestens 6 Monate nach Randomisierung der letzten Patientin geplant war. Die Ereignisse beziehen sich ausschließlich auf Patientinnen mit pMMR-Status.

Eine detaillierte Übersicht zu den Datenschnitten bietet Tabelle 4-16.

Tabelle 4-16 Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 775

Datenschnitt ^{a,b}	Zeitpunkt des Datenschnitts	Endpunkte/ Endpunktkategorien	Relevanz für Zusatznutzenableitung
Erster Datenschnitt Interimsanalyse I (präspezifiziert) (37)	26. Oktober 2020	Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	<u>Hauptdatenschnitt</u> für die Nutzenbewertung
a: Interimsanalyse II wird nicht durchgeführt, da die primären Endpunkte der Studie bereits mit Interimsanalyse I erreicht wurden. Dies wurde mit der Protokollanpassung Nummer 8 festgelegt. (vgl. auch [(40)]). b: Der finale Datenschnitt findet ergebnisgetrieben nach 526 Todesfällen bei Patientinnen mit pMMR-Status statt und mindestens 18 Monate nach Randomisierung der letzten Patientin (37)			

Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer

Die Studie umfasst eine Screeningphase (bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn) und eine Behandlungsphase von bis zu 24 Monaten (35 Behandlungszyklen) für Pembrolizumab bzw. einer kumulativen Dosis von Doxorubicin von 500 mg/m².

Die Patientinnen, die ein komplettes Ansprechen gemäß RECIST 1.1 nach mindestens 8 Behandlungszyklen mit Pembrolizumab + Lenvatinib erreicht haben und mindestens 2 weitere Behandlungszyklen nach komplettem Ansprechen erhalten haben, durften die Behandlung mit der Kombinationstherapie unterbrechen. Im Falle eines späteren bestätigten Fortschreitens der Krebserkrankung konnte die Behandlung mit Pembrolizumab + Lenvatinib für 17 weitere Zyklen fortgesetzt werden („second course phase“). Darüber hinaus durften Patientinnen mit einer stabilen Erkrankung, einem kompletten oder partiellen Ansprechen nach 24 Monaten Behandlung mit Pembrolizumab + Lenvatinib, die ein bestätigtes Fortschreiten der Krebserkrankung ausweisen und keine andere Folgetherapie nach der Behandlung mit der Kombinationstherapie erhalten haben, ebenfalls die Behandlung mit 17 weiteren Zyklen Pembrolizumab + Lenvatinib aufnehmen. Falls die Therapie aufgrund eines mit Lenvatinib im Zusammenhang stehenden unerwünschten Ereignisses abgebrochen wurde, wurde ausschließlich Pembrolizumab in der Second Course Phase angewendet. Im Interventionsarm

befanden sich zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts eine Patientin in der Second Course Phase.

Die mediane Behandlungsdauer zum aktuellen Datenschnitt vom 26. Oktober 2020 betrug 7,5 Monate im Interventionsarm und 2,8 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben betrug 12,0 Monate im Interventionsarm und 8,7 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität betrug für den EORTC QLQ-C30 sowie die EQ-5D VAS 8,1 Monate im Interventionsarm und 3,4 Monate im Kontrollarm. Für den EORTC QLQ-EN24 lag die mediane Beobachtungsdauer bei 7,8 Monaten im Interventionsarm und bei 3,1 Monaten im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer war mit 8,5 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen gesamt und mit 10,5 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Interventionsarm länger im Vergleich zum Kontrollarm mit 3,8 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 6,0 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Die Nachbeobachtung der Patientinnen erfolgte 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen bzw. 120 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Bei Patientinnen, die auf eine Folgetherapie gewechselt haben, kann sich die Nachbeobachtungszeit auf 30 Tage reduzieren.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 775 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientinnenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 775	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 775 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 775 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser offenen Studie waren Patientinnen und behandelnde Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 775 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^c	Nebenwirkungen ^d
KEYNOTE 775	ja	ja	ja	ja
a: Mortalität: Gesamtüberleben b: Morbidität: Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod), Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie weitere ergänzende Morbiditätsendpunkte (Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen) c: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24) d: Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) sowie weitere ergänzende Nebenwirkungen (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse [AEOSI], klinisch signifikante unerwünschte Ereignisse (CSAE))				

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Gesundheits- bezogene Lebensqualität ^c	Nebenwirkungen ^d
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CSAE: Klinisch signifikante unerwünschte Ereignisse; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer 24; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; SOC: Systemorganklasse; PT: Preferred Terms; VAS: Visuelle Analogskala				

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf

ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

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

ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

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

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

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

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

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 775	Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patientinnen, die im Verlauf der Studie nicht versterben, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patientinnen, die zum Datenschnitt vom 26. Oktober 2020 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Nach Abbruch der Studienmedikation werden die Patientinnen alle 12 Wochen bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eintritt. Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 26. Oktober 2020 (Interimsanalyse I, präspezifiziert) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse basieren auf der Nutzenbewertungsrelevanten Population. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind in Anhang 4-G dargestellt.
ITT: Intention-To-Treat	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 775						
Gesamtüberleben	niedrig	Nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 775 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (24). Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patientinnen einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen haben oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

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

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b			Doxorubicin ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b	
	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Gesamtüberleben	298	134 (45,0)	18,5 [16,1; 21,3]	307	202 (65,8)	10,0 [8,4; 11,3]	0,49 [0,39; 0,61]	< 0,001

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020

b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

c: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat, nutzenbewertungsrelevante Population

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

e: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens

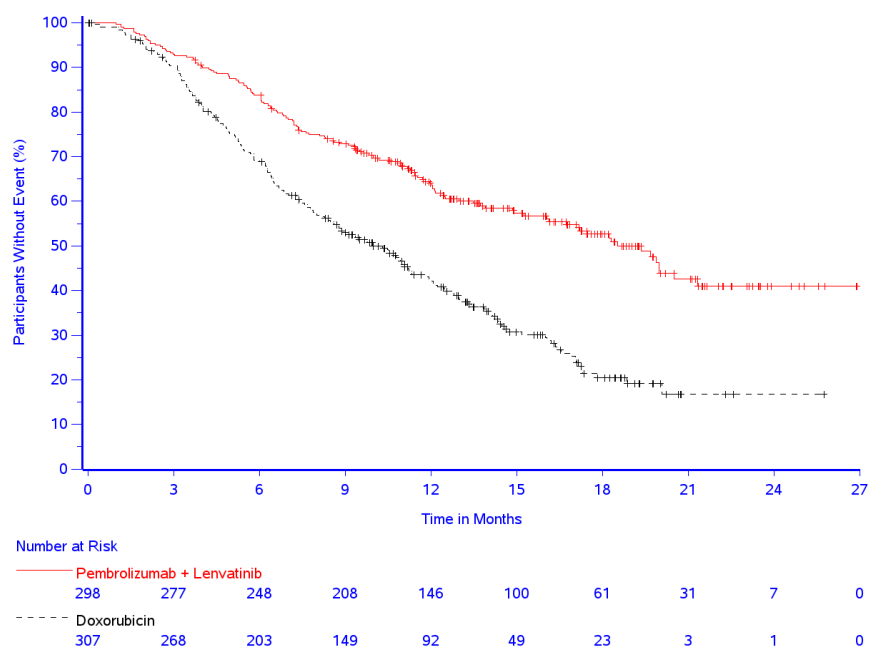
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,39; 0,61]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patientinnen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 51,0 %. Die Überlebenszeit lag bei Patientinnen, die mit der Kombinationstherapie behandelt wurden, im Median bei 18,5 Monaten und bei Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhalten haben, bei 10,0 Monaten (Tabelle 4-21). Die Überlebensrate zu Monat 12/18 beträgt 64,1 %/52,7 % im Interventionsarm und 42,1 %/20,5 % im Kontrollarm (Tabelle 4-22, Abbildung 3).

Tabelle 4-22: Ergebnisse für die Kaplan-Meier Rate für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtüberleben	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b (N ^c = 298)	Doxorubicin ^b (N ^c = 307)
Kaplan-Meier Rate zu ausgewählten Zeitpunkten, % [95%-KI]^d		
Monat 6	83,8 [79,1; 87,6]	69,3 [63,7; 74,2]
Monat 12	64,1 [58,1; 69,4]	42,1 [36,2; 48,0]
Monat 18	52,7 [46,0; 58,9]	20,5 [14,9; 26,8]
Monat 24	41,0 [32,7; 49,1]	16,9 [10,6; 24,3]
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020		
b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.		
c: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat, nutzenbewertungsrelevante Population		
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten		
KI: Konfidenzintervall		



Database Cutoff Date: 26OCT2020

Overall Survival

Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 775

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

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

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

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 775	Hauptanalyse Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Die onkologische Folgetherapie kann eine systemische Therapie und/oder eine Radiotherapie sein. Patientinnen ohne onkologische Folgetherapie oder Tod werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patientinnen ohne Ereignis (onkologische Folgetherapie oder Tod) zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts und die nach dem Datenschnitt vom 26. Oktober 2020 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Onkologische Therapien mit fehlendem Startdatum oder bei denen das Startdatum vor dem Ende der letzten Studienmedikation liegen, werden nicht als Folgetherapien betrachtet. Ergänzende Analyse In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur oben genannten Operationalisierung die Zeit bis zur ersten Folgetherapie, definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie, dargestellt. Patientinnen ohne onkologische Folgetherapie werden zum Zeitpunkt des Todes oder, wenn sie im Verlauf der Studie nicht versterben, zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, zensiert. Patientinnen, die nach dem Datenschnitt vom 26. Oktober 2020 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Onkologische Therapien mit fehlendem Startdatum oder bei denen das Startdatum vor dem Ende der letzten Studienmedikation liegen, werden nicht als Folgetherapien betrachtet. Alle Auswertungen basieren auf dem Datenschnitt vom 26. Oktober 2020 (Interimsanalyse I, präspezifiziert). Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse basieren auf der Nutzenbewertungsrelevanten Population. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind in Anhang 4-G dargestellt.
ITT: Intention-To-Treat	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 775						
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkte Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) wurden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patientinnen einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen haben oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 775 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (24). Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Hauptanalyse

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

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b			Doxorubicin ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b	
	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Onkologische Folgetherapie oder Tod	298	179 (60,1)	11,1 [9,4; 12,3]	307	270 (87,9)	5,5 [4,8; 6,2]	0,36 [0,30; 0,44]	< 0,001

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020
b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.
c: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat, nutzenbewertungsrelevante Population
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,36 [0,30; 0,44]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib gegenüber Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patientinnen, die mit der Kombinationstherapie behandelt wurden, bei 11,1 Monaten und bei Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhalten haben, bei 5,5 Monaten (Tabelle 4-25; Abbildung 4).

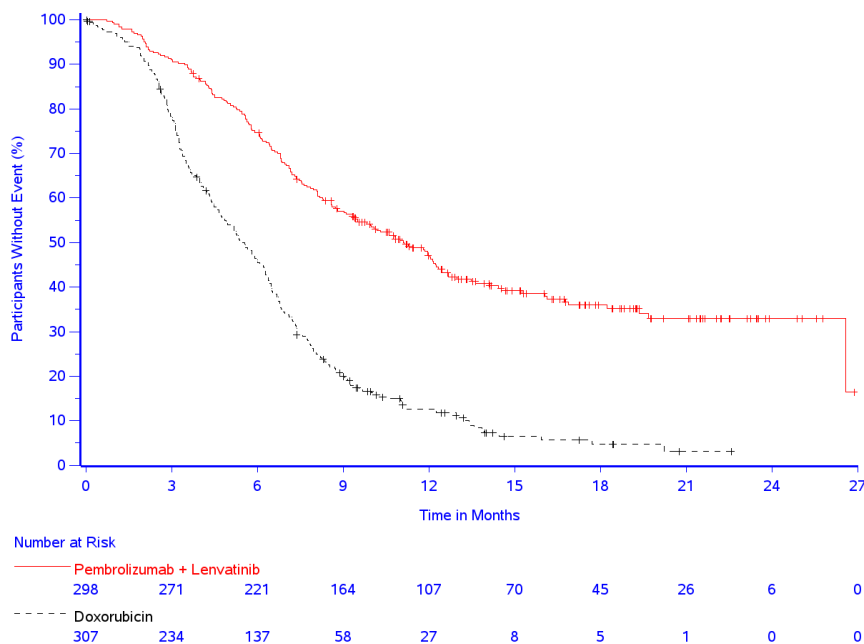


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 77

Ergänzende Analyse

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b			Doxorubicin ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b	
	N ^c	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Onkologische Folgetherapie	298	92 (30,9)	26,6 [16,9; -]	307	158 (51,5)	7,4 [6,8; 8,0]	0,31 [0,24; 0,41]	< 0,001

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020
b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.
c: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat, nutzenbewertungsrelevante Population
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie bestätigt das zuvor beschriebene Ergebnis (HR [95 %-KI]: 0,31 [0,24; 0,41]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie lag bei Patientinnen, die mit Pembrolizumab + Lenvatinib behandelt wurden, im Median bei 26,6 Monaten, bei Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhalten haben, bei 7,4 Monaten (Tabelle 4-26; Abbildung 5).

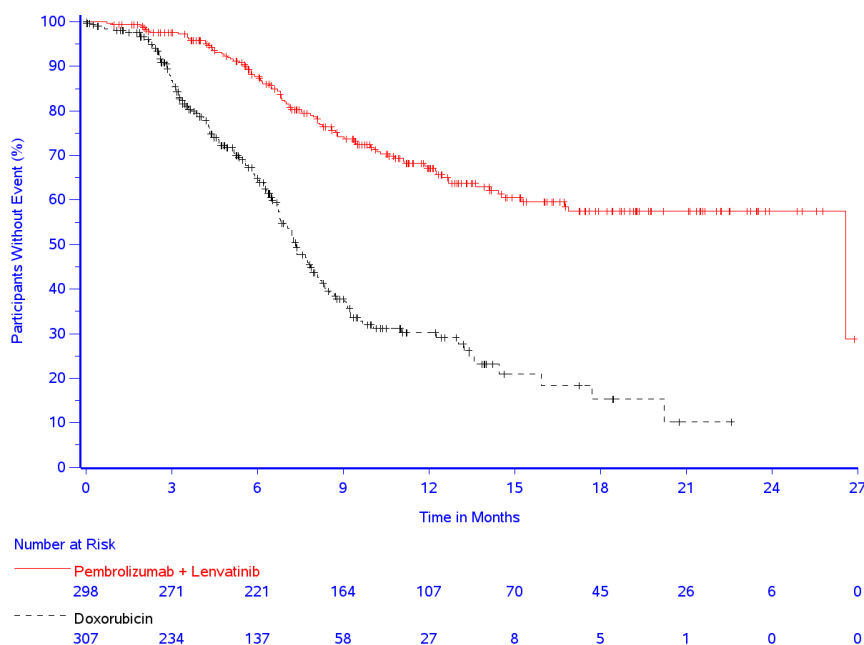


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 775

Ergänzende Übersicht der ersten Folgetherapien

Nachfolgend sind die jeweiligen ersten onkologischen Folgetherapien (Tabelle 4-27) und die ersten onkologischen systemischen Folgetherapien (Tabelle 4-28) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie aufgeführt.

Tabelle 4-27: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 775

Erste onkologische Folgetherapie	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 298	Doxorubicin ^b N ^c = 307
Erste onkologische Folgetherapie, n (%)		
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie	72 (24,2)	134 (43,6)
Erste Folgetherapie war eine Radiotherapie	19 (6,4)	24 (7,8)
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie und Radiotherapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Erhalt einer "Second Course" Behandlung	1 (0,3)	0 (0,0)
Verstorben ohne eine Folgetherapie erhalten zu haben	87 (29,2)	112 (36,5)
Haben keine Folgetherapie erhalten	119 (39,9)	37 (12,1)
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020		
b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.		
c: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat, nutzenbewertungsrelevante Population		

Tabelle 4-28: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 775

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
Therapiekategorie ^c Therapiebeginn ^d	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b (N ^c = 298)	Doxorubicin ^b (N ^c = 307)
Patienten, die als erstes eine systemische Folgetherapie erhalten haben	72 (24,2)	134 (43,6)
PD1/PD-L1 checkpoint	1 (0,3)	22 (7,2)
Pembrolizumab	1 (0,3)	17 (5,5)
Durvalumab	0 (0,0)	2 (0,7)
Nivolumab	0 (0,0)	2 (0,7)
Atezolizumab	0 (0,0)	1 (0,3)
VEGF/VEGFR Inhibitor	2 (0,7)	19 (6,2)
Lenvatinib	1 (0,3)	11 (3,6)
Bevacizumab	1 (0,3)	8 (2,6)
Chemotherapie	61 (20,5)	75 (24,4)
Doxorubicin	37 (12,4)	7 (2,3)
Carboplatin	16 (5,4)	20 (6,5)
Paclitaxel	6 (2,0)	27 (8,8)
Gemcitabin	5 (1,7)	21 (6,8)
Cisplatin	6 (2,0)	5 (1,6)
Docetaxel	3 (1,0)	5 (1,6)
Cyclophosphamid	3 (1,0)	2 (0,7)
Epirubicin	3 (1,0)	0 (0,0)
Topotecan	0 (0,0)	3 (1,0)
Bortezomib	1 (0,3)	0 (0,0)
Capecitabin	1 (0,3)	0 (0,0)
Irinotecan	0 (0,0)	1 (0,3)
melphalan	0 (0,0)	1 (0,3)
Oxaliplatin	0 (0,0)	1 (0,3)
Vinorelbin	0 (0,0)	1 (0,3)
Hormontherapie	10 (3,4)	31 (10,1)
Megestrol	2 (0,7)	14 (4,6)
Letrozol	4 (1,3)	5 (1,6)

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
Therapiekategorie ^c	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
Therapiebegriff ^d	(N ^e = 298)	(N ^e = 307)
Tamoxifen	1 (0,3)	8 (2,6)
Medroxyprogesteron	0 (0,0)	5 (1,6)
Anastrozol	2 (0,7)	1 (0,3)
Fulvestrant	0 (0,0)	2 (0,7)
Exemestan	1 (0,3)	0 (0,0)
Andere	0 (0,0)	5 (1,6)
Trastuzumab	0 (0,0)	2 (0,7)
Ly 3300054	0 (0,0)	1 (0,3)
Naptumomab Estafenatox	0 (0,0)	1 (0,3)
Pertuzumab	0 (0,0)	1 (0,3)
Unspezifiziert	0 (0,0)	1 (0,3)
Andere I-O	0 (0,0)	2 (0,7)
Ly 3321367	0 (0,0)	1 (0,3)
Tremelimumab	0 (0,0)	1 (0,3)
Zielgerichtete Therapie	2 (0,7)	5 (1,6)
Olaparib	0 (0,0)	3 (1,0)
Everolimus	1 (0,3)	1 (0,3)
Adavosertib	0 (0,0)	1 (0,3)
Mak 683	1 (0,3)	0 (0,0)

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020

b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapieationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

c: Eine bestimmte Therapiekategorie erscheint nur dann, wenn das Inzidenzkriterium > 0% (nach Rundung) in einer oder mehreren der Spalten erfüllt ist. Ein Patient mit mehreren verabreichten systemischen Therapien einer Therapiekategorie wird ein einziges mal zu dieser gerechnet.

d: Jeder Patient wird nur einmal in der Kategorie der systemischen Therapien, in denen er ein Ereignis hatte, gewertet

e: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat, nutzenbewertungsrelevante Population

I-O: Immunonkologie; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor; VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

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

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

4.3.1.3.1.2.2 Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand - RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 775	Krankheitssymptomatik: Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 8^a Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und die 10 Symptomskalen des EORTC QLQ-EN24 Fragebogens herangezogen. Der <u>EORTC QLQ-C30</u> umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten^a. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung. Der krankheitsspezifische <u>EORTC QLQ-EN24</u> ist ein validiertes Instrument und umfasst 24 Fragen, die in 5 Multi-Items und 8 Einzel-Items gegliedert sind. Dabei gehören zu den Symptomskalen: Lymphödem, Urologische Beschwerden, Gastrointestinale Beschwerden, Eingeschränkte Körperwahrnehmung, Sexuelle Probleme (Multi-Items), sowie Rücken- und Beckenschmerzen, Kribbel-/Taubheitsgefühl, Muskulärer Schmerz, Haarausfall und Geschmacksveränderung (Einzel-Items). Zur Beantwortung der einzelnen Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung. Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (41) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. Verändert sich bei einer Patientin der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (20). Gesundheitszustand: Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wird die VAS des EQ-5D herangezogen. Der <u>EuroQoL-5D (EQ-5D)</u> ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes (16)). Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der <u>VAS</u>. Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität, Für sich selbst sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Jede Dimension lässt sich über 3 Kategorien „keine Probleme“, „mäßige Probleme“ und „extreme Probleme“ beantworten. Der über die 5 Dimensionen des EQ-5D beschriebene Gesundheitsstatus kann unter Verwendung einer repräsentativen Bevölkerungstichprobe über den Time-Trade-Off Ansatz in einen gemeinsamen Nutzwert, der zwischen 0 und 1 liegt, konvertiert werden (23).

Studie	Operationalisierung
	Anhand der VAS schätzt die Patientin ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einer Patientin der Wert der VAS um mindestens 7 bzw. 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (22). Hauptanalyse: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung Von einer ersten klinisch relevanten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich die Patientin von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-EN24 bzw. um 7 Punkte/10 Punkte bei der EQ-5D VAS verschlechtert. Das Vorgehen der Analyse Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung basiert auf der Annahme der nicht-informativen Zensurierung. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der letzten Auswertung keine Verschlechterung erfahren haben, werden zensiert. Patientinnen ohne Werte zu Studienbeginn werden an Tag 1 zensiert (d. h. zum Tag der ersten Behandlungsexposition). Ergänzende Analyse: MMRM Weiterführende Analysen durch Anwendung des Mixed-Effect Model Repeated Measures (MMRM) operationalisieren die Änderung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands als mittlere Differenzen zwischen dem Analysezeitpunkt und dem Wert zu Baseline (least square means). Hierbei entspricht ein positives Ergebnis einer Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30/ EORTC QLQ-24 und eine Verbesserung hinsichtlich des EQ-5D VAS. Anhand des MMRM wird ein Vergleich zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib und Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes durchgeführt. Bei signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen ($p < 0,05$) werden zudem jeweils die Standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g berichtet. Auswertung über den Studienverlauf In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Auswertung über den Studienverlauf der einzelnen Symptomskalen und der VAS dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Zeitverlauf. Der EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24 und EQ-5D-Fragebogen wurde gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn und danach alle 3 Wochen bis Studienende erhoben. Zu Studienende wurden die Patientinnen eingeladen, sich für die web-basierten Fragebogen zu registrieren. Registrierte Patientinnen erhielten Erinnerungen, die Fragebögen kontinuierlich auszufüllen. Alle Auswertungen basieren auf dem Datenschnitt vom 26. Oktober 2020 (Interimsanalyse I, präspezifiziert). Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse basieren auf der Nutzenbewertungsrelevanten Population. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind in Anhang 4-G dargestellt. Abweichend von den oben aufgeführten Analysen werden ausschließlich MMRM-Analysen für die Gesamtpopulation berichtet, da Patientinnen mit Paclitaxel und Doxorubicin unterschiedliche PRO-Erhebungszeitpunkte aufwiesen. Für Paclitaxel wurden die Fragebögen alle 4 Wochen – entsprechend des Behandlungszyklus – erhoben.

Studie	Operationalisierung
	a: Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des jeweiligen Lebensstandards abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist (11). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial cancer 24; EQ-5D: (Electronic) EuroQoL-5 Dimensions; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; VAS: Visuelle Analogskala

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 775						
EORTC QLQ-C30 ^b	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EORTC QLQ-EN24 ^c	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EQ-5D VAS	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. b: Dies umfasst die Darstellung der neun Symptomskalen. c: Dies umfasst die Darstellung der 10 Symptomskalen. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer 24; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat; VAS: Visuelle Analogskala						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgte durch die unverblindeten Patientinnen. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip

und International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die Rücklaufquoten betrugen bei den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS bis Woche 9 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Diese fiel auf unter 70 % im Kontrollarm nach Woche 12 und im Interventionsarm nach Woche 21. Die Abnahme der Rücklaufquote unter Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes kann insbesondere mit der Progression der Erkrankung erklärt werden. Zu Woche 12 lag der Anteil der Patientinnen, für die der Grund Progression der Erkrankung für das Fehlen von Werten angegeben wurde, bei dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 bei 18,7 % und zu Woche 15 bei 25,1 %.

Bei dem Fragebogen EORTC QLQ-EN24 lag die Rücklaufquote bis Woche 6 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Diese fiel auf unter 70 % im Kontrollarm ab Woche 9 und im Interventionsarm ab Woche 12. Diese im Vergleich zu EORTC QLQ-C30 schneller abfallende Rücklaufquote ist insbesondere drauf zurückzuführen, dass bereits zu Baseline die Rücklaufquote bei 78,7 % unter Pembrolizumab + Lenvatinib war und bei 81,3 % bei Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24 und der EQ-5D VAS, befindet sich in Anhang 4-G.

Trotz Verwendung geeigneter Analysemethoden besteht Potenzial für eine informative Zensierung, sodass insgesamt das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand als hoch eingestuft wird.

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

Hauptanalyse

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b			Doxorubicin ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b	
	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten	Hazard Ratio [95 %-KI] ^f	p-Wert ^{f,g}
		n (%)	[95 %-KI]		n (%)	[95 %-KI]		
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)								
Erschöpfung	282	232 (82,3)	1,35 [0,79; 1,41]	267	202 (75,7)	1,18 [0,76; 1,41]	1,01 [0,83; 1,22]	0,957
Übelkeit und Erbrechen	282	201 (71,3)	2,10 [1,71; 2,79]	267	164 (61,4)	1,54 [1,41; 2,10]	0,82 [0,66; 1,01]	0,062
Schmerzen	282	194 (68,8)	1,48 [1,41; 2,10]	267	162 (60,7)	2,10 [1,64; 2,53]	1,11 [0,90; 1,38]	0,320
Dyspnoe	282	134 (47,5)	8,35 [5,65; 11,04]	267	121 (45,3)	3,78 [2,60; 4,93]	0,67 [0,52; 0,88]	0,003
Schlaflosigkeit	282	163 (57,8)	3,52 [2,76; 4,86]	267	125 (46,8)	4,04 [2,46; 5,55]	0,97 [0,76; 1,24]	0,812
Appetitverlust	282	208 (73,8)	1,64 [1,41; 2,10]	267	157 (58,8)	2,10 [1,61; 2,76]	1,22 [0,99; 1,51]	0,068
Verstopfung	282	152 (53,9)	4,86 [3,48; 6,11]	267	139 (52,1)	2,23 [1,94; 3,06]	0,70 [0,55; 0,89]	0,003
Diarrhö	282	180 (63,8)	3,29 [2,76; 3,94]	267	100 (37,5)	5,03 [3,48; -]	1,46 [1,14; 1,87]	0,003
EORTC QLQ-EN24 Symptomskalen (10 Punkte)								
Lymphödem	240	135 (56,3)	4,11 [2,79; 5,82]	233	116 (49,8)	2,56 [2,04; 3,55]	0,77 [0,59; 1,00]	0,051
Urologische Beschwerden	240	102 (42,5)	9,73 [5,55; -]	233	75 (32,2)	Nicht erreicht [3,98; -]	0,94 [0,69; 1,28]	0,703
Gastrointestinale Beschwerden	240	138 (57,5)	4,17 [2,89; 4,93]	233	100 (42,9)	4,17 [2,89; 5,78]	0,95 [0,73; 1,24]	0,712
Negatives Körperbild	240	108 (45,0)	6,34 [4,21; -]	233	126 (54,1)	2,10 [1,48; 2,37]	0,54 [0,41; 0,70]	< 0,001
Sexuelle Probleme	58	10 (17,2)	3,55 [1,48; -]	41	11 (26,8)	4,83 [2,10; 5,88]	1,23 [0,43; 3,55]	0,701
Rücken- und Beckenschmerzen	240	134 (55,8)	4,11 [2,99; 5,52]	233	91 (39,1)	4,60 [2,83; -]	1,07 [0,81; 1,41]	0,644
Kribbel-/Taubheitsgefühl	240	102 (42,5)	11,27 [4,30; -]	233	84 (36,1)	6,11 [3,65; -]	0,89 [0,66; 1,19]	0,427
Muskulärer Schmerz	240	150 (62,5)	2,10 [1,48; 2,76]	233	104 (44,6)	3,06 [2,33; 4,63]	1,33 [1,03; 1,72]	0,028
Haarausfall	240	81 (33,8)	12,45 [8,25; -]	233	170 (73,0)	0,72 [0,72; 0,76]	0,12 [0,09; 0,17]	< 0,001
Geschmacksveränderung	240	162 (67,5)	1,61 [1,41; 2,10]	233	161 (69,1)	1,41 [0,95; 1,45]	0,73 [0,58; 0,91]	0,006
EQ-5D								
VAS (7 Punkte)	282	207 (73,4)	1,84 [1,45; 2,30]	267	193 (72,3)	1,51 [1,35; 2,07]	0,84 [0,69; 1,02]	0,085
VAS (10 Punkte)	282	199 (70,6)	2,10 [1,58; 2,76]	267	184 (68,9)	1,94 [1,45; 2,20]	0,86 [0,70; 1,06]	0,149
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020								

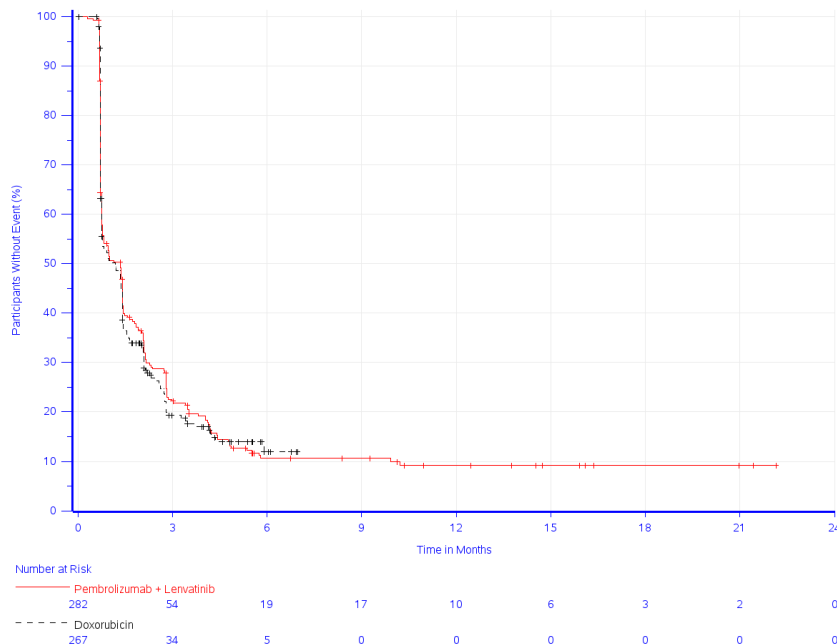
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b			Doxorubicin ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b	
	Patienten mit Ereignis ^d N ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis ^d N ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^f	p-Wert ^{f,g}
b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde. c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24, und bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 10 / 7 Punkte gegenüber Baseline für die EQ-5D VAS e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten f: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair								

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen Dyspnoe (Atemnot) (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,52; 0,88]; $p = 0,003$) sowie Verstopfung (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,55; 0,89]; $p = 0,003$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. In der Symptomskala Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,46 [1,14; 1,87]; $p = 0,003$) zuungunsten der Kombinationstherapie (Tabelle 4-31, Abbildung 6 bis Abbildung 13). Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lässt sich in der Symptomskala negatives Körperbild des EORTC QLQ-EN24 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,41; 0,70]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib feststellen (Tabelle 4-31, Abbildung 17). Daneben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Symptomskalen Haarausfall (HR [95 %-KI]: 0,12 [0,09; 0,17]; $p < 0,001$) sowie Geschmacksveränderung (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,58; 0,91]; $p = 0,006$) für die Kombinationstherapie. Für die Symptomskala muskulärer Schmerz lässt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Kontrolltherapie Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes ableiten (HR [95 %-KI]: 1,33 [1,03; 1,72]; $p = 0,028$). Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-EN24 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

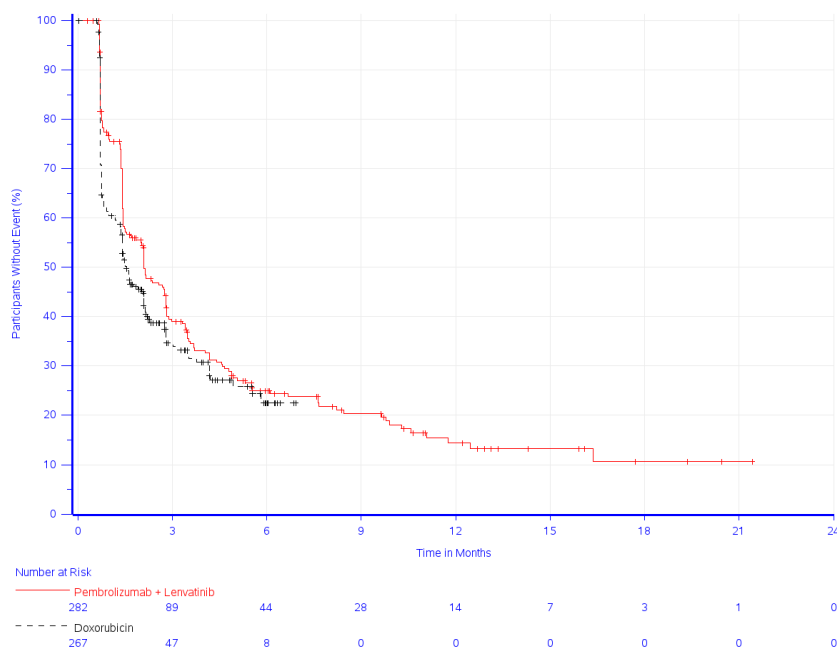
Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung bei der VAS des EQ-5D sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-31).



Database Cutoff Date: 26OCT2020

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

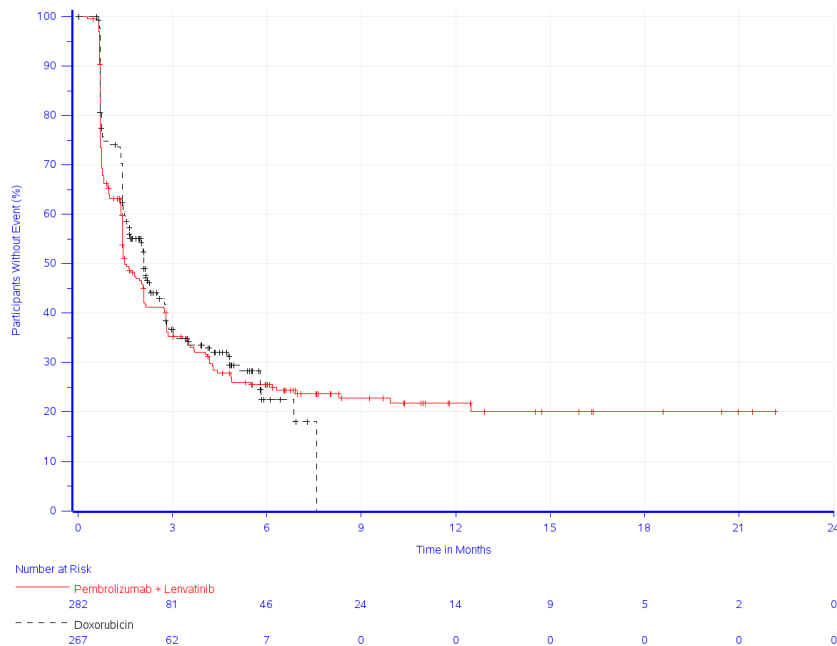
Abbildung 6: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 775



Database Cutoff Date: 26OCT2020

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

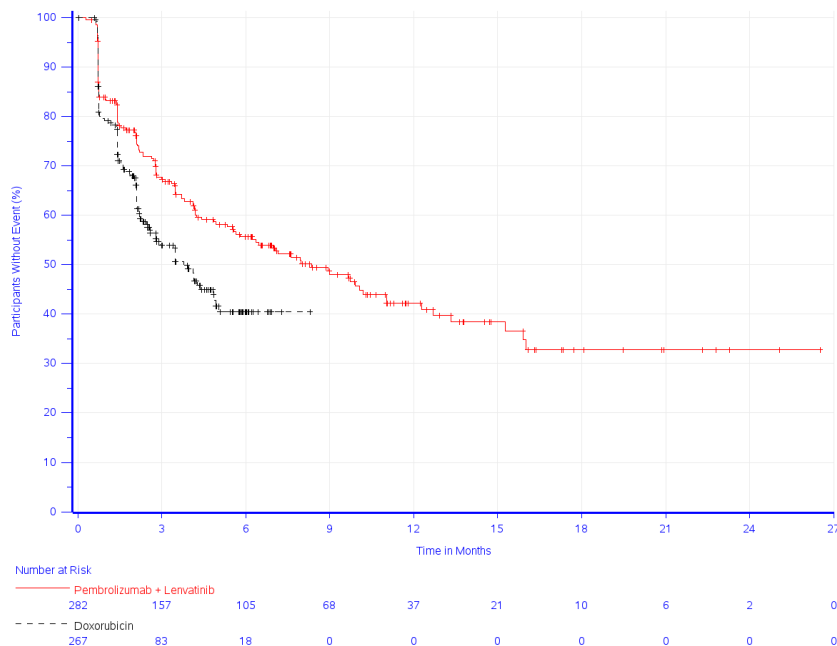
Abbildung 7: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 775



Database Cutoff Date: 26OCT2020

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

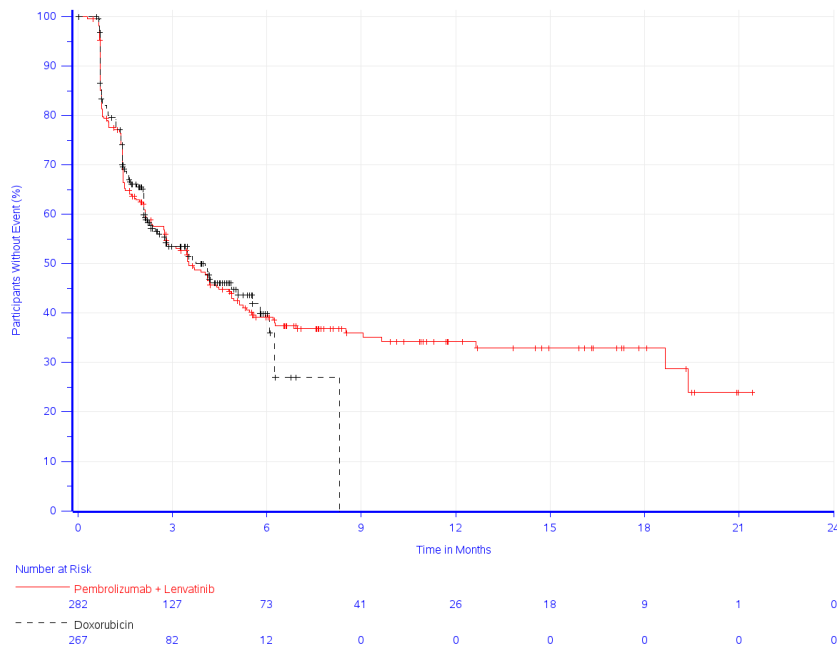
Abbildung 8: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 775



Database Cutoff Date: 26OCT2020

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

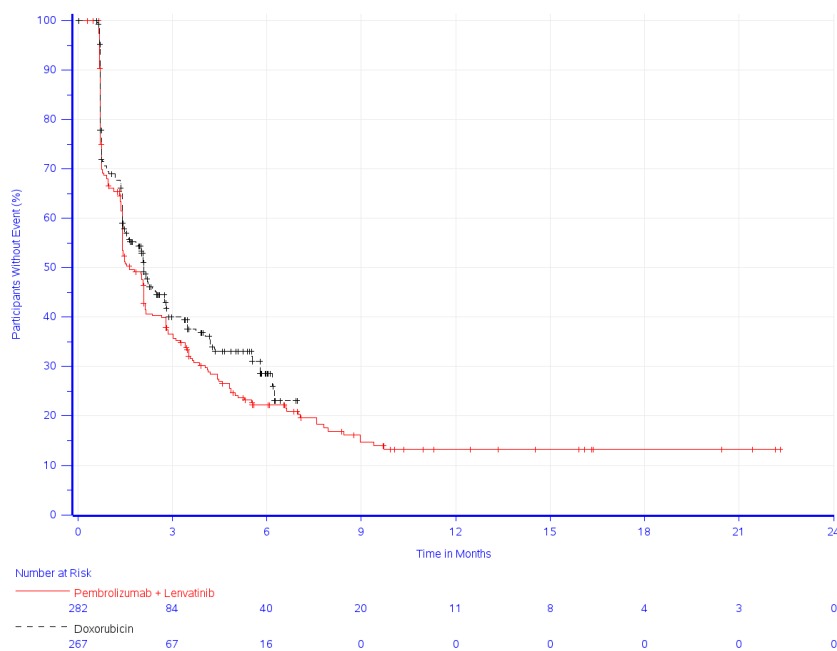
Abbildung 9: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 775



Database Cutoff Date: 26OCT2020

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

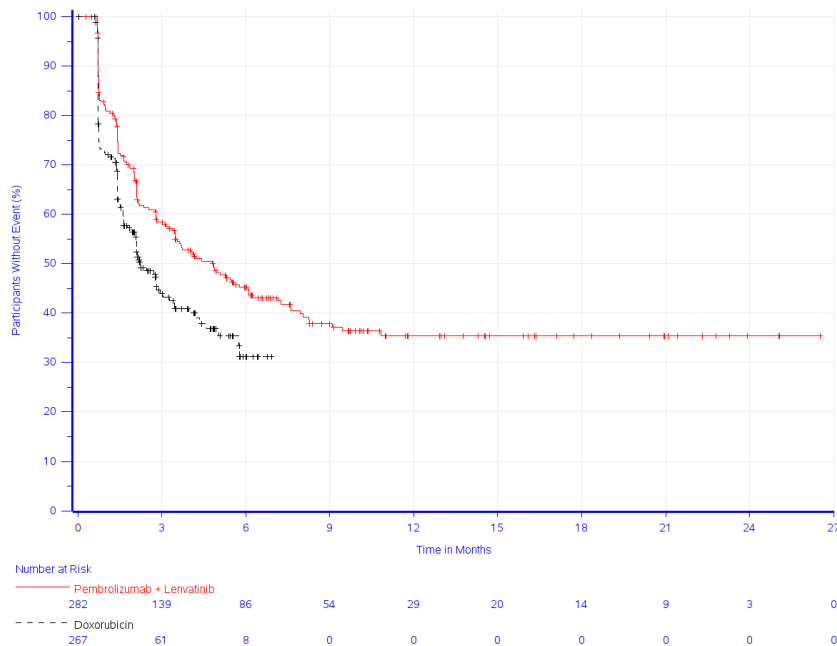
Abbildung 10: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 775



Database Cutoff Date: 26OCT2020

First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Appetite Loss (10 points)

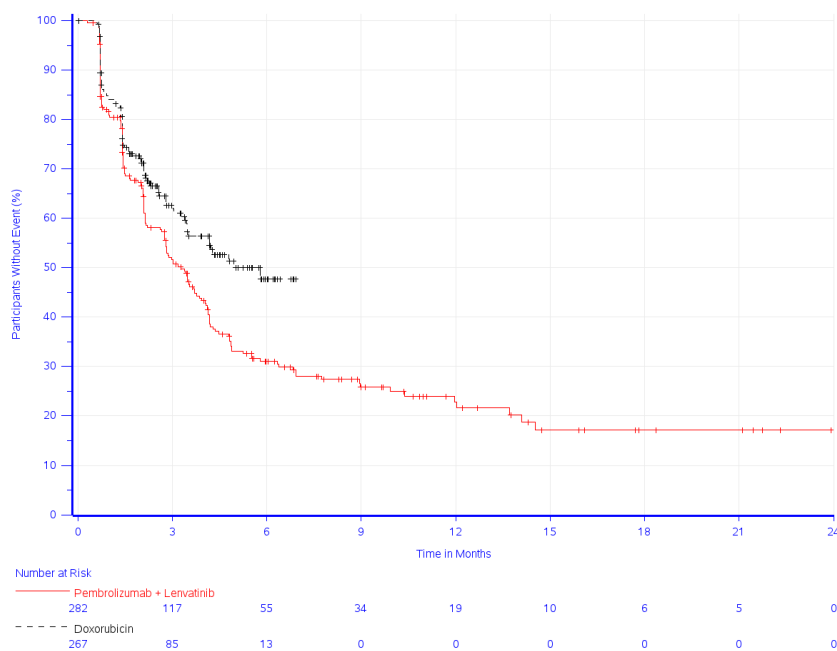
Abbildung 11: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 775



Database Cutoff Date: 26OCT2020

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

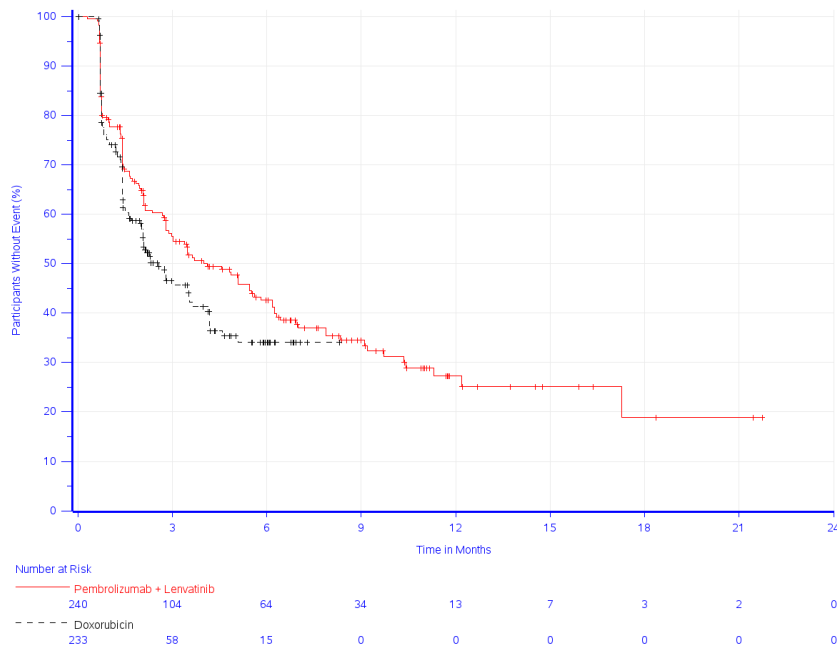
Abbildung 12: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 775



Database Cutoff Date: 26OCT2020

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

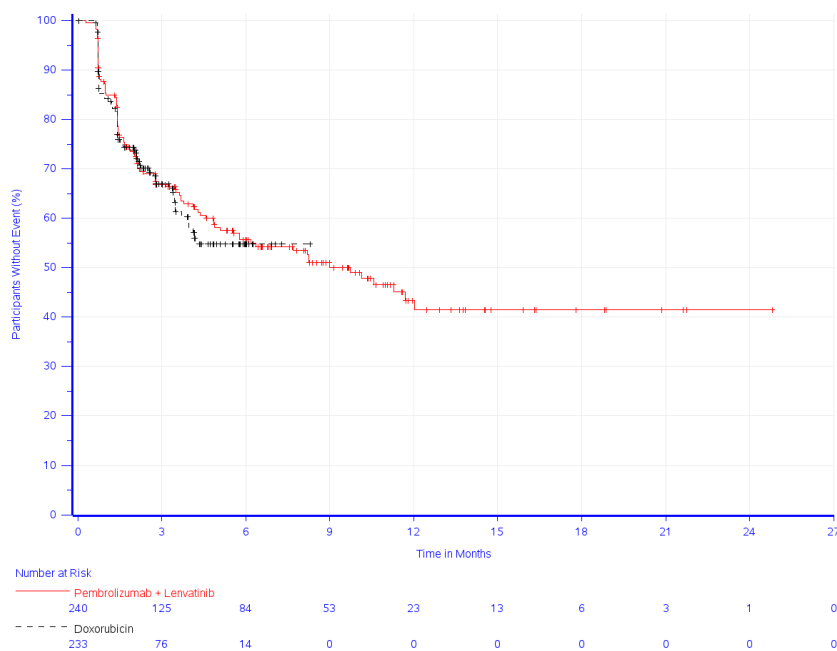
Abbildung 13: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 775



Database Cutoff Date: 26OCT2020

First Deterioration for EORTC QLQ-EN24 Lymphoedema (10 points)

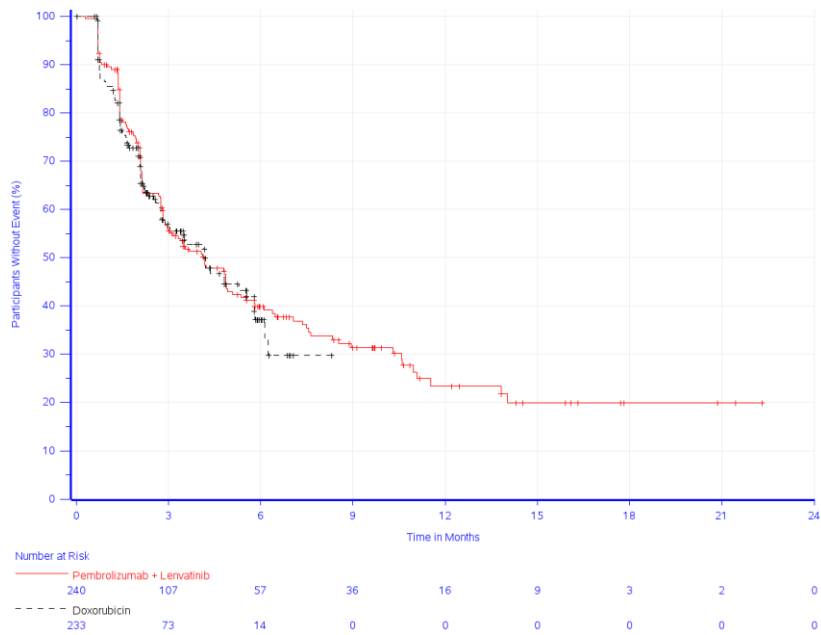
Abbildung 14: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Lymphödem des EORTC QLQ-EN24 der Studie KEYNOTE 775



Database Cutoff Date: 26OCT2020

First Deterioration for EORTC QLQ-EN24 Urological Symptoms (10 points)

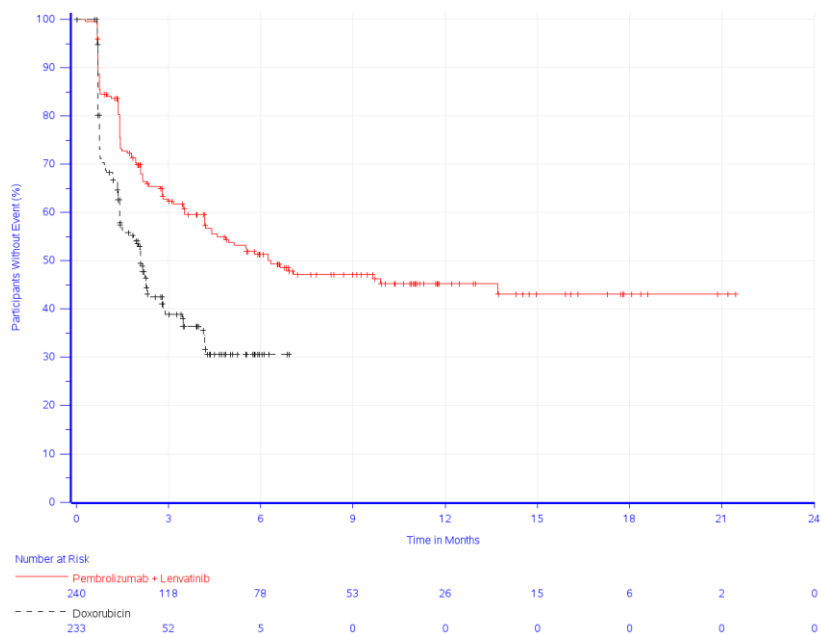
Abbildung 15: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Urologische Beschwerden des EORTC QLQ-EN24 der Studie KEYNOTE 775



Database Cutoff Date: 26OCT2020

First Deterioration for EORTC QLQ-EN24 Gastrointestinal Symptoms (10 points)

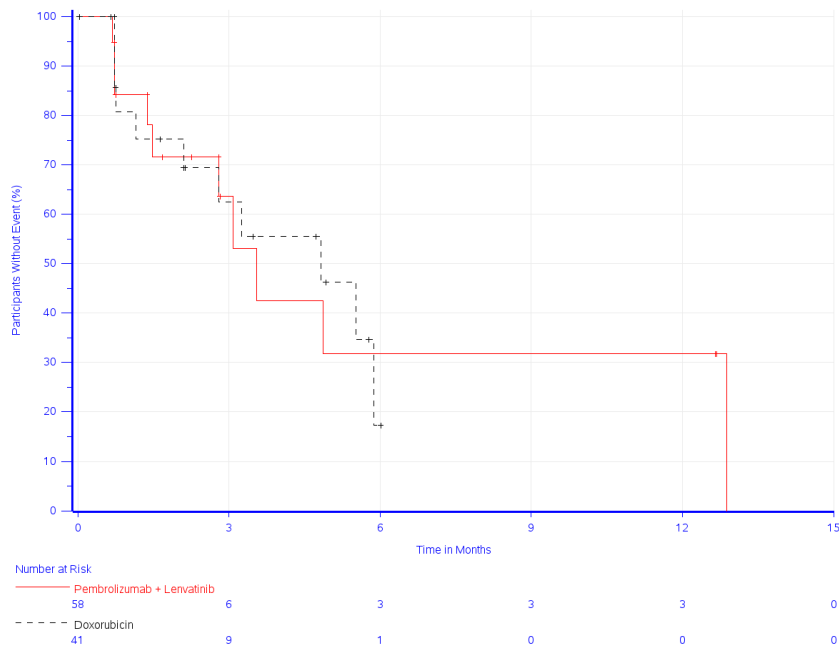
Abbildung 16: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala gastrointestinale Beschwerden des EORTC QLQ-EN24 der Studie KEYNOTE 775



Database Cutoff Date: 26OCT2020

First Deterioration for EORTC QLQ-EN24 Poor Body Image (10 points)

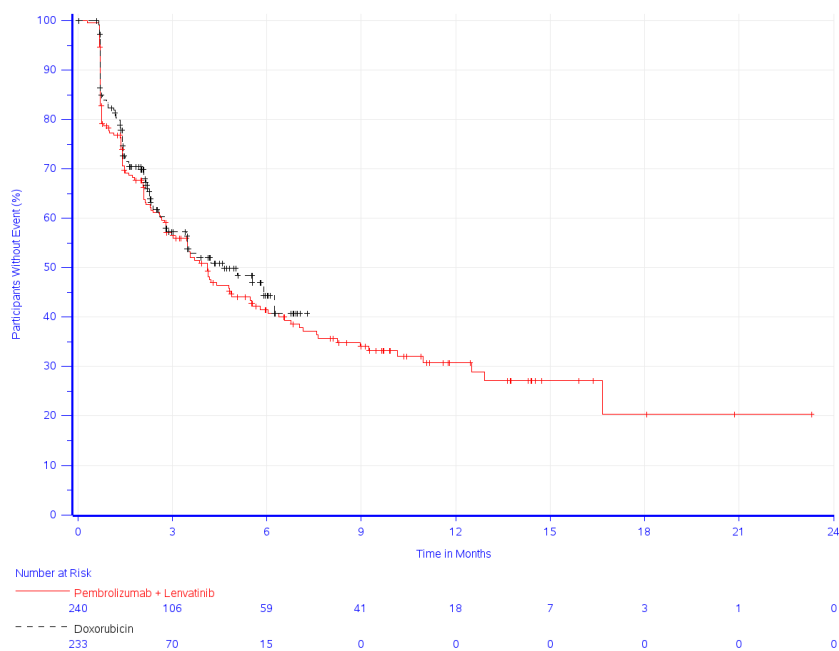
Abbildung 17: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala negatives Körperbild des EORTC QLQ-EN24 der Studie KEYNOTE 775



Database Cutoff Date: 26OCT2020

First Deterioration for EORTC QLQ-EN24 Sexual/Vaginal Problems (10 points)

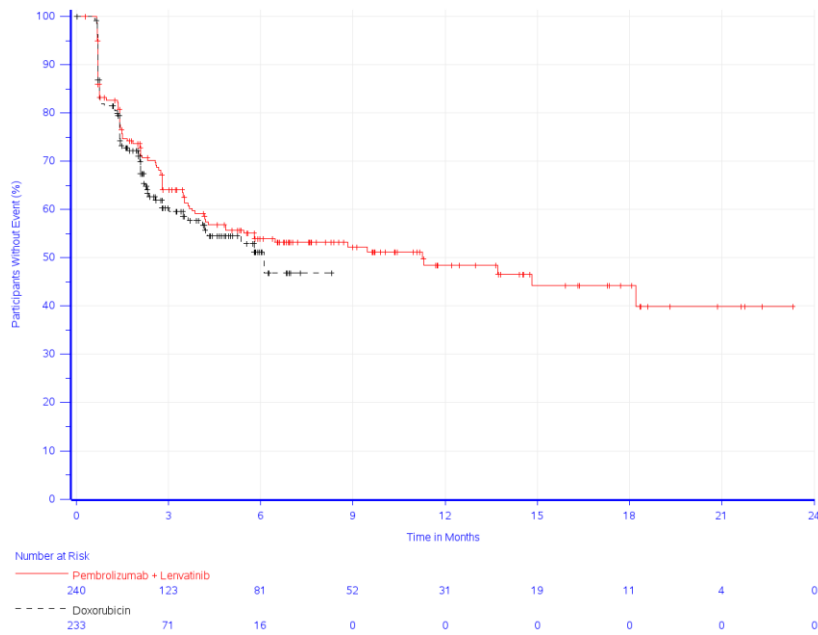
Abbildung 18: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala sexuelle Probleme des EORTC QLQ-EN24 der Studie KEYNOTE 775



Database Cutoff Date: 26OCT2020

First Deterioration for EORTC QLQ-EN24 Pain in Back and Pelvis (10 points)

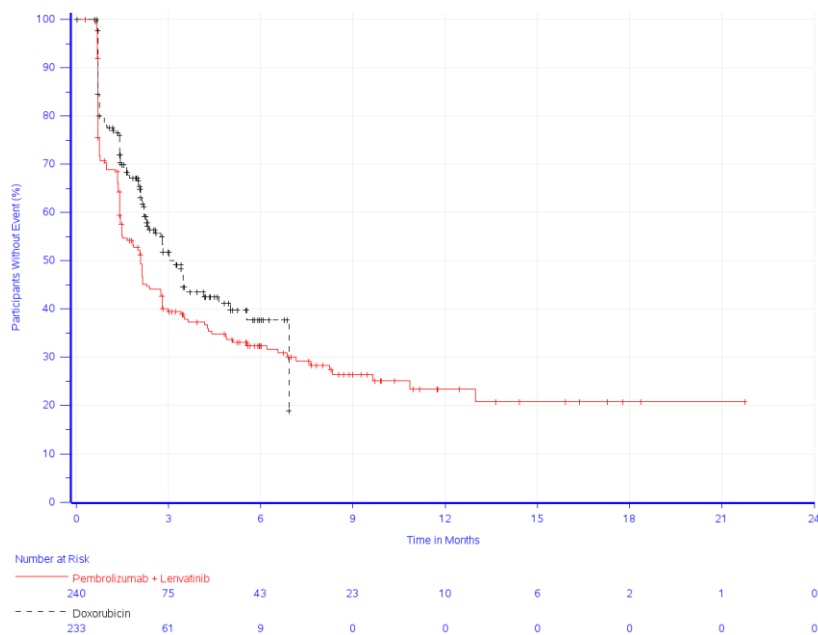
Abbildung 19: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Rücken- und Beckenschmerzen des EORTC QLQ-EN24 der Studie KEYNOTE 775



Database Cutoff Date: 26OCT2020

First Deterioration for EORTC QLQ-EN24 Tingling/Numbness (10 points)

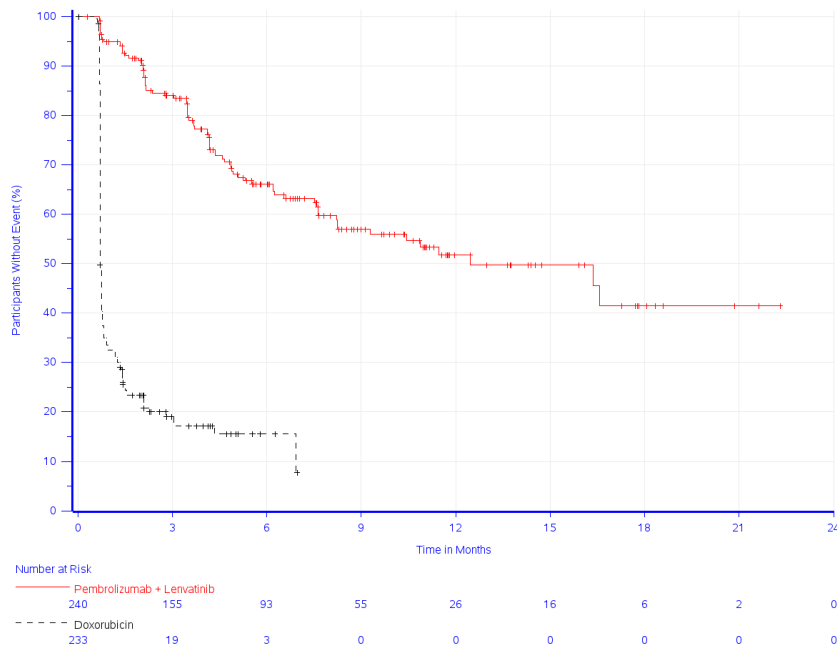
Abbildung 20: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Kribbel-/Taubheitsgefühl des EORTC QLQ-EN24 der Studie KEYNOTE 775



Database Cutoff Date: 26OCT2020

First Deterioration for EORTC QLQ-EN24 Muscular Pain (10 points)

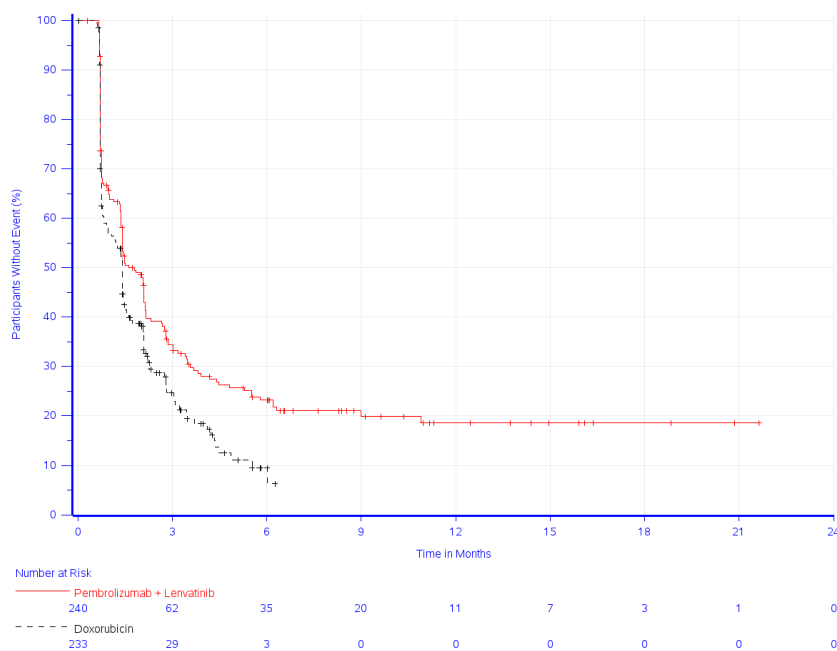
Abbildung 21: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala muskulärer Schmerz des EORTC QLQ-EN24 der Studie KEYNOTE 775



Database Cutoff Date: 26OCT2020

First Deterioration for EORTC QLQ-EN24 Hair Loss (10 points)

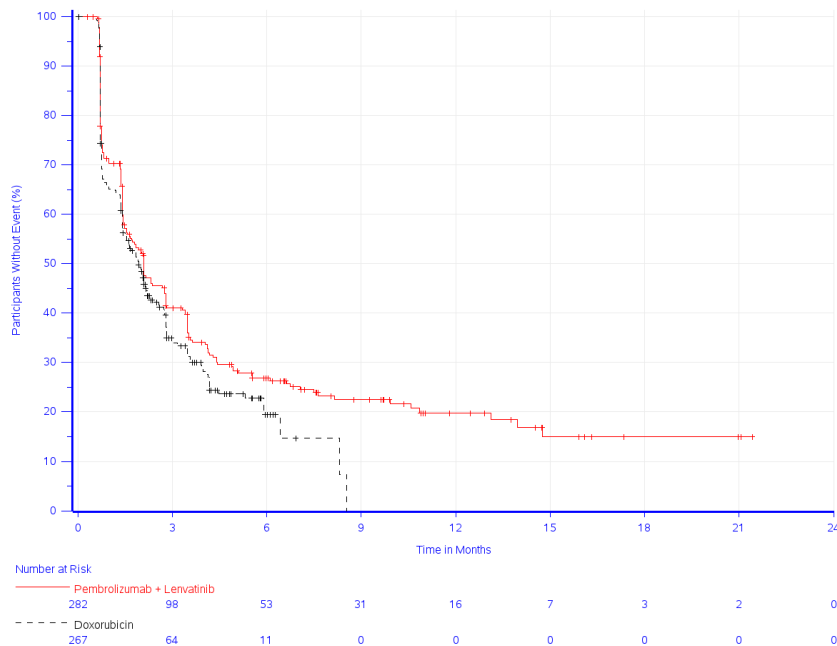
Abbildung 22: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-EN24 der Studie KEYNOTE 775



Database Cutoff Date: 26OCT2020

First Deterioration for EORTC QLQ-EN24 Taste Change (10 points)

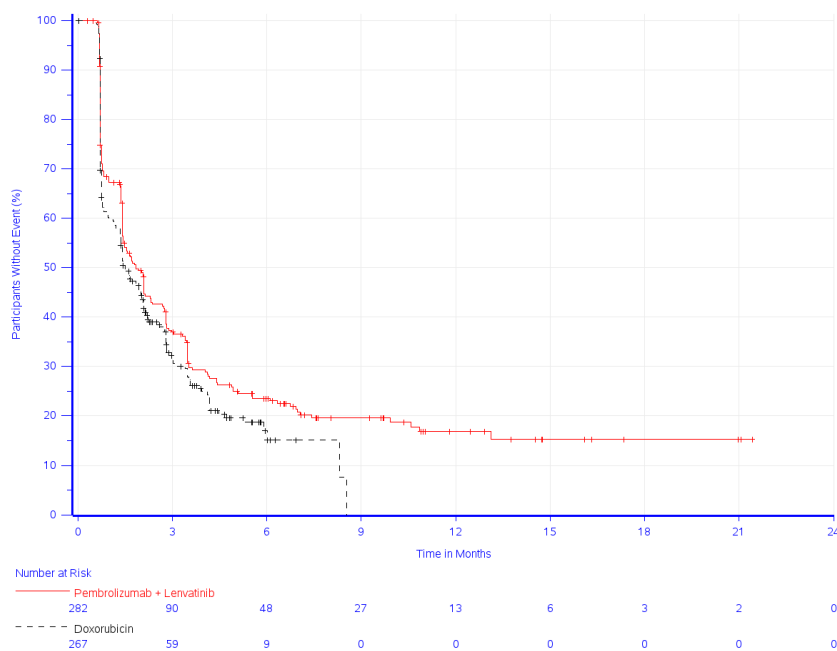
Abbildung 23: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Geschmacksveränderung des EORTC QLQ-EN24 der Studie KEYNOTE 775



Database Cutoff Date: 26OCT2020

First Deterioration for EQ-5D VAS (10 points)

Abbildung 24: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D VAS (10 Punkte) der Studie KEYNOTE 775



Database Cutoff Date: 26OCT2020

First Deterioration for EQ-5D VAS (7 points)

Abbildung 25: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D VAS (7 Punkte) der Studie KEYNOTE 775

Ergänzende Analyse

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24) und des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 775 ^a	N ^c	N ^d	Mittelwert zu Baseline (SD) ^e	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^f	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b	
					Mittelwert-differenz ^f [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^g [95 %-KI]
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen						
Erschöpfung						
Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	282	270	31,48 (23,21)	8,80 (1,03)	-4,99	-0,23
Doxorubicin ^b	267	255	35,73 (26,06)	13,79 (1,18)	[-7,92; -2,05]	[-0,37; -0,10]
Übelkeit und Erbrechen						
Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	282	270	9,57 (18,52)	4,15 (0,88)	-4,95	-0,26
Doxorubicin ^b	267	255	10,65 (20,35)	9,10 (1,02)	[-7,48; -2,43]	[-0,39; -0,13]
Schmerzen						
Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	282	270	30,56 (28,33)	5,10 (1,12)	0,33	-
Doxorubicin ^b	267	255	31,05 (29,77)	4,76 (1,28)	[-2,86; 3,53]	-
Dyspnoe						
Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	282	270	15,80 (23,29)	0,89 (0,96)	-6,83	-0,33
Doxorubicin ^b	267	255	17,12 (24,72)	7,72 (1,10)	[-9,59; -4,08]	[-0,46; -0,20 ^h]
Schlaflosigkeit						
Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	282	270	24,32 (27,51)	1,97 (1,16)	-4,10	-0,16
Doxorubicin ^b	267	255	28,10 (29,71)	6,07 (1,33)	[-7,43; -0,78]	[-0,30; -0,03]
Appetitverlust						
Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	282	270	19,88 (27,49)	12,60 (1,26)	0,48	-
Doxorubicin ^b	267	255	22,48 (31,16)	12,12 (1,49)	[-3,19; 4,15]	-
Verstopfung						
Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	282	270	21,73 (28,40)	-0,66 (1,16)	-6,79	-0,27
Doxorubicin ^b	267	255	23,92 (31,70)	6,13 (1,33)	[-10,10; -3,48]	[-0,40; -0,14]
Diarrhö						
Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	282	270	7,04 (16,88)	9,73 (0,88)	5,35	0,24
Doxorubicin ^b	267	255	7,32 (17,71)	4,38 (1,09)	[2,71; 7,98]	[0,12; 0,36]
EORTC QLQ-EN24 Symptomskalen						
Lymphödem						
Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	240	221	18,48 (26,48)	2,45 (1,21)	-5,74	-0,26
Doxorubicin ^b	233	214	16,43 (24,52)	8,19 (1,38)	[-9,15; -2,34]	[-0,41; -0,10]
Urologische Beschwerden						
Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	240	221	15,57 (18,83)	-0,44 (0,82)	-2,73	-0,18
Doxorubicin ^b	233	214	16,24 (19,83)	2,29 (0,91)	[-5,00; -0,46]	[-0,34; -0,03]
Gastrointestinale Beschwerden						
Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	240	221	13,76 (15,13)	2,72 (0,69)	-0,16	-
Doxorubicin ^b	233	214	15,36 (15,28)	2,88 (0,79)	[-2,11; 1,78]	-
Negatives Körperbild						
Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	240	221	23,60 (29,04)	-0,39 (1,48)	-12,64	-0,49

Studie: KEYNOTE 775 ^a	N ^c	N ^d	Mittelwert zu Baseline (SD) ^e	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^f	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b	
					Mittelwert-differenz ^f [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^g [95 %-KI]
Doxorubicin ^b	233	214	26,71 (31,05)	12,25 (1,63)	[-16,73; -8,56]	[-0,65; -0,33]
Sexuelle Probleme						
Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	58	19	32,75 (29,27)	-2,86 (5,72)	-7,18	-
Doxorubicin ^b	41	22	33,33 (30,86)	4,32 (4,63)	[-19,64; 5,28]	-
Rücken- und Beckenschmerzen						
Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	240	221	31,83 (30,94)	-1,37 (1,19)	-3,32	-
Doxorubicin ^b	233	214	34,74 (31,70)	1,95 (1,39)	[-6,72; 0,07]	-
Kribbel-/Taubheitsgefühl						
Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	240	221	34,09 (31,37)	-4,46 (1,32)	-4,14	-0,17
Doxorubicin ^b	233	214	28,04 (30,52)	-0,32 (1,49)	[-7,84; -0,44]	[-0,32; -0,02]
Muskulärer Schmerz						
Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	240	221	25,34 (27,55)	7,93 (1,36)	6,58	0,25
Doxorubicin ^b	233	214	22,74 (28,38)	1,35 (1,55)	[2,76; 10,39]	[0,10; 0,39]
Haarausfall						
Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	240	221	14,48 (31,33)	-4,80 (1,40)	-60,51	-2,27
Doxorubicin ^b	233	214	19,78 (36,80)	55,72 (1,62)	[-64,49; -56,54]	[-2,42; -2,12]
Geschmacksveränderung						
Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	240	221	11,01 (21,89)	13,63 (1,49)	-13,41	-0,48
Doxorubicin ^b	233	214	17,29 (27,73)	27,04 (1,72)	[-17,60; -9,22]	[-0,63; -0,33]
EQ-5D VAS						
EQ-5D VAS Score						
Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	282	273	72,80 (18,96)	-4,12 (0,85)	4,80	0,28
Doxorubicin ^b	267	261	72,81 (19,11)	-8,92 (0,92)	[2,45; 7,16]	[0,14; 0,42]
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020 b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde. c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population d: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen e: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patienten berechnet, für die Daten vorliegen. f: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und den Stratifizierungsfaktoren MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet. g: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges's g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt h: Obere Grenze des Konfidenzintervalls > -0.2 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler						

Bei der Auswertung des EORTC QLQ-C30 zeigt sich hinsichtlich der Änderung der Krankheitssymptomatik über den Beobachtungszeitraum insgesamt in den Symptomskalen Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit und Verstopfung ein statistisch

signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes. Das 95 %-KI der SMD schließt bei den genannten Symptomskalen den Wert -0,2 ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Für die Symptomskalen Dyspnoe zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie; das obere Konfidenzintervall trifft die Relevanzgrenze von -0,2, sodass anzunehmen ist, dass es sich um ein klinisch relevantes Ergebnis handelt (SMD = -0,33 [95 %-KI: -0,46; -0,20]). Für die Symptomskala Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Auch hier kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt, da das 95 %-KI den Wert 0,2 einschließt. Für alle übrigen Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet.

Bei Betrachtung des EORTC-QLQ-EN24 können für die Symptomskalen Lymphödem, urologische Beschwerden und Kribbel-/Taubheitsgefühl statistisch signifikante Vorteile für die Kombinationstherapie abgeleitet werden, deren klinische Irrelevanz bei Betrachtung des 95 %-KI der SMD jedoch nicht ausgeschlossen werden kann. Ein anderes Bild zeigt sich für die Symptomskalen negatives Körperbild (SMD = -0,49 [95 %-KI: -0,65; -0,33]), Haarausfall (SMD = -2,27 [95 %-KI: -2,42; -2,12]) und Geschmacksveränderung (SMD = -0,48 [95 %-KI: -0,63; -0,33]). Die beobachteten statistisch, signifikanten Effekte befinden sich in einem klinisch relevanten Bereich. Für die Symptomskala muskulärer Schmerz zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Das 95 %-KI der standardisierten SMD schließt allerdings den Wert 0,2 ein, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Für alle übrigen Symptomskalen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Bei der Auswertung der EQ-5D VAS zeigt sich hinsichtlich der Änderung des Gesundheitszustands über den Beobachtungszeitraum insgesamt zwar ein statistisch signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie, die klinische Irrelevanz bei Betrachtung des 95 %-KI der SMD kann nicht ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung und der Betrachtung über die Zeit zeigt sich ein homogenes Bild bezüglich der positiven Effekte von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. Die nachgewiesenen Vorteile bei den TTE-Analysen bezüglich der Symptomskalen Dyspnoe, negatives Körperbild, Haarverlust sowie Geschmacksveränderung konnten auch bei Betrachtung der genannten Symptomskalen über den Beobachtungszeitraum nachgewiesen und die klinische Relevanz dieser Effekte bestätigt werden. Für die beobachteten Unterschiede der TTE-Analysen in den Symptomskalen Diarrhö und muskulärer Schmerz zuungunsten der Kombinationstherapie konnte die klinische Relevanz dieser Effekte mittels MMRM dagegen nicht bestätigt werden.

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

Tabelle 4-33: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Baseline		
N ^d	270	256
Mittelwert (SD)	31,5 (23,2)	35,7 (26,0)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 44,4)	33,3 (22,2; 55,6)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^d	258	244
Mittelwert (SD)	40,4 (23,4)	43,1 (25,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 55,6)	33,3 (22,2; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^d	242	226
Mittelwert (SD)	39,9 (23,6)	46,9 (27,0)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 55,6)	44,4 (33,3; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^d	241	205
Mittelwert (SD)	39,1 (23,7)	46,0 (26,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 55,6)	33,3 (33,3; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^d	222	157
Mittelwert (SD)	37,9 (22,6)	42,9 (25,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 44,4)	44,4 (22,2; 55,6)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 15		
N ^d	209	131
Mittelwert (SD)	36,1 (22,4)	41,9 (25,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 44,4)	33,3 (22,2; 55,6)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^d	204	106
Mittelwert (SD)	37,3 (24,0)	42,7 (24,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 55,6)	33,3 (22,2; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 21		
N ^d	189	85
Mittelwert (SD)	34,5 (23,4)	40,9 (24,0)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 44,4)	33,3 (22,2; 55,6)

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^d	170	47
Mittelwert (SD)	35,4 (22,6)	47,0 (30,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 44,4)	44,4 (33,3; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 27		
N ^d	164	34
Mittelwert (SD)	33,6 (22,5)	36,6 (26,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 38,9)	33,3 (22,2; 55,6)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^d	157	8
Mittelwert (SD)	34,0 (21,3)	29,2 (24,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 44,4)	27,8 (11,1; 38,9)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 77,8
Woche 33		
N ^d	138	2
Mittelwert (SD)	31,4 (19,8)	38,9 (7,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 33,3)	38,9 (33,3; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 44,4
Woche 36		
N ^d	134	2
Mittelwert (SD)	32,0 (20,6)	61,1 (7,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 33,3)	61,1 (55,6; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	55,6; 66,7
Woche 39		
N ^d	124	0
Mittelwert (SD)	31,5 (20,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 38,9)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 42		
N ^d	115	0
Mittelwert (SD)	30,2 (22,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 45		
N ^d	99	0
Mittelwert (SD)	28,7 (21,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 88,9	-; -
Woche 48		
N ^d	89	0
Mittelwert (SD)	29,6 (23,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	- (-; -)

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 51		
N ^d	77	0
Mittelwert (SD)	27,7 (22,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 54		
N ^d	71	0
Mittelwert (SD)	25,7 (21,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 77,8	-; -
Woche 57		
N ^d	66	0
Mittelwert (SD)	28,5 (21,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 60		
N ^d	59	0
Mittelwert (SD)	30,3 (23,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 63		
N ^d	50	0
Mittelwert (SD)	28,4 (21,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	27,8 (11,1; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 66		
N ^d	41	0
Mittelwert (SD)	28,2 (23,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 69		
N ^d	42	0
Mittelwert (SD)	28,8 (24,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 72		
N ^d	40	0
Mittelwert (SD)	28,1 (24,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 75		
N ^d	36	0
Mittelwert (SD)	32,7 (25,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 44,4)	- (-; -)

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 78		
N ^d	37	0
Mittelwert (SD)	26,7 (26,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 44,4)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 81		
N ^d	32	0
Mittelwert (SD)	27,1 (21,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	27,8 (11,1; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 84		
N ^d	23	0
Mittelwert (SD)	35,7 (27,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 87		
N ^d	18	0
Mittelwert (SD)	30,2 (29,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	27,8 (11,1; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 90		
N ^d	19	0
Mittelwert (SD)	32,7 (30,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 44,4)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 93		
N ^d	17	0
Mittelwert (SD)	33,3 (30,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 96		
N ^d	11	0
Mittelwert (SD)	31,3 (27,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 44,4)	- (-; -)
Min, Max	11,1; 100,0	-; -
Woche 99		
N ^d	9	0
Mittelwert (SD)	21,0 (15,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 102		
N ^d	8	0
Mittelwert (SD)	23,6 (17,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (5,6; 33,3)	- (-; -)

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Min, Max	0,0; 44,4	-; -
Woche 105		
N ^d	6	0
Mittelwert (SD)	29,6 (9,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	11,1; 33,3	-; -
Woche 108		
N ^d	5	0
Mittelwert (SD)	31,1 (12,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	11,1; 44,4	-; -
Woche 111		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	22,2 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	22,2 (22,2; 22,2)	- (-; -)
Min, Max	22,2; 22,2	-; -
Woche 114		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 33,3	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020 b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde. c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

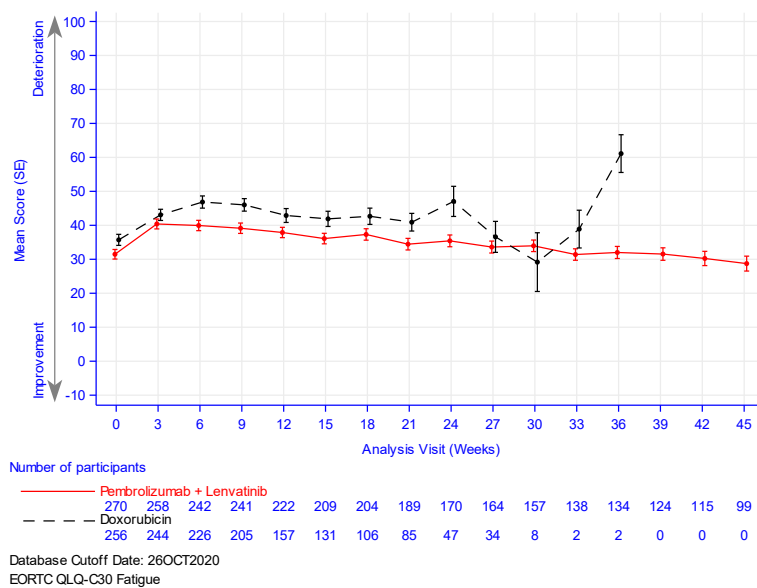


Abbildung 26: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-33 und Abbildung 26 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patientinnen, die die Kombinationstherapie erhielten und den Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhielten, leicht unterscheiden. Unter Pembrolizumab + Lenvatinib verschlechtern sich die Werte zu Beginn leicht, gehen aber im Zeitverlauf wieder auf das Ausgangsniveau zurück. Dagegen bleibt die unter der Kontrolltherapie zu Beginn aufgetretene Verschlechterung der Werte auf konstantem Niveau. Der sinkende Stichprobenumfang zum Ende der Beobachtungszeit führt zu einer wachsenden Unsicherheit der Schätzung; ab Woche 39 ist unter der Kontrolltherapie keine Patientin unter Beobachtung verblieben.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 4-34: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Baseline		
N ^d	270	256
Mittelwert (SD)	9,6 (18,5)	10,6 (20,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^d	258	244
Mittelwert (SD)	11,1 (17,0)	19,0 (23,5)

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
	N ^c = 282	N ^c = 267
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 83,3	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^d	242	226
Mittelwert (SD)	13,8 (19,9)	19,3 (23,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^d	241	205
Mittelwert (SD)	11,8 (18,1)	19,0 (23,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^d	222	157
Mittelwert (SD)	14,6 (20,1)	16,7 (22,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 15		
N ^d	209	131
Mittelwert (SD)	14,0 (20,1)	16,3 (24,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^d	204	106
Mittelwert (SD)	13,0 (20,4)	16,7 (22,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	16,7 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 21		
N ^d	189	85
Mittelwert (SD)	12,9 (21,9)	15,7 (23,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^d	170	47
Mittelwert (SD)	10,7 (17,3)	19,1 (24,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 83,3	0,0; 100,0
Woche 27		
N ^d	164	34
Mittelwert (SD)	9,0 (15,5)	9,3 (13,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 50,0
Woche 30		
N ^d	157	8

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
	N ^c = 282	N ^c = 267
Mittelwert (SD)	11,7 (18,9)	8,3 (12,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 33		
N ^d	138	2
Mittelwert (SD)	12,8 (20,1)	0,0 (0,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 0,0
Woche 36		
N ^d	134	2
Mittelwert (SD)	12,1 (17,0)	41,7 (11,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	41,7 (33,3; 50,0)
Min, Max	0,0; 83,3	33,3; 50,0
Woche 39		
N ^d	124	0
Mittelwert (SD)	10,5 (16,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 42		
N ^d	115	0
Mittelwert (SD)	9,7 (16,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 83,3	-; -
Woche 45		
N ^d	99	0
Mittelwert (SD)	7,9 (12,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 50,0	-; -
Woche 48		
N ^d	89	0
Mittelwert (SD)	9,6 (17,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 51		
N ^d	77	0
Mittelwert (SD)	7,4 (14,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 54		
N ^d	71	0
Mittelwert (SD)	5,2 (9,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 57		

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
	N ^c = 282	N ^c = 267
N ^d	66	0
Mittelwert (SD)	6,6 (10,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 50,0	-; -
Woche 60		
N ^d	59	0
Mittelwert (SD)	7,3 (14,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 83,3	-; -
Woche 63		
N ^d	50	0
Mittelwert (SD)	6,3 (9,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 66		
N ^d	41	0
Mittelwert (SD)	6,5 (10,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 69		
N ^d	42	0
Mittelwert (SD)	3,6 (7,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 72		
N ^d	40	0
Mittelwert (SD)	5,4 (10,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 8,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 50,0	-; -
Woche 75		
N ^d	36	0
Mittelwert (SD)	6,9 (12,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 50,0	-; -
Woche 78		
N ^d	37	0
Mittelwert (SD)	5,9 (11,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 81		
N ^d	32	0
Mittelwert (SD)	3,6 (9,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
	N ^c = 282	N ^c = 267
Woche 84		
N ^d	23	0
Mittelwert (SD)	6,5 (13,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 50,0	-; -
Woche 87		
N ^d	18	0
Mittelwert (SD)	5,6 (9,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 90		
N ^d	19	0
Mittelwert (SD)	7,0 (12,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 50,0	-; -
Woche 93		
N ^d	17	0
Mittelwert (SD)	6,9 (8,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 16,7	-; -
Woche 96		
N ^d	11	0
Mittelwert (SD)	7,6 (11,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 99		
N ^d	9	0
Mittelwert (SD)	5,6 (8,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 16,7	-; -
Woche 102		
N ^d	8	0
Mittelwert (SD)	6,3 (12,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 8,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 105		
N ^d	6	0
Mittelwert (SD)	5,6 (8,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 16,7	-; -
Woche 108		
N ^d	5	0
Mittelwert (SD)	13,3 (13,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 16,7)	- (-; -)

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
	N ^c = 282	N ^c = 267
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 111		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 0,0	-; -
Woche 114		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 0,0	-; -

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020

b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

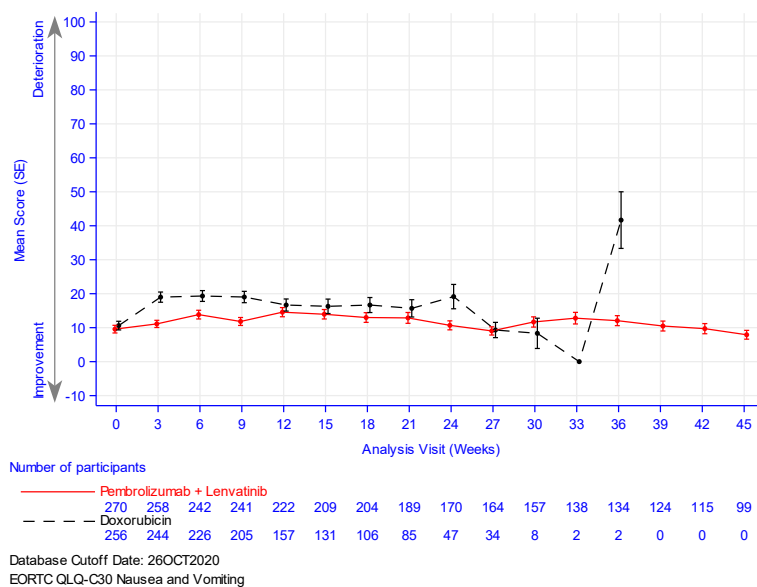


Abbildung 27: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-34 und Abbildung 27 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patientinnen, die die Kombinationstherapie erhielten und den Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhielten, leicht unterscheiden. Wohingegen die Werte im Interventionsarm nahezu

konstant beim Ausgangswert verbleiben, verschlechtern sich die Werte im Kontrollarm und bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem gleichbleibenden Niveau. Der sinkende Stichprobenumfang zum Ende der Beobachtungszeit führt zu einer wachsenden Unsicherheit der Schätzung; ab Woche 39 ist unter der Kontrolltherapie keine Patientin unter Beobachtung verblieben.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4-35: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Baseline		
N ^d	270	256
Mittelwert (SD)	30,6 (28,3)	31,0 (29,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 50,0)	25,0 (0,0; 50,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^d	258	244
Mittelwert (SD)	33,6 (25,6)	31,1 (27,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (16,7; 50,0)	33,3 (16,7; 50,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^d	242	226
Mittelwert (SD)	33,8 (26,8)	31,8 (28,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (16,7; 50,0)	33,3 (0,0; 50,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^d	241	205
Mittelwert (SD)	33,1 (27,1)	33,3 (31,0)
Median (Q1; Q3)	33,3 (16,7; 50,0)	33,3 (0,0; 50,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^d	222	157
Mittelwert (SD)	32,8 (26,5)	29,9 (26,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (16,7; 50,0)	33,3 (0,0; 50,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 15		
N ^d	209	131
Mittelwert (SD)	30,7 (25,4)	29,9 (27,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (16,7; 33,3)	33,3 (0,0; 50,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^d	204	106
Mittelwert (SD)	30,5 (26,6)	30,7 (28,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 50,0)	33,3 (0,0; 50,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Woche 21		
N ^d	189	85
Mittelwert (SD)	29,5 (25,0)	29,4 (26,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (16,7; 50,0)	16,7 (16,7; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^d	170	47
Mittelwert (SD)	30,8 (26,0)	34,8 (31,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (16,7; 50,0)	33,3 (16,7; 50,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 27		
N ^d	164	34
Mittelwert (SD)	26,6 (23,8)	27,5 (22,8)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 50,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 83,3
Woche 30		
N ^d	157	8
Mittelwert (SD)	32,1 (25,7)	25,0 (19,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (16,7; 50,0)	25,0 (8,3; 41,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 50,0
Woche 33		
N ^d	138	2
Mittelwert (SD)	27,2 (22,4)	58,3 (11,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	58,3 (50,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	50,0; 66,7
Woche 36		
N ^d	134	2
Mittelwert (SD)	28,4 (25,6)	66,7 (0,0)
Median (Q1; Q3)	25,0 (0,0; 33,3)	66,7 (66,7; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	66,7; 66,7
Woche 39		
N ^d	124	0
Mittelwert (SD)	27,6 (25,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 41,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 42		
N ^d	115	0
Mittelwert (SD)	26,7 (24,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 45		
N ^d	99	0
Mittelwert (SD)	26,3 (24,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Woche 48		
N ^d	89	0
Mittelwert (SD)	26,4 (23,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 51		
N ^d	77	0
Mittelwert (SD)	28,4 (25,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 54		
N ^d	71	0
Mittelwert (SD)	26,3 (22,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 83,3	-; -
Woche 57		
N ^d	66	0
Mittelwert (SD)	25,0 (22,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 60		
N ^d	59	0
Mittelwert (SD)	29,4 (25,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 63		
N ^d	50	0
Mittelwert (SD)	26,3 (24,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (16,7; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 66		
N ^d	41	0
Mittelwert (SD)	27,2 (24,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 50,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 69		
N ^d	42	0
Mittelwert (SD)	25,8 (25,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 72		
N ^d	40	0
Mittelwert (SD)	26,3 (24,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (8,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Woche 75		
N ^d	36	0
Mittelwert (SD)	29,6 (24,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (16,7; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 78		
N ^d	37	0
Mittelwert (SD)	26,6 (20,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (16,7; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 81		
N ^d	32	0
Mittelwert (SD)	25,5 (22,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	25,0 (16,7; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 84		
N ^d	23	0
Mittelwert (SD)	28,3 (30,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 87		
N ^d	18	0
Mittelwert (SD)	19,4 (26,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 90		
N ^d	19	0
Mittelwert (SD)	25,4 (32,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 93		
N ^d	17	0
Mittelwert (SD)	33,3 (34,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 96		
N ^d	11	0
Mittelwert (SD)	33,3 (27,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (16,7; 50,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 99		
N ^d	9	0
Mittelwert (SD)	18,5 (13,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (16,7; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Woche 102		
N ^d	8	0
Mittelwert (SD)	22,9 (17,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	25,0 (8,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 50,0	-; -
Woche 105		
N ^d	6	0
Mittelwert (SD)	16,7 (14,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 108		
N ^d	5	0
Mittelwert (SD)	16,7 (16,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 111		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	16,7 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (16,7; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	16,7; 16,7	-; -
Woche 114		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	16,7 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (16,7; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	16,7; 16,7	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020 b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde. c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

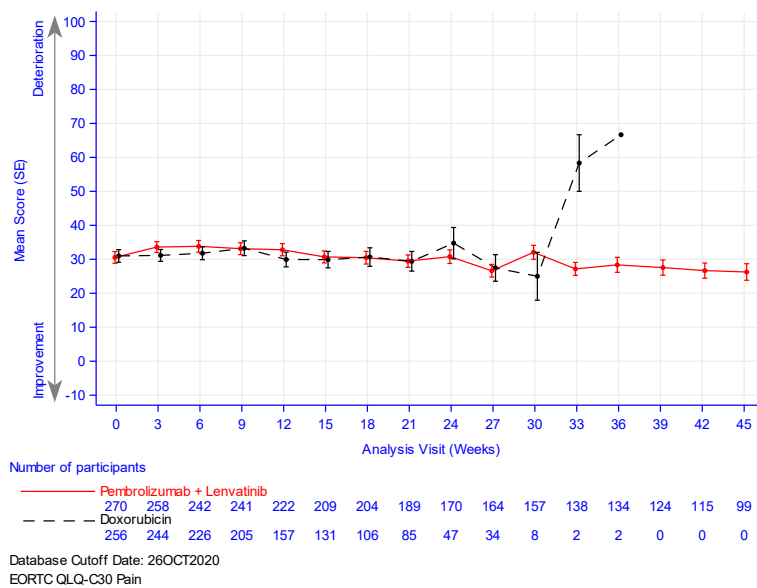


Abbildung 28: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-35 und Abbildung 28 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patientinnen, die die Kombinationstherapie erhielten und den Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhielten, nicht unterscheiden und nahezu konstant beim Ausgangswert bleiben. Der sinkende Stichprobenumfang zum Ende der Beobachtungszeit führt zu einer wachsenden Unsicherheit der Schätzung; ab Woche 39 ist unter der Kontrolltherapie keine Patientin unter Beobachtung verblieben.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Dyspnö

Tabelle 4-36: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnö des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Baseline		
N ^d	270	256
Mittelwert (SD)	15,8 (23,3)	17,2 (24,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^d	258	244
Mittelwert (SD)	15,2 (21,8)	19,5 (24,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^d	242	226

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Mittelwert (SD)	15,3 (24,1)	21,5 (25,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^d	241	205
Mittelwert (SD)	14,9 (23,3)	22,0 (25,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^d	222	157
Mittelwert (SD)	13,2 (20,7)	20,8 (25,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 15		
N ^d	209	131
Mittelwert (SD)	13,1 (19,6)	21,6 (24,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^d	204	106
Mittelwert (SD)	13,1 (20,2)	21,4 (24,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 21		
N ^d	189	85
Mittelwert (SD)	13,6 (20,6)	18,4 (22,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 24		
N ^d	170	47
Mittelwert (SD)	13,3 (19,3)	21,3 (26,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 27		
N ^d	164	34
Mittelwert (SD)	12,8 (21,3)	24,5 (31,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^d	157	8
Mittelwert (SD)	13,0 (22,2)	16,7 (17,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 33		
N ^d	138	2

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Mittelwert (SD)	12,1 (18,9)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
Woche 36		
N ^d	134	2
Mittelwert (SD)	12,9 (19,6)	33,3 (47,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 39		
N ^d	124	0
Mittelwert (SD)	12,6 (22,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 42		
N ^d	115	0
Mittelwert (SD)	12,2 (23,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 45		
N ^d	99	0
Mittelwert (SD)	10,8 (16,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 48		
N ^d	89	0
Mittelwert (SD)	12,0 (22,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 51		
N ^d	77	0
Mittelwert (SD)	10,4 (18,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 54		
N ^d	71	0
Mittelwert (SD)	13,6 (20,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 57		
N ^d	66	0
Mittelwert (SD)	11,6 (21,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 60		
N ^d	59	0

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Mittelwert (SD)	12,4 (17,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 63		
N ^d	50	0
Mittelwert (SD)	10,0 (18,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 66		
N ^d	41	0
Mittelwert (SD)	10,6 (20,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 69		
N ^d	42	0
Mittelwert (SD)	11,9 (21,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 72		
N ^d	40	0
Mittelwert (SD)	9,2 (21,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 75		
N ^d	36	0
Mittelwert (SD)	9,3 (20,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 78		
N ^d	37	0
Mittelwert (SD)	10,8 (20,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 81		
N ^d	32	0
Mittelwert (SD)	10,4 (17,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 84		
N ^d	23	0
Mittelwert (SD)	11,6 (23,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 87		
N ^d	18	0

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Mittelwert (SD)	9,3 (15,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 90		
N ^d	19	0
Mittelwert (SD)	5,3 (12,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 93		
N ^d	17	0
Mittelwert (SD)	7,8 (18,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 96		
N ^d	11	0
Mittelwert (SD)	6,1 (13,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 99		
N ^d	9	0
Mittelwert (SD)	7,4 (14,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 102		
N ^d	8	0
Mittelwert (SD)	8,3 (15,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 105		
N ^d	6	0
Mittelwert (SD)	5,6 (13,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 108		
N ^d	5	0
Mittelwert (SD)	13,3 (18,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 111		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 0,0	-; -
Woche 114		
N ^d	1	0

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 0,0	-; -

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020

b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

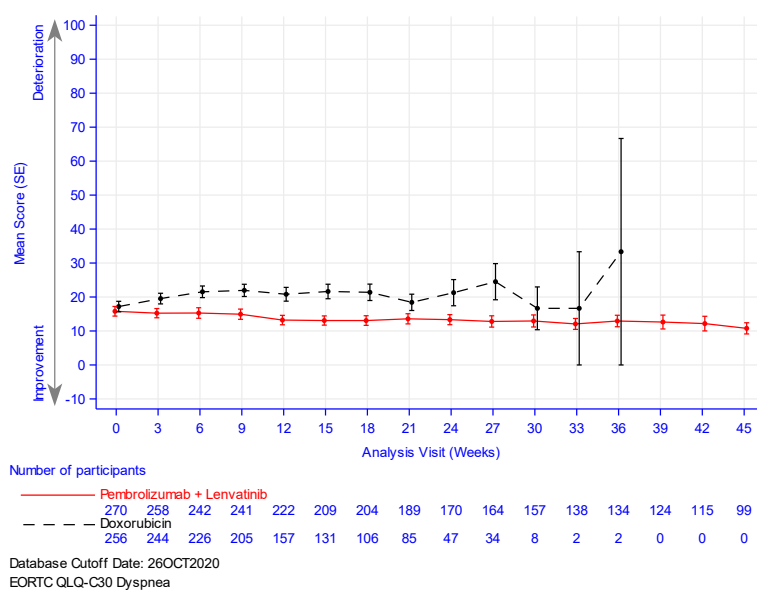


Abbildung 29: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-36 und Abbildung 29 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Dyspnö des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patientinnen, die die Kombinationstherapie erhielten und den Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhielten, unterscheiden. Wohingegen die Werte im Interventionsarm sich über den Zeitverlauf leicht verbessern, verschlechtern sich die Werte im Kontrollarm und bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem gleichbleibenden Niveau. Der sinkende Stichprobenumfang zum Ende der Beobachtungszeit führt zu einer wachsenden Unsicherheit der Schätzung; ab Woche 39 ist unter der Kontrolltherapie keine Patientin unter Beobachtung verblieben.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Tabelle 4-37: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Baseline		
N ^d	270	256
Mittelwert (SD)	24,3 (27,5)	28,0 (29,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^d	258	244
Mittelwert (SD)	23,9 (27,5)	29,4 (28,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^d	242	226
Mittelwert (SD)	23,4 (26,0)	30,5 (30,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^d	241	205
Mittelwert (SD)	23,9 (25,5)	31,5 (31,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^d	222	157
Mittelwert (SD)	24,8 (26,8)	27,0 (27,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 15		
N ^d	209	131
Mittelwert (SD)	23,3 (25,7)	24,9 (27,5)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^d	204	106
Mittelwert (SD)	24,0 (27,0)	30,2 (31,0)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 21		
N ^d	189	85
Mittelwert (SD)	22,4 (26,1)	26,3 (27,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	170	47
Mittelwert (SD)	22,2 (25,9)	28,4 (29,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 27		
N ^d	164	34
Mittelwert (SD)	23,0 (24,7)	26,5 (28,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^d	157	8
Mittelwert (SD)	22,9 (25,3)	29,2 (27,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 50,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 33		
N ^d	138	2
Mittelwert (SD)	22,7 (23,1)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 36		
N ^d	134	2
Mittelwert (SD)	24,6 (26,8)	33,3 (47,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 39		
N ^d	124	0
Mittelwert (SD)	26,6 (29,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 42		
N ^d	115	0
Mittelwert (SD)	24,6 (26,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 45		
N ^d	99	0
Mittelwert (SD)	19,9 (22,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 48		
N ^d	89	0
Mittelwert (SD)	21,7 (24,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 51		

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	77	0
Mittelwert (SD)	22,5 (26,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 54		
N ^d	71	0
Mittelwert (SD)	19,2 (25,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 57		
N ^d	66	0
Mittelwert (SD)	21,7 (27,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 60		
N ^d	59	0
Mittelwert (SD)	23,2 (27,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 63		
N ^d	50	0
Mittelwert (SD)	20,7 (23,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 66		
N ^d	41	0
Mittelwert (SD)	22,0 (26,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 69		
N ^d	42	0
Mittelwert (SD)	23,0 (27,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 72		
N ^d	40	0
Mittelwert (SD)	24,2 (23,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 75		
N ^d	36	0
Mittelwert (SD)	22,2 (28,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 78		

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	37	0
Mittelwert (SD)	23,4 (25,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 81		
N ^d	32	0
Mittelwert (SD)	28,1 (26,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 84		
N ^d	23	0
Mittelwert (SD)	24,6 (36,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 87		
N ^d	18	0
Mittelwert (SD)	20,4 (30,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 90		
N ^d	19	0
Mittelwert (SD)	31,6 (36,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 93		
N ^d	17	0
Mittelwert (SD)	27,5 (29,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 96		
N ^d	11	0
Mittelwert (SD)	33,3 (21,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 99		
N ^d	9	0
Mittelwert (SD)	22,2 (16,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 102		
N ^d	8	0
Mittelwert (SD)	12,5 (17,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 105		

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	6	0
Mittelwert (SD)	16,7 (18,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 108		
N ^d	5	0
Mittelwert (SD)	20,0 (18,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 111		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 0,0	-; -
Woche 114		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 0,0	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020		
b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.		
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population		
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

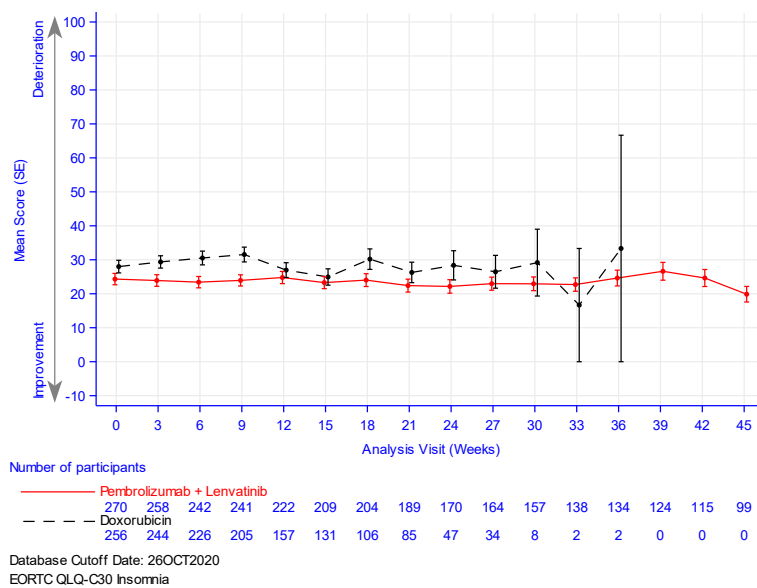


Abbildung 30: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-37 und Abbildung 30 ist ersichtlich, dass sich der Verlauf der Werte der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patientinnen, die die Kombinationstherapie erhielten und den Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhielten, kaum unterscheiden und auf einem vergleichbaren Niveau zum Ausgangswert bleiben. Der sinkende Stichprobenumfang zum Ende der Beobachtungszeit führt zu einer wachsenden Unsicherheit der Schätzung; ab Woche 39 ist unter der Kontrolltherapie keine Patientin unter Beobachtung verblieben.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust

Tabelle 4-38: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Baseline		
N ^d	270	256
Mittelwert (SD)	19,9 (27,5)	22,4 (31,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^d	258	244
Mittelwert (SD)	31,0 (28,6)	30,2 (32,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	242	226
Mittelwert (SD)	31,8 (29,8)	29,5 (31,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^d	241	205
Mittelwert (SD)	31,8 (29,4)	30,6 (33,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^d	222	157
Mittelwert (SD)	31,1 (29,2)	28,7 (28,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 15		
N ^d	209	131
Mittelwert (SD)	33,0 (31,9)	25,7 (31,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^d	204	106
Mittelwert (SD)	30,6 (31,9)	27,7 (32,0)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 21		
N ^d	189	85
Mittelwert (SD)	27,9 (29,2)	24,7 (29,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^d	170	47
Mittelwert (SD)	28,2 (30,6)	25,5 (32,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 27		
N ^d	164	34
Mittelwert (SD)	22,8 (29,3)	22,5 (31,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^d	157	8
Mittelwert (SD)	26,8 (28,1)	4,2 (11,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 33		

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	138	2
Mittelwert (SD)	23,2 (26,6)	33,3 (47,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 36		
N ^d	134	2
Mittelwert (SD)	21,4 (28,1)	100,0 (0,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	100,0; 100,0
Woche 39		
N ^d	124	0
Mittelwert (SD)	21,5 (25,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 42		
N ^d	115	0
Mittelwert (SD)	22,9 (25,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 45		
N ^d	99	0
Mittelwert (SD)	20,2 (24,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 48		
N ^d	89	0
Mittelwert (SD)	21,3 (26,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 51		
N ^d	77	0
Mittelwert (SD)	18,2 (23,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 54		
N ^d	71	0
Mittelwert (SD)	16,9 (23,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 57		
N ^d	66	0
Mittelwert (SD)	18,2 (24,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 60		

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	59	0
Mittelwert (SD)	19,8 (24,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 63		
N ^d	50	0
Mittelwert (SD)	13,3 (22,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 66		
N ^d	41	0
Mittelwert (SD)	13,8 (22,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 69		
N ^d	42	0
Mittelwert (SD)	15,1 (24,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 72		
N ^d	40	0
Mittelwert (SD)	14,2 (21,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 75		
N ^d	36	0
Mittelwert (SD)	19,4 (26,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 78		
N ^d	37	0
Mittelwert (SD)	16,2 (23,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 81		
N ^d	32	0
Mittelwert (SD)	15,6 (25,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 84		
N ^d	23	0
Mittelwert (SD)	10,1 (15,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 87		

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	18	0
Mittelwert (SD)	16,7 (23,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 90		
N ^d	19	0
Mittelwert (SD)	12,3 (19,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 93		
N ^d	17	0
Mittelwert (SD)	17,6 (20,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 96		
N ^d	11	0
Mittelwert (SD)	18,2 (22,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 99		
N ^d	9	0
Mittelwert (SD)	18,5 (24,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 102		
N ^d	8	0
Mittelwert (SD)	16,7 (17,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 105		
N ^d	6	0
Mittelwert (SD)	27,8 (13,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 108		
N ^d	5	0
Mittelwert (SD)	26,7 (14,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 111		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 0,0	-; -
Woche 114		

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 33,3	-; -

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020

b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

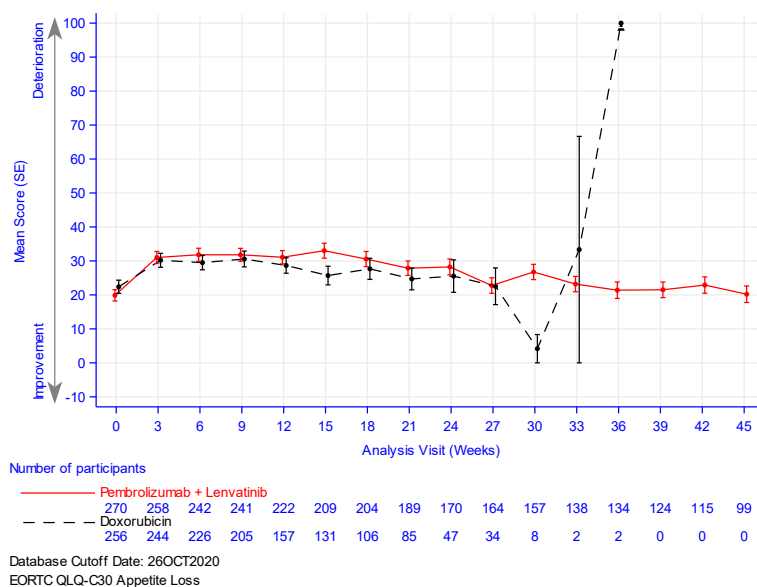


Abbildung 31: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-38 und Abbildung 31 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patientinnen, die die Kombinationstherapie erhielten und den Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhielten, nicht unterscheiden. Die Werte verschlechtern sich leicht zu Beginn der Behandlung, bleiben auf einem vergleichbaren Niveau und verbessern sich ab Woche 18 hin zum Ausgangswert. Der sinkende Stichprobenumfang zum Ende der Beobachtungszeit führt zu einer wachsenden Unsicherheit der Schätzung; ab Woche 39 ist unter der Kontrolltherapie keine Patientin unter Beobachtung verblieben.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

Tabelle 4-39: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Baseline		
N ^d	270	256
Mittelwert (SD)	21,7 (28,4)	23,8 (31,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^d	258	244
Mittelwert (SD)	22,2 (27,2)	26,0 (30,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^d	242	226
Mittelwert (SD)	21,8 (28,7)	28,2 (30,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^d	241	205
Mittelwert (SD)	19,5 (27,4)	28,1 (30,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^d	222	157
Mittelwert (SD)	19,4 (25,6)	26,5 (27,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 15		
N ^d	209	131
Mittelwert (SD)	15,9 (22,7)	24,7 (27,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^d	204	106
Mittelwert (SD)	15,8 (25,9)	26,4 (29,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 21		
N ^d	189	85
Mittelwert (SD)	16,6 (24,2)	28,6 (31,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	170	47
Mittelwert (SD)	14,3 (22,6)	29,8 (29,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 27		
N ^d	164	34
Mittelwert (SD)	14,4 (22,5)	19,6 (23,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 30		
N ^d	157	8
Mittelwert (SD)	14,9 (22,5)	25,0 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 33		
N ^d	138	2
Mittelwert (SD)	16,4 (23,9)	0,0 (0,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 0,0
Woche 36		
N ^d	134	2
Mittelwert (SD)	12,2 (19,8)	50,0 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	50,0 (33,3; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 66,7
Woche 39		
N ^d	124	0
Mittelwert (SD)	13,2 (22,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 42		
N ^d	115	0
Mittelwert (SD)	13,0 (21,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 45		
N ^d	99	0
Mittelwert (SD)	11,4 (20,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 48		
N ^d	89	0
Mittelwert (SD)	12,0 (20,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 51		

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	77	0
Mittelwert (SD)	10,8 (19,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 54		
N ^d	71	0
Mittelwert (SD)	10,8 (16,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 57		
N ^d	66	0
Mittelwert (SD)	10,1 (20,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 60		
N ^d	59	0
Mittelwert (SD)	9,6 (22,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 63		
N ^d	50	0
Mittelwert (SD)	10,7 (23,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 66		
N ^d	41	0
Mittelwert (SD)	11,4 (23,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 69		
N ^d	42	0
Mittelwert (SD)	12,7 (25,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 72		
N ^d	40	0
Mittelwert (SD)	11,7 (23,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 75		
N ^d	36	0
Mittelwert (SD)	12,0 (22,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 78		

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	37	0
Mittelwert (SD)	12,6 (25,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 81		
N ^d	32	0
Mittelwert (SD)	6,3 (13,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 84		
N ^d	23	0
Mittelwert (SD)	8,7 (23,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 87		
N ^d	18	0
Mittelwert (SD)	7,4 (24,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 90		
N ^d	19	0
Mittelwert (SD)	3,5 (10,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 93		
N ^d	17	0
Mittelwert (SD)	3,9 (11,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 96		
N ^d	11	0
Mittelwert (SD)	6,1 (20,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 99		
N ^d	9	0
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 0,0	-; -
Woche 102		
N ^d	8	0
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 0,0	-; -
Woche 105		

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	6	0
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 0,0	-; -
Woche 108		
N ^d	5	0
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 0,0	-; -
Woche 111		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 0,0	-; -
Woche 114		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 0,0	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020		
b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.		
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population		
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

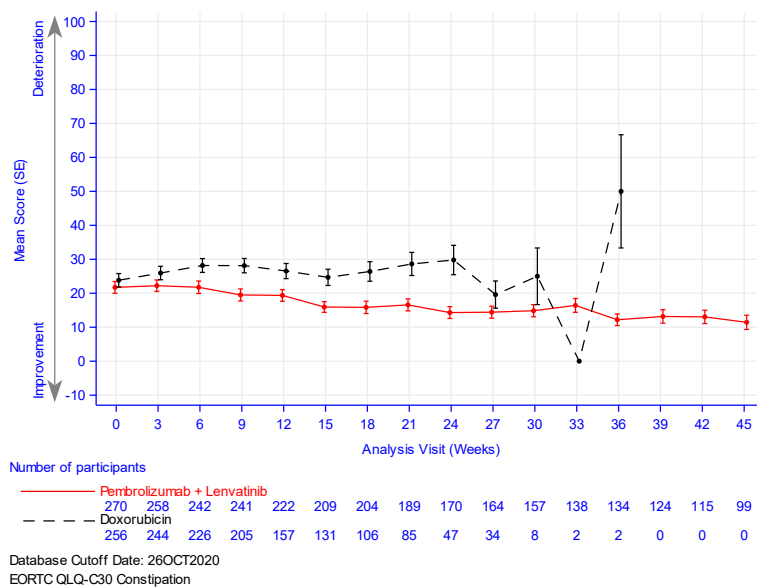


Abbildung 32: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-39 und Abbildung 32 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patientinnen, die die Kombinationstherapie erhielten und den Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhielten, unterscheiden. Wohingegen die Werte im Interventionsarm sich über den Zeitverlauf leicht verbessern, verschlechtern sich die Werte im Kontrollarm im weiteren Studienverlauf. Der sinkende Stichprobenumfang zum Ende der Beobachtungszeit führt zu einer wachsenden Unsicherheit der Schätzung; ab Woche 39 ist unter der Kontrolltherapie keine Patientin unter Beobachtung verblieben.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhö

Tabelle 4-40: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Baseline		
N ^d	270	256
Mittelwert (SD)	7,0 (16,9)	7,3 (17,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^d	258	244
Mittelwert (SD)	11,2 (19,7)	9,4 (18,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	242	226
Mittelwert (SD)	14,0 (22,8)	11,9 (21,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^d	241	205
Mittelwert (SD)	16,9 (25,3)	8,9 (19,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^d	222	157
Mittelwert (SD)	17,3 (25,3)	8,7 (17,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 15		
N ^d	209	131
Mittelwert (SD)	16,3 (22,0)	9,9 (18,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^d	204	106
Mittelwert (SD)	19,6 (24,5)	10,7 (21,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 21		
N ^d	189	85
Mittelwert (SD)	16,8 (24,9)	10,2 (19,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^d	170	47
Mittelwert (SD)	18,6 (23,8)	10,6 (22,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 27		
N ^d	164	34
Mittelwert (SD)	17,5 (23,8)	9,8 (21,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^d	157	8
Mittelwert (SD)	19,7 (25,3)	4,2 (11,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 33		

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	138	2
Mittelwert (SD)	20,0 (26,0)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 36		
N ^d	134	2
Mittelwert (SD)	18,4 (24,4)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 39		
N ^d	124	0
Mittelwert (SD)	20,7 (25,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 42		
N ^d	115	0
Mittelwert (SD)	20,9 (26,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 45		
N ^d	99	0
Mittelwert (SD)	21,9 (29,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 48		
N ^d	89	0
Mittelwert (SD)	14,2 (20,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 51		
N ^d	77	0
Mittelwert (SD)	18,2 (24,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 54		
N ^d	71	0
Mittelwert (SD)	12,2 (21,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 57		
N ^d	66	0
Mittelwert (SD)	12,1 (21,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 60		

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	59	0
Mittelwert (SD)	17,5 (25,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 63		
N ^d	50	0
Mittelwert (SD)	20,0 (24,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 66		
N ^d	41	0
Mittelwert (SD)	17,1 (23,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 69		
N ^d	42	0
Mittelwert (SD)	17,5 (24,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 72		
N ^d	40	0
Mittelwert (SD)	15,0 (18,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 75		
N ^d	36	0
Mittelwert (SD)	19,4 (24,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 78		
N ^d	37	0
Mittelwert (SD)	17,1 (24,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 81		
N ^d	32	0
Mittelwert (SD)	19,8 (22,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 84		
N ^d	23	0
Mittelwert (SD)	14,5 (26,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 87		

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	18	0
Mittelwert (SD)	14,8 (26,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 90		
N ^d	19	0
Mittelwert (SD)	12,3 (22,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 93		
N ^d	17	0
Mittelwert (SD)	15,7 (26,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 96		
N ^d	11	0
Mittelwert (SD)	18,2 (27,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 99		
N ^d	9	0
Mittelwert (SD)	14,8 (24,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 102		
N ^d	8	0
Mittelwert (SD)	16,7 (25,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 105		
N ^d	6	0
Mittelwert (SD)	33,3 (29,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 108		
N ^d	5	0
Mittelwert (SD)	26,7 (27,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 111		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 33,3	-; -
Woche 114		

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	66,7 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	66,7; 66,7	-; -

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020

b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

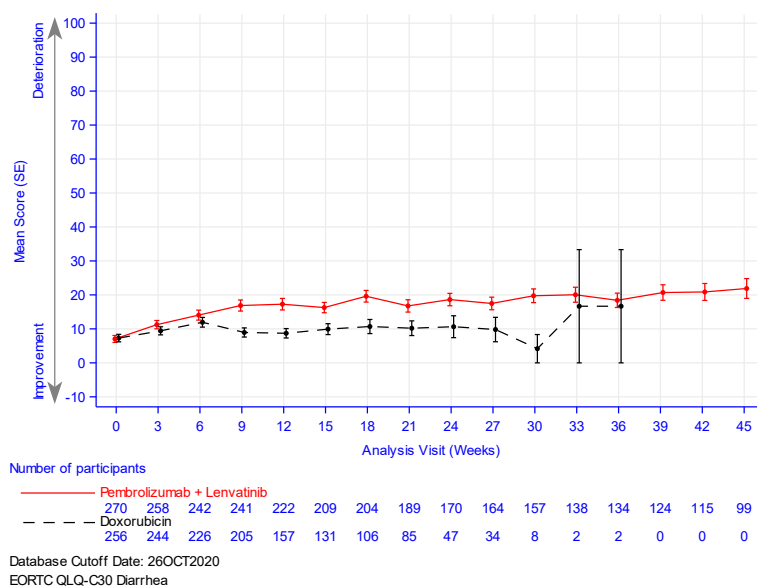


Abbildung 33: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-40 und Abbildung 33 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patientinnen, die die Kombinationstherapie erhielten und den Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhielten, unterscheiden. Wohingegen die Werte im Interventionsarm sich über den Zeitverlauf leicht verschlechtern, bleiben die Werte im Kontrollarm auf einem nahezu gleichbleibenden Niveau. Der sinkende Stichprobenumfang zum Ende der Beobachtungszeit führt zu einer wachsenden Unsicherheit der Schätzung; ab Woche 39 ist unter der Kontrolltherapie keine Patientin unter Beobachtung verblieben.

EORTC QLQ-EN24: Symptomskala Lymphödem

Tabelle 4-41: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Lymphödem des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-EN24 Lymphödem	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 240	Doxorubicin ^b N ^c = 233
Baseline		
N ^d	222	217
Mittelwert (SD)	18,5 (26,4)	16,3 (24,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^d	215	208
Mittelwert (SD)	17,0 (22,4)	17,9 (24,1)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^d	202	190
Mittelwert (SD)	17,4 (24,9)	22,6 (29,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^d	204	172
Mittelwert (SD)	16,1 (23,2)	23,4 (28,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^d	183	130
Mittelwert (SD)	16,9 (23,9)	23,3 (26,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 15		
N ^d	177	108
Mittelwert (SD)	17,7 (25,1)	25,9 (28,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 41,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^d	168	87
Mittelwert (SD)	15,2 (21,6)	28,9 (30,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 50,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 21		
N ^d	156	71
Mittelwert (SD)	15,8 (22,8)	30,8 (32,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 50,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		

EORTC QLQ-EN24 Lymphödem	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 240	Doxorubicin ^b N ^c = 233
N ^d	138	41
Mittelwert (SD)	18,5 (24,1)	27,6 (30,4)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 50,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 27		
N ^d	134	26
Mittelwert (SD)	18,8 (23,6)	25,0 (28,8)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 50,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 83,3
Woche 30		
N ^d	130	8
Mittelwert (SD)	17,2 (23,3)	16,7 (28,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	8,3 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 83,3
Woche 33		
N ^d	111	2
Mittelwert (SD)	16,8 (21,7)	33,3 (47,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 83,3	0,0; 66,7
Woche 36		
N ^d	109	2
Mittelwert (SD)	19,7 (26,5)	0,0 (0,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 0,0
Woche 39		
N ^d	100	0
Mittelwert (SD)	19,5 (23,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 42		
N ^d	91	0
Mittelwert (SD)	21,8 (25,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 45		
N ^d	78	0
Mittelwert (SD)	16,7 (21,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 48		
N ^d	66	0
Mittelwert (SD)	19,4 (25,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 51		

EORTC QLQ-EN24 Lymphödem	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 240	Doxorubicin ^b N ^c = 233
N ^d	57	0
Mittelwert (SD)	19,6 (25,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 54		
N ^d	51	0
Mittelwert (SD)	17,6 (19,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 57		
N ^d	47	0
Mittelwert (SD)	19,5 (23,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 60		
N ^d	42	0
Mittelwert (SD)	23,8 (26,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 63		
N ^d	33	0
Mittelwert (SD)	20,7 (28,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 66		
N ^d	24	0
Mittelwert (SD)	18,1 (19,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 69		
N ^d	25	0
Mittelwert (SD)	16,7 (23,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 72		
N ^d	22	0
Mittelwert (SD)	20,5 (28,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 75		
N ^d	20	0
Mittelwert (SD)	24,2 (26,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 78		

EORTC QLQ-EN24 Lymphödem	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 240	Doxorubicin ^b N ^c = 233
N ^d	20	0
Mittelwert (SD)	24,2 (27,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 81		
N ^d	17	0
Mittelwert (SD)	24,5 (21,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 84		
N ^d	9	0
Mittelwert (SD)	29,6 (32,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 87		
N ^d	6	0
Mittelwert (SD)	19,4 (16,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	25,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 90		
N ^d	8	0
Mittelwert (SD)	22,9 (19,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 50,0	-; -
Woche 93		
N ^d	7	0
Mittelwert (SD)	23,8 (16,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 96		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	25,0 (11,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	25,0 (16,7; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	16,7; 33,3	-; -
Woche 99		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	25,0 (11,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	25,0 (16,7; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	16,7; 33,3	-; -
Woche 102		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	33,3 (0,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 33,3	-; -
Woche 105		

EORTC QLQ-EN24 Lymphödem	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 240	Doxorubicin ^b N ^c = 233
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	16,7 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (16,7; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	16,7; 16,7	-; -
Woche 108		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	16,7 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (16,7; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	16,7; 16,7	-; -

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020

b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

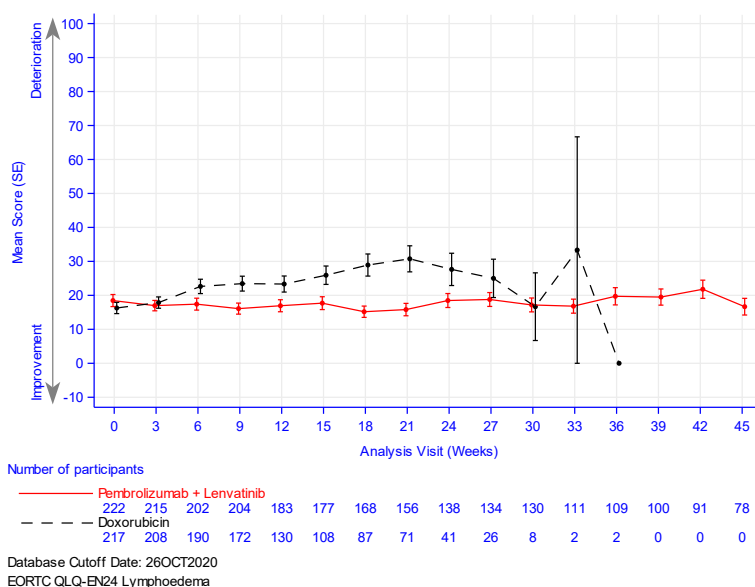


Abbildung 34: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Lymphödem zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-41 und Abbildung 34 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Lymphödem des EORTC QLQ-EN24 zwischen den Patientinnen, die die Kombinationstherapie erhielten und den Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhielten, unterscheiden. Wohingegen die Werte im Interventionsarm auf dem Niveau des Ausgangswerts verbleiben, verschlechtern sich die Werte im Kontrollarm kontinuierlich. Der sinkende Stichprobenumfang zum Ende der Beobachtungszeit führt zu einer wachsenden

Unsicherheit der Schätzung; ab Woche 39 ist unter der Kontrolltherapie keine Patientin unter Beobachtung verblieben.

EORTC QLQ-EN24: Symptomskala Urologische Beschwerden

Tabelle 4-42: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Urologische Beschwerden des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-EN24 Urologische Beschwerden	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
	N ^c = 240	N ^c = 233
Baseline		
N ^d	222	217
Mittelwert (SD)	15,5 (18,8)	16,1 (19,8)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 25,0)	8,3 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 91,7	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^d	215	208
Mittelwert (SD)	14,8 (17,6)	16,8 (19,7)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 25,0)	8,3 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 83,3	0,0; 91,7
Woche 6		
N ^d	202	190
Mittelwert (SD)	15,1 (17,2)	16,7 (20,1)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 25,0)	8,3 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 91,7	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^d	204	172
Mittelwert (SD)	14,1 (17,4)	14,8 (17,3)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 25,0)	8,3 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 75,0
Woche 12		
N ^d	183	130
Mittelwert (SD)	13,5 (19,4)	16,4 (18,0)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 16,7)	8,3 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 15		
N ^d	177	108
Mittelwert (SD)	14,0 (19,2)	17,5 (18,5)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 16,7)	16,7 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^d	168	87
Mittelwert (SD)	13,9 (19,1)	19,6 (21,1)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 16,7)	16,7 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 21		

EORTC QLQ-EN24 Beschwerden	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
	N ^c = 240	N ^c = 233
N ^d	156	71
Mittelwert (SD)	12,1 (15,0)	19,6 (21,6)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 16,7)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 75,0	0,0; 91,7
Woche 24		
N ^d	138	41
Mittelwert (SD)	13,2 (17,0)	20,3 (21,8)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 25,0)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 91,7	0,0; 75,0
Woche 27		
N ^d	134	26
Mittelwert (SD)	12,9 (17,2)	18,6 (26,6)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 25,0)	8,3 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 75,0	0,0; 91,7
Woche 30		
N ^d	130	8
Mittelwert (SD)	12,9 (18,4)	13,5 (16,0)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 16,7)	8,3 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 41,7
Woche 33		
N ^d	111	2
Mittelwert (SD)	12,4 (16,0)	45,8 (64,8)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 16,7)	45,8 (0,0; 91,7)
Min, Max	0,0; 75,0	0,0; 91,7
Woche 36		
N ^d	109	2
Mittelwert (SD)	12,6 (16,5)	8,3 (11,8)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 16,7)	8,3 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 75,0	0,0; 16,7
Woche 39		
N ^d	100	0
Mittelwert (SD)	10,9 (14,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 75,0	-; -
Woche 42		
N ^d	91	0
Mittelwert (SD)	12,1 (18,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 83,3	-; -
Woche 45		
N ^d	78	0
Mittelwert (SD)	12,8 (17,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 25,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 83,3	-; -

EORTC QLQ-EN24 Beschwerden	Urologische	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
		N ^c = 240	N ^c = 233
Woche 48			
N ^d		66	0
Mittelwert (SD)		10,9 (15,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)		8,3 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 66,7	-; -
Woche 51			
N ^d		57	0
Mittelwert (SD)		11,5 (16,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)		8,3 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 75,0	-; -
Woche 54			
N ^d		51	0
Mittelwert (SD)		9,8 (15,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 75,0	-; -
Woche 57			
N ^d		47	0
Mittelwert (SD)		7,1 (11,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 8,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 58,3	-; -
Woche 60			
N ^d		42	0
Mittelwert (SD)		9,5 (15,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 75,0	-; -
Woche 63			
N ^d		33	0
Mittelwert (SD)		10,1 (12,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)		8,3 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 58,3	-; -
Woche 66			
N ^d		24	0
Mittelwert (SD)		9,7 (14,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 20,8)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 50,0	-; -
Woche 69			
N ^d		25	0
Mittelwert (SD)		9,3 (15,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 66,7	-; -
Woche 72			
N ^d		22	0
Mittelwert (SD)		9,8 (12,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)		4,2 (0,0; 16,7)	- (-; -)

EORTC QLQ-EN24 Beschwerden	Urologische	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
		N ^c = 240	N ^c = 233
Min, Max		0,0; 41,7	-; -
Woche 75			
N ^d		20	0
Mittelwert (SD)		13,8 (15,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)		8,3 (0,0; 25,0)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 58,3	-; -
Woche 78			
N ^d		20	0
Mittelwert (SD)		10,8 (12,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)		8,3 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 41,7	-; -
Woche 81			
N ^d		17	0
Mittelwert (SD)		13,7 (16,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)		8,3 (0,0; 25,0)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 58,3	-; -
Woche 84			
N ^d		9	0
Mittelwert (SD)		10,2 (10,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)		8,3 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 33,3	-; -
Woche 87			
N ^d		6	0
Mittelwert (SD)		9,7 (9,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)		8,3 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 25,0	-; -
Woche 90			
N ^d		8	0
Mittelwert (SD)		7,3 (9,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)		4,2 (0,0; 12,5)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 25,0	-; -
Woche 93			
N ^d		7	0
Mittelwert (SD)		10,7 (10,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)		8,3 (0,0; 25,0)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 25,0	-; -
Woche 96			
N ^d		2	0
Mittelwert (SD)		0,0 (0,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 0,0	-; -
Woche 99			
N ^d		2	0
Mittelwert (SD)		0,0 (0,0)	- (-)

EORTC QLQ-EN24 Urologische Beschwerden	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
	N ^c = 240	N ^c = 233
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 0,0	-; -
Woche 102		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 0,0	-; -
Woche 105		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	16,7 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (16,7; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	16,7; 16,7	-; -
Woche 108		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	16,7 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (16,7; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	16,7; 16,7	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020 b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde. c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

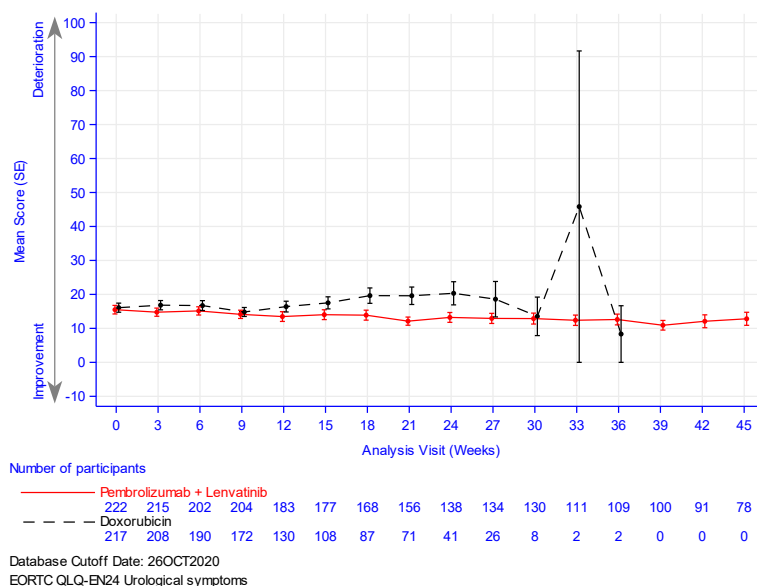


Abbildung 35: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Urologische Beschwerden zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-42 und Abbildung 35 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Dyspnö des EORTC QLQ-EN24 zwischen den Patientinnen, die die Kombinationstherapie erhielten und den Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhielten, kaum unterscheiden. Wohingegen die Werte im Interventionsarm auf einem gleichen Niveau bleiben, verschlechtern sich die Werte im Kontrollarm ab Woche 12 leicht. Der sinkende Stichprobenumfang zum Ende der Beobachtungszeit führt zu einer wachsenden Unsicherheit der Schätzung; ab Woche 39 ist unter der Kontrolltherapie keine Patientin unter Beobachtung verblieben.

EORTC QLQ-EN24: Symptomskala Gastrointestinale Beschwerden

Tabelle 4-43: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Gastrointestinale Beschwerden des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-EN24 Gastrointestinale Beschwerden	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
	N ^c = 240	N ^c = 233
Baseline		
N ^d	222	217
Mittelwert (SD)	13,8 (15,1)	15,2 (15,3)
Median (Q1; Q3)	6,7 (0,0; 20,0)	13,3 (6,7; 20,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 93,3
Woche 3		
N ^d	215	208
Mittelwert (SD)	11,8 (13,8)	14,6 (15,2)
Median (Q1; Q3)	6,7 (0,0; 20,0)	10,0 (0,0; 20,0)
Min, Max	0,0; 93,3	0,0; 66,7
Woche 6		
N ^d	202	190
Mittelwert (SD)	14,6 (14,7)	15,9 (16,5)
Median (Q1; Q3)	13,3 (0,0; 20,0)	13,3 (0,0; 26,7)
Min, Max	0,0; 60,0	0,0; 73,3
Woche 9		
N ^d	204	172
Mittelwert (SD)	15,6 (16,8)	15,4 (15,1)
Median (Q1; Q3)	13,3 (0,0; 20,0)	13,3 (0,0; 26,7)
Min, Max	0,0; 73,3	0,0; 66,7
Woche 12		
N ^d	183	130
Mittelwert (SD)	14,7 (14,8)	15,3 (14,4)
Median (Q1; Q3)	13,3 (0,0; 26,7)	13,3 (0,0; 26,7)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 15		
N ^d	177	108
Mittelwert (SD)	15,6 (15,0)	13,6 (14,5)
Median (Q1; Q3)	13,3 (6,7; 26,7)	10,0 (0,0; 20,0)
Min, Max	0,0; 73,3	0,0; 60,0

EORTC QLQ-EN24 Gastrointestinale Beschwerden	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
	N ^c = 240	N ^c = 233
Woche 18		
N ^d	168	87
Mittelwert (SD)	15,8 (15,5)	14,9 (14,6)
Median (Q1; Q3)	13,3 (3,3; 20,0)	13,3 (0,0; 26,7)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 73,3
Woche 21		
N ^d	156	71
Mittelwert (SD)	15,9 (17,9)	14,0 (14,4)
Median (Q1; Q3)	13,3 (0,0; 20,0)	13,3 (0,0; 20,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 53,3
Woche 24		
N ^d	138	41
Mittelwert (SD)	15,0 (16,1)	15,9 (16,7)
Median (Q1; Q3)	13,3 (0,0; 20,0)	6,7 (0,0; 26,7)
Min, Max	0,0; 86,7	0,0; 66,7
Woche 27		
N ^d	134	26
Mittelwert (SD)	14,7 (13,6)	14,6 (16,9)
Median (Q1; Q3)	13,3 (0,0; 26,7)	10,0 (0,0; 20,0)
Min, Max	0,0; 53,3	0,0; 60,0
Woche 30		
N ^d	130	8
Mittelwert (SD)	15,5 (15,7)	11,7 (14,6)
Median (Q1; Q3)	13,3 (0,0; 26,7)	6,7 (0,0; 20,0)
Min, Max	0,0; 73,3	0,0; 40,0
Woche 33		
N ^d	111	2
Mittelwert (SD)	14,3 (14,0)	3,3 (4,7)
Median (Q1; Q3)	13,3 (0,0; 26,7)	3,3 (0,0; 6,7)
Min, Max	0,0; 60,0	0,0; 6,7
Woche 36		
N ^d	109	2
Mittelwert (SD)	15,1 (14,8)	16,7 (4,7)
Median (Q1; Q3)	13,3 (0,0; 20,0)	16,7 (13,3; 20,0)
Min, Max	0,0; 53,3	13,3; 20,0
Woche 39		
N ^d	100	0
Mittelwert (SD)	14,9 (15,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	13,3 (0,0; 26,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 60,0	-; -
Woche 42		
N ^d	91	0
Mittelwert (SD)	15,3 (14,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	13,3 (0,0; 26,7)	- (-; -)

EORTC QLQ-EN24 Gastrointestinale Beschwerden	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
	N ^c = 240	N ^c = 233
Min, Max	0,0; 60,0	-; -
Woche 45		
N ^d	78	0
Mittelwert (SD)	16,8 (15,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	13,3 (0,0; 26,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 53,3	-; -
Woche 48		
N ^d	66	0
Mittelwert (SD)	13,5 (13,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	13,3 (0,0; 26,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 46,7	-; -
Woche 51		
N ^d	57	0
Mittelwert (SD)	14,6 (15,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	6,7 (0,0; 26,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 60,0	-; -
Woche 54		
N ^d	51	0
Mittelwert (SD)	12,7 (13,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	6,7 (0,0; 20,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 46,7	-; -
Woche 57		
N ^d	47	0
Mittelwert (SD)	12,9 (12,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	13,3 (0,0; 20,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 46,7	-; -
Woche 60		
N ^d	42	0
Mittelwert (SD)	16,5 (17,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	13,3 (0,0; 26,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 60,0	-; -
Woche 63		
N ^d	33	0
Mittelwert (SD)	12,1 (12,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	6,7 (0,0; 20,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 40,0	-; -
Woche 66		
N ^d	24	0
Mittelwert (SD)	12,5 (13,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	6,7 (0,0; 23,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 46,7	-; -
Woche 69		
N ^d	25	0
Mittelwert (SD)	10,1 (13,2)	- (-)

EORTC QLQ-EN24 Gastrointestinale Beschwerden	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
	N ^c = 240	N ^c = 233
Median (Q1; Q3)	6,7 (0,0; 13,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 40,0	-; -
Woche 72		
N ^d	22	0
Mittelwert (SD)	13,6 (13,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	13,3 (0,0; 20,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 46,7	-; -
Woche 75		
N ^d	20	0
Mittelwert (SD)	15,7 (13,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (3,3; 26,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 46,7	-; -
Woche 78		
N ^d	20	0
Mittelwert (SD)	14,7 (17,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	10,0 (3,3; 23,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 73,3	-; -
Woche 81		
N ^d	17	0
Mittelwert (SD)	13,7 (13,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	13,3 (0,0; 26,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 40,0	-; -
Woche 84		
N ^d	9	0
Mittelwert (SD)	11,9 (15,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	6,7 (0,0; 13,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 40,0	-; -
Woche 87		
N ^d	6	0
Mittelwert (SD)	16,7 (17,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	13,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 40,0	-; -
Woche 90		
N ^d	8	0
Mittelwert (SD)	12,5 (14,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	6,7 (0,0; 26,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 93		
N ^d	7	0
Mittelwert (SD)	14,3 (18,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 40,0	-; -
Woche 96		
N ^d	2	0

EORTC QLQ-EN24 Gastrointestinale Beschwerden	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
	N ^c = 240	N ^c = 233
Mittelwert (SD)	20,0 (28,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	20,0 (0,0; 40,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 40,0	-; -
Woche 99		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	20,0 (28,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	20,0 (0,0; 40,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 40,0	-; -
Woche 102		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	13,3 (18,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	13,3 (0,0; 26,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 26,7	-; -
Woche 105		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	46,7 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	46,7 (46,7; 46,7)	- (-; -)
Min, Max	46,7; 46,7	-; -
Woche 108		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	26,7 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	26,7 (26,7; 26,7)	- (-; -)
Min, Max	26,7; 26,7	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020 b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde. c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

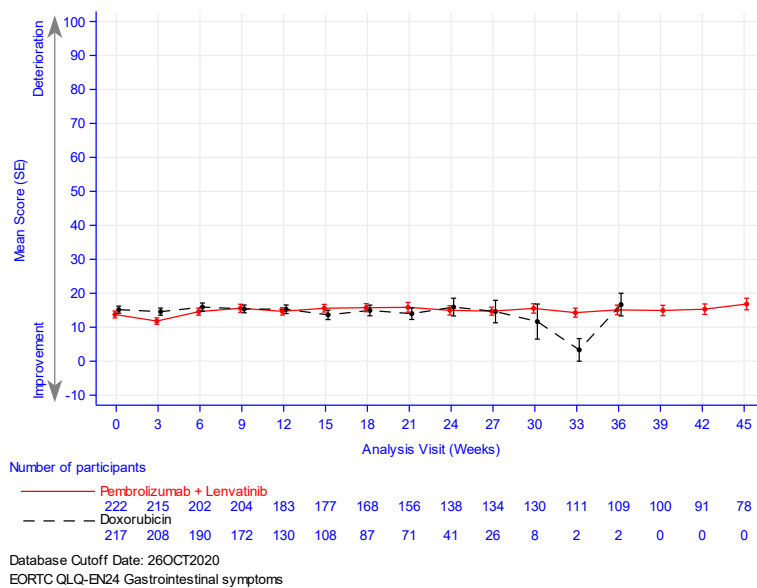


Abbildung 36: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Gastrointestinale Beschwerden zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-43 und Abbildung 36 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Gastrointestinale Beschwerden des EORTC QLQ-EN24 zwischen den Patientinnen, die die Kombinationstherapie erhielten und den Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhielten, nicht unterscheiden.

EORTC QLQ-EN24: Symptomskala Negatives Körperbild

Tabelle 4-44: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Negatives Körperbild des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-EN24 Negatives Körperbild	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 240	Doxorubicin ^b N ^c = 233
Baseline		
N ^d	222	217
Mittelwert (SD)	23,5 (29,0)	26,7 (30,9)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^d	215	208
Mittelwert (SD)	20,4 (26,8)	30,8 (33,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 50,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^d	202	190

EORTC QLQ-EN24 Negatives Körperbild	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 240	Doxorubicin ^b N ^c = 233
Mittelwert (SD)	23,8 (28,3)	35,1 (35,6)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^d	204	172
Mittelwert (SD)	22,2 (28,7)	39,3 (36,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^d	183	130
Mittelwert (SD)	21,1 (27,7)	32,6 (31,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 50,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 15		
N ^d	177	108
Mittelwert (SD)	22,5 (27,9)	33,3 (31,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 50,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^d	168	87
Mittelwert (SD)	23,0 (27,9)	38,7 (30,8)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	33,3 (16,7; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 21		
N ^d	156	71
Mittelwert (SD)	21,2 (27,0)	33,6 (31,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^d	138	41
Mittelwert (SD)	24,8 (28,0)	35,0 (33,5)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 27		
N ^d	134	26
Mittelwert (SD)	22,8 (26,7)	29,5 (31,7)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^d	130	8
Mittelwert (SD)	21,2 (28,2)	43,8 (32,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (25,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 33		
N ^d	111	2

EORTC QLQ-EN24 Negatives Körperbild	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 240	Doxorubicin ^b N ^c = 233
Mittelwert (SD)	20,0 (24,0)	50,0 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	50,0 (33,3; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 66,7
Woche 36		
N ^d	109	2
Mittelwert (SD)	20,8 (25,2)	58,3 (58,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	58,3 (16,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
Woche 39		
N ^d	100	0
Mittelwert (SD)	20,7 (26,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 42		
N ^d	91	0
Mittelwert (SD)	23,1 (28,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 45		
N ^d	78	0
Mittelwert (SD)	19,0 (24,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 48		
N ^d	66	0
Mittelwert (SD)	18,2 (25,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 51		
N ^d	57	0
Mittelwert (SD)	20,8 (28,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 54		
N ^d	51	0
Mittelwert (SD)	18,0 (27,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 57		
N ^d	47	0
Mittelwert (SD)	20,2 (28,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 60		
N ^d	42	0

EORTC QLQ-EN24 Negatives Körperbild	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 240	Doxorubicin ^b N ^c = 233
Mittelwert (SD)	23,4 (31,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 63		
N ^d	33	0
Mittelwert (SD)	20,2 (30,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 66		
N ^d	24	0
Mittelwert (SD)	20,8 (29,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 69		
N ^d	25	0
Mittelwert (SD)	17,3 (27,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 72		
N ^d	22	0
Mittelwert (SD)	23,5 (31,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 75		
N ^d	20	0
Mittelwert (SD)	30,8 (36,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	25,0 (0,0; 50,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 78		
N ^d	20	0
Mittelwert (SD)	30,0 (35,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 81		
N ^d	17	0
Mittelwert (SD)	32,4 (35,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 84		
N ^d	9	0
Mittelwert (SD)	44,4 (44,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 87		
N ^d	6	0

EORTC QLQ-EN24 Negatives Körperbild	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 240	Doxorubicin ^b N ^c = 233
Mittelwert (SD)	50,0 (40,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 90		
N ^d	8	0
Mittelwert (SD)	39,6 (33,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (16,7; 58,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 93		
N ^d	7	0
Mittelwert (SD)	45,2 (39,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 83,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 96		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	25,0 (35,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	25,0 (0,0; 50,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 50,0	-; -
Woche 99		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	16,7 (23,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 102		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	33,3 (0,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 33,3	-; -
Woche 105		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 33,3	-; -
Woche 108		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	16,7 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (16,7; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	16,7; 16,7	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020 b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde. c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

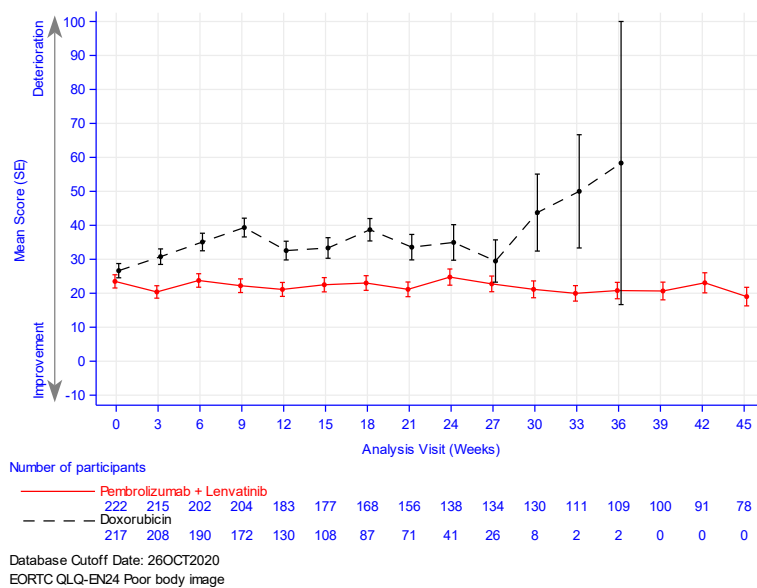


Abbildung 37: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert $\pm$ Standardfehler der Symptomskala Negatives Körperbild zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-44 und Abbildung 37 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Negatives Körperbild des EORTC QLQ-EN24 zwischen den Patientinnen, die die Kombinationstherapie erhielten und den Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhielten, deutlich unterscheiden. Wohingegen die Werte im Interventionsarm auf dem Ausgangsniveau bleiben, verschlechtern sich die Werte im Kontrollarm kontinuierlich. Der sinkende Stichprobenumfang zum Ende der Beobachtungszeit führt zu einer wachsenden Unsicherheit der Schätzung; ab Woche 39 ist unter der Kontrolltherapie keine Patientin unter Beobachtung verblieben.

EORTC QLQ-EN24: Symptomskala Sexuelle Probleme

Tabelle 4-45: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Sexuelle Probleme des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Probleme	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 58	Doxorubicin ^b N ^c = 41
Baseline		
N ^d	33	29
Mittelwert (SD)	26,9 (28,5)	33,3 (33,5)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 44,4)	33,3 (0,0; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^d	21	22
Mittelwert (SD)	24,3 (25,5)	35,4 (34,9)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 33,3)	27,8 (11,1; 66,7)
Min, Max	0,0; 88,9	0,0; 100,0
Woche 6		

EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Probleme	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 58	Doxorubicin ^b N ^c = 41
N ^d	13	15
Mittelwert (SD)	29,9 (25,0)	31,9 (40,5)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 44,4)	11,1 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^d	12	16
Mittelwert (SD)	32,4 (30,9)	38,9 (32,7)
Median (Q1; Q3)	22,2 (5,6; 61,1)	27,8 (22,2; 55,6)
Min, Max	0,0; 77,8	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^d	11	15
Mittelwert (SD)	26,3 (22,9)	34,8 (27,8)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 44,4)	33,3 (11,1; 55,6)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 15		
N ^d	8	11
Mittelwert (SD)	37,5 (20,5)	38,9 (30,7)
Median (Q1; Q3)	38,9 (27,8; 50,0)	33,3 (16,7; 44,4)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^d	8	9
Mittelwert (SD)	26,4 (20,5)	38,3 (28,4)
Median (Q1; Q3)	27,8 (11,1; 33,3)	22,2 (22,2; 66,7)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 77,8
Woche 21		
N ^d	8	6
Mittelwert (SD)	43,1 (26,2)	31,5 (35,4)
Median (Q1; Q3)	38,9 (27,8; 66,7)	22,2 (11,1; 33,3)
Min, Max	0,0; 77,8	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^d	10	4
Mittelwert (SD)	26,7 (24,7)	47,2 (19,0)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 44,4)	50,0 (33,3; 61,1)
Min, Max	0,0; 77,8	22,2; 66,7
Woche 27		
N ^d	7	1
Mittelwert (SD)	33,3 (20,3)	22,2 (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 44,4)	22,2 (22,2; 22,2)
Min, Max	0,0; 66,7	22,2; 22,2
Woche 30		
N ^d	8	1
Mittelwert (SD)	45,8 (20,9)	88,9 (-)
Median (Q1; Q3)	44,4 (33,3; 66,7)	88,9 (88,9; 88,9)
Min, Max	11,1; 66,7	88,9; 88,9
Woche 33		

EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Probleme	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 58	Doxorubicin ^b N ^c = 41
N ^d	7	0
Mittelwert (SD)	38,1 (19,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 55,6)	- (-; -)
Min, Max	11,1; 66,7	-; -
Woche 36		
N ^d	8	0
Mittelwert (SD)	33,3 (30,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	27,8 (5,6; 61,1)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 77,8	-; -
Woche 39		
N ^d	7	0
Mittelwert (SD)	46,0 (31,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	55,6 (11,1; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 88,9	-; -
Woche 42		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	50,0 (23,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	50,0 (33,3; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 66,7	-; -
Woche 45		
N ^d	6	0
Mittelwert (SD)	40,7 (26,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	11,1; 77,8	-; -
Woche 48		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	50,0 (7,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	50,0 (44,4; 55,6)	- (-; -)
Min, Max	44,4; 55,6	-; -
Woche 51		
N ^d	4	0
Mittelwert (SD)	47,2 (30,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	50,0 (22,2; 72,2)	- (-; -)
Min, Max	11,1; 77,8	-; -
Woche 54		
N ^d	4	0
Mittelwert (SD)	47,2 (24,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	44,4 (27,8; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	22,2; 77,8	-; -
Woche 57		
N ^d	3	0
Mittelwert (SD)	48,1 (50,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	44,4 (0,0; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 60		

EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Probleme	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 58	Doxorubicin ^b N ^c = 41
N ^d	0	0
Mittelwert (SD)	- (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	- (-; -)	- (-; -)
Min, Max	-; -	-; -
Woche 63		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	66,7 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	66,7; 66,7	-; -
Woche 66		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	61,1 (55,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	61,1 (22,2; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	22,2; 100,0	-; -
Woche 69		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 33,3	-; -
Woche 72		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	55,6 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	55,6 (55,6; 55,6)	- (-; -)
Min, Max	55,6; 55,6	-; -
Woche 75		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	77,8 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	77,8 (77,8; 77,8)	- (-; -)
Min, Max	77,8; 77,8	-; -
Woche 78		
N ^d	0	0
Mittelwert (SD)	- (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	- (-; -)	- (-; -)
Min, Max	-; -	-; -
Woche 81		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	55,6 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	55,6 (55,6; 55,6)	- (-; -)
Min, Max	55,6; 55,6	-; -
Woche 84		
N ^d	0	0
Mittelwert (SD)	- (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	- (-; -)	- (-; -)
Min, Max	-; -	-; -
Woche 87		

EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Probleme	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 58	Doxorubicin ^b N ^c = 41
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	55,6 (15,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	55,6 (44,4; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	44,4; 66,7	-; -
Woche 90		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	55,6 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	55,6 (55,6; 55,6)	- (-; -)
Min, Max	55,6; 55,6	-; -
Woche 93		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	44,4 (0,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	44,4 (44,4; 44,4)	- (-; -)
Min, Max	44,4; 44,4	-; -
Woche 96		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	66,7 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	66,7; 66,7	-; -
Woche 99		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	55,6 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	55,6 (55,6; 55,6)	- (-; -)
Min, Max	55,6; 55,6	-; -
Woche 102		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	55,6 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	55,6 (55,6; 55,6)	- (-; -)
Min, Max	55,6; 55,6	-; -
Woche 105		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	55,6 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	55,6 (55,6; 55,6)	- (-; -)
Min, Max	55,6; 55,6	-; -
Woche 108		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	44,4 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	44,4 (44,4; 44,4)	- (-; -)
Min, Max	44,4; 44,4	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020 b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde. c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

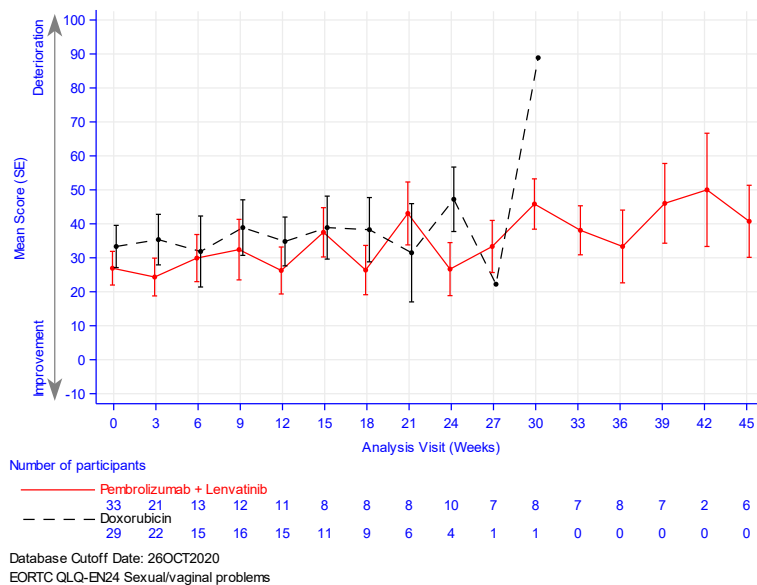


Abbildung 38: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert $\pm$ Standardfehler der Symptomskala Sexuelle Probleme zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-45 und Abbildung 38 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Sexuelle Probleme des EORTC QLQ-EN24 zwischen den Patientinnen, die die Kombinationstherapie erhielten und den Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhielten, nicht unterscheiden. Der sinkende Stichprobenumfang zum Ende der Beobachtungszeit führt zu einer wachsenden Unsicherheit der Schätzung; ab Woche 39 ist unter der Kontrolltherapie keine Patientin unter Beobachtung verblieben.

EORTC QLQ-EN24: Symptomskala Rücken- und Beckenschmerzen

Tabelle 4-46: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Rücken- und Beckenschmerzen des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-EN24 Rücken- und Beckenschmerzen	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
	N ^c = 240	N ^c = 233
Baseline		
N ^d	222	217
Mittelwert (SD)	31,8 (30,9)	34,6 (31,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^d	215	208
Mittelwert (SD)	28,8 (27,6)	32,1 (30,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)

EORTC QLQ-EN24 Rücken- und Beckenschmerzen	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
	N ^c = 240	N ^c = 233
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^d	202	190
Mittelwert (SD)	27,1 (28,3)	33,3 (31,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^d	204	172
Mittelwert (SD)	27,5 (27,8)	32,4 (30,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 50,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^d	183	130
Mittelwert (SD)	25,5 (26,5)	29,7 (30,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 15		
N ^d	177	108
Mittelwert (SD)	24,9 (26,1)	30,2 (30,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^d	168	87
Mittelwert (SD)	25,8 (27,0)	29,1 (27,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 21		
N ^d	156	71
Mittelwert (SD)	24,8 (27,5)	30,0 (28,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^d	138	41
Mittelwert (SD)	25,4 (28,9)	31,7 (29,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 27		
N ^d	134	26
Mittelwert (SD)	23,4 (25,9)	32,1 (29,0)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^d	130	8
Mittelwert (SD)	24,6 (25,1)	29,2 (21,4)

EORTC QLQ-EN24 Rücken- und Beckenschmerzen	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
	N ^c = 240	N ^c = 233
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (16,7; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 33		
N ^d	111	2
Mittelwert (SD)	22,5 (24,3)	50,0 (23,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	50,0 (33,3; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 66,7
Woche 36		
N ^d	109	2
Mittelwert (SD)	22,0 (24,5)	50,0 (23,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	50,0 (33,3; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 66,7
Woche 39		
N ^d	100	0
Mittelwert (SD)	21,7 (23,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 42		
N ^d	91	0
Mittelwert (SD)	22,7 (24,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 45		
N ^d	78	0
Mittelwert (SD)	22,2 (25,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 48		
N ^d	66	0
Mittelwert (SD)	22,7 (29,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 51		
N ^d	57	0
Mittelwert (SD)	22,8 (22,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 54		
N ^d	51	0
Mittelwert (SD)	19,0 (21,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 57		
N ^d	47	0

EORTC QLQ-EN24 Rücken- und Beckenschmerzen	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
	N ^c = 240	N ^c = 233
Mittelwert (SD)	22,0 (20,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 60		
N ^d	42	0
Mittelwert (SD)	23,8 (22,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 63		
N ^d	33	0
Mittelwert (SD)	18,2 (20,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 66		
N ^d	24	0
Mittelwert (SD)	16,7 (22,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 69		
N ^d	25	0
Mittelwert (SD)	24,0 (26,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 72		
N ^d	22	0
Mittelwert (SD)	25,8 (30,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 75		
N ^d	20	0
Mittelwert (SD)	30,0 (26,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 50,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 78		
N ^d	20	0
Mittelwert (SD)	25,0 (26,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 81		
N ^d	17	0
Mittelwert (SD)	21,6 (16,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 84		

EORTC QLQ-EN24 Rücken- und Beckenschmerzen	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
	N ^c = 240	N ^c = 233
N ^d	9	0
Mittelwert (SD)	25,9 (32,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 87		
N ^d	6	0
Mittelwert (SD)	11,1 (17,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 90		
N ^d	8	0
Mittelwert (SD)	16,7 (25,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 93		
N ^d	7	0
Mittelwert (SD)	19,0 (26,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 96		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	16,7 (23,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 99		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	16,7 (23,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 102		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	16,7 (23,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 105		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 33,3	-; -
Woche 108		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 33,3	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020		

EORTC QLQ-EN24 Rücken- und Beckenschmerzen	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
	N ^c = 240	N ^c = 233

b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

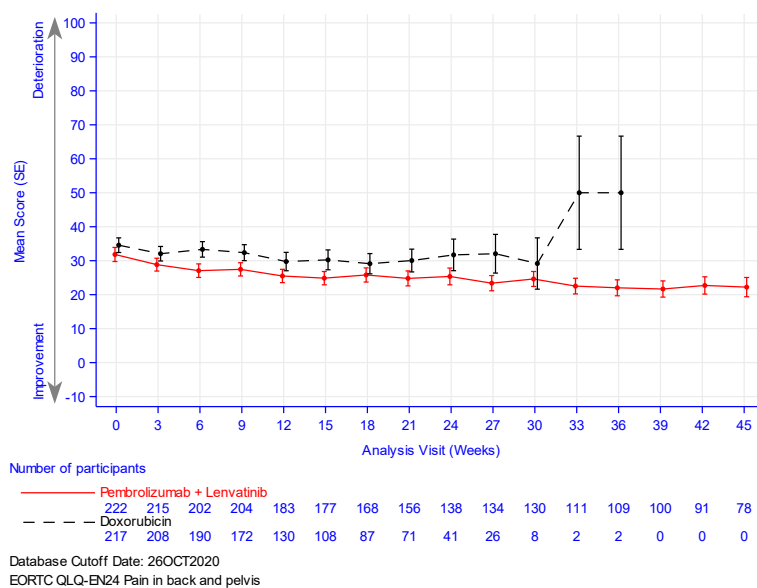


Abbildung 39: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Rücken- und Beckenschmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-46 und Abbildung 39 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Rücken- und Beckenschmerzen des EORTC QLQ-EN24 zwischen den Patientinnen, die die Kombinationstherapie erhielten und den Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhielten, nur geringfügig unterscheiden. Wohingegen die Werte im Interventionsarm sich leicht verbessern, bleiben die Werte im Kontrollarm auf dem Ausgangsniveau. Der sinkende Stichprobenumfang zum Ende der Beobachtungszeit führt zu einer wachsenden Unsicherheit der Schätzung; ab Woche 39 ist unter der Kontrolltherapie keine Patientin unter Beobachtung verblieben.

EORTC QLQ-EN24: Symptomskala Kribbel-/Taubheitsgefühl

Tabelle 4-47: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Kribbel-/Taubheitsgefühl des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-EN24 Kribbel-/Taubheitsgefühl	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
	N ^c = 240	N ^c = 233
Baseline		
N ^d	222	217
Mittelwert (SD)	34,1 (31,3)	28,0 (30,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^d	215	208
Mittelwert (SD)	30,4 (29,8)	29,6 (31,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^d	202	190
Mittelwert (SD)	30,7 (30,2)	29,8 (30,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^d	204	172
Mittelwert (SD)	30,4 (32,1)	31,6 (29,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^d	183	130
Mittelwert (SD)	29,1 (32,0)	32,1 (30,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 15		
N ^d	177	108
Mittelwert (SD)	28,2 (30,2)	32,4 (29,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^d	168	87
Mittelwert (SD)	28,0 (29,5)	36,8 (30,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 21		
N ^d	156	71
Mittelwert (SD)	28,8 (30,1)	35,7 (32,5)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)

EORTC QLQ-EN24 /Taubheitsgefühl	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
	N ^c = 240	N ^c = 233
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^d	138	41
Mittelwert (SD)	26,8 (29,8)	38,2 (33,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 27		
N ^d	134	26
Mittelwert (SD)	27,4 (30,0)	38,5 (34,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^d	130	8
Mittelwert (SD)	25,6 (29,8)	29,2 (33,0)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 33		
N ^d	111	2
Mittelwert (SD)	25,5 (26,2)	50,0 (70,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	50,0 (0,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 36		
N ^d	109	2
Mittelwert (SD)	25,7 (28,2)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 39		
N ^d	100	0
Mittelwert (SD)	27,0 (29,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 42		
N ^d	91	0
Mittelwert (SD)	27,1 (28,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 45		
N ^d	78	0
Mittelwert (SD)	25,6 (28,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 48		
N ^d	66	0
Mittelwert (SD)	28,8 (27,4)	- (-)

EORTC QLQ-EN24 /Taubheitsgefühl	Kribbel-	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
		N ^c = 240	N ^c = 233
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 100,0	-; -
Woche 51			
N ^d		57	0
Mittelwert (SD)		29,2 (29,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 100,0	-; -
Woche 54			
N ^d		51	0
Mittelwert (SD)		28,1 (27,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 100,0	-; -
Woche 57			
N ^d		47	0
Mittelwert (SD)		26,2 (28,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 100,0	-; -
Woche 60			
N ^d		42	0
Mittelwert (SD)		28,6 (30,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 100,0	-; -
Woche 63			
N ^d		33	0
Mittelwert (SD)		28,3 (30,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 100,0	-; -
Woche 66			
N ^d		24	0
Mittelwert (SD)		26,4 (26,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 100,0	-; -
Woche 69			
N ^d		25	0
Mittelwert (SD)		28,0 (26,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 100,0	-; -
Woche 72			
N ^d		22	0
Mittelwert (SD)		31,8 (30,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 100,0	-; -
Woche 75			
N ^d		20	0

EORTC QLQ-EN24 /Taubheitsgefühl	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
	N ^c = 240	N ^c = 233
Mittelwert (SD)	40,0 (27,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 78		
N ^d	20	0
Mittelwert (SD)	43,3 (28,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 81		
N ^d	17	0
Mittelwert (SD)	33,3 (31,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 84		
N ^d	9	0
Mittelwert (SD)	40,7 (36,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 87		
N ^d	6	0
Mittelwert (SD)	38,9 (32,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 90		
N ^d	8	0
Mittelwert (SD)	41,7 (29,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 50,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 93		
N ^d	7	0
Mittelwert (SD)	47,6 (37,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 96		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	33,3 (0,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 33,3	-; -
Woche 99		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	16,7 (23,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 102		

EORTC QLQ-EN24 /Taubheitsgefühl	Kribbel-	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
		N ^c = 240	N ^c = 233
N ^d		2	0
Mittelwert (SD)		33,3 (0,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)		33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		33,3; 33,3	-; -
Woche 105			
N ^d		1	0
Mittelwert (SD)		33,3 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)		33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		33,3; 33,3	-; -
Woche 108			
N ^d		1	0
Mittelwert (SD)		0,0 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 0,0	-; -

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020

b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

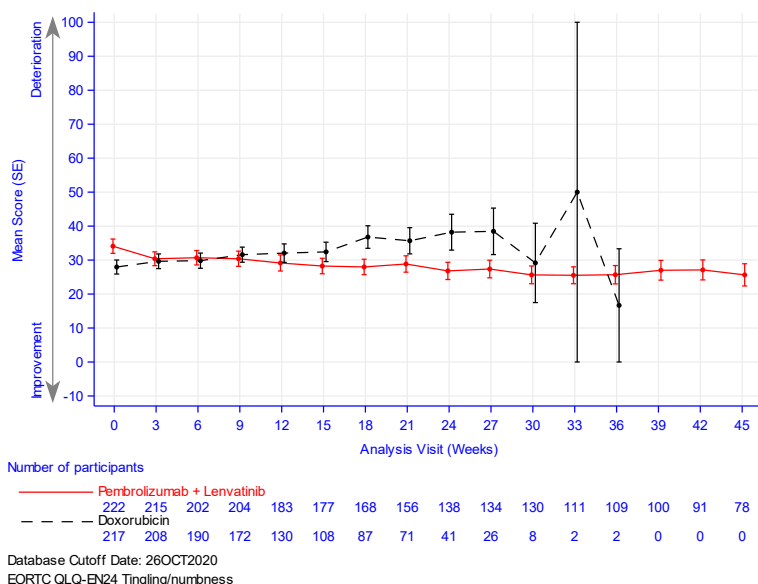


Abbildung 40: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Kribbel-/Taubheitsgefühl zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-47 und Abbildung 40 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Kribbel- und Taubheitsgefühl des EORTC QLQ-EN24 zwischen den Patientinnen, die die

Kombinationstherapie erhielten und den Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhielten, zu Beginn kaum unterscheiden und ab Woche 18 leicht auseinander gehen. Wohingegen die Werte im Interventionsarm sich leicht verbessern, verschlechtern sich die Werte im Kontrollarm kontinuierlich. Der sinkende Stichprobenumfang zum Ende der Beobachtungszeit führt zu einer wachsenden Unsicherheit der Schätzung; ab Woche 39 ist unter der Kontrolltherapie keine Patientin unter Beobachtung verblieben.

EORTC QLQ-EN24: Symptomskala Muskulärer Schmerz

Tabelle 4-48: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Muskulärer Schmerz des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-EN24 Muskulärer Schmerz	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 240	Doxorubicin ^b N ^c = 233
Baseline		
N ^d	222	217
Mittelwert (SD)	25,4 (27,5)	22,7 (28,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^d	215	208
Mittelwert (SD)	30,7 (27,9)	23,4 (27,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^d	202	190
Mittelwert (SD)	34,0 (30,8)	23,9 (27,5)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^d	204	172
Mittelwert (SD)	34,8 (29,8)	24,2 (27,0)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^d	183	130
Mittelwert (SD)	34,2 (30,5)	25,9 (27,0)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 15		
N ^d	177	108
Mittelwert (SD)	33,3 (32,0)	28,7 (29,0)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		

EORTC QLQ-EN24 Muskulärer Schmerz	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 240	Doxorubicin ^b N ^c = 233
N ^d	168	87
Mittelwert (SD)	32,9 (29,0)	36,4 (30,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 21		
N ^d	156	71
Mittelwert (SD)	36,3 (30,4)	32,9 (29,5)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^d	138	41
Mittelwert (SD)	33,3 (32,2)	34,1 (28,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 27		
N ^d	134	26
Mittelwert (SD)	30,6 (29,8)	30,8 (22,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 30		
N ^d	130	8
Mittelwert (SD)	33,6 (28,9)	33,3 (25,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (16,7; 50,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 33		
N ^d	111	2
Mittelwert (SD)	33,6 (30,3)	66,7 (47,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	66,7 (33,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 36		
N ^d	109	2
Mittelwert (SD)	33,0 (29,2)	33,3 (0,0)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (33,3; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 33,3
Woche 39		
N ^d	100	0
Mittelwert (SD)	32,7 (30,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 42		
N ^d	91	0
Mittelwert (SD)	31,9 (29,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 45		

EORTC QLQ-EN24 Muskulärer Schmerz	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 240	Doxorubicin ^b N ^c = 233
N ^d	78	0
Mittelwert (SD)	32,5 (28,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 48		
N ^d	66	0
Mittelwert (SD)	32,8 (27,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 51		
N ^d	57	0
Mittelwert (SD)	30,4 (29,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 54		
N ^d	51	0
Mittelwert (SD)	28,8 (28,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 57		
N ^d	47	0
Mittelwert (SD)	25,5 (27,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 60		
N ^d	42	0
Mittelwert (SD)	33,3 (31,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 63		
N ^d	33	0
Mittelwert (SD)	31,3 (28,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 66		
N ^d	24	0
Mittelwert (SD)	30,6 (31,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 69		
N ^d	25	0
Mittelwert (SD)	33,3 (33,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 72		

EORTC QLQ-EN24 Muskulärer Schmerz	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 240	Doxorubicin ^b N ^c = 233
N ^d	22	0
Mittelwert (SD)	34,8 (34,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 75		
N ^d	20	0
Mittelwert (SD)	45,0 (34,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 78		
N ^d	20	0
Mittelwert (SD)	40,0 (35,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 81		
N ^d	17	0
Mittelwert (SD)	45,1 (35,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 84		
N ^d	9	0
Mittelwert (SD)	37,0 (38,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 87		
N ^d	6	0
Mittelwert (SD)	33,3 (29,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 90		
N ^d	8	0
Mittelwert (SD)	41,7 (42,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 83,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 93		
N ^d	7	0
Mittelwert (SD)	42,9 (46,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 96		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	50,0 (70,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	50,0 (0,0; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 99		

EORTC QLQ-EN24 Muskulärer Schmerz	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 240	Doxorubicin ^b N ^c = 233
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	33,3 (47,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 102		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	33,3 (47,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 105		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 33,3	-; -
Woche 108		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 33,3	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020 b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde. c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

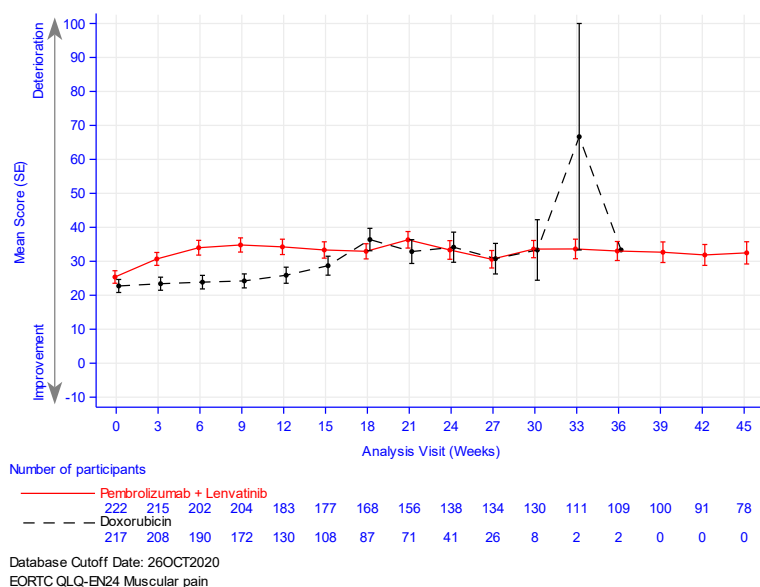


Abbildung 41: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Muskulärer Schmerz zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-48 und Abbildung 41 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Muskulärer Schmerz des EORTC QLQ-EN24 zwischen den Patientinnen, die die Kombinationstherapie erhielten und den Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhielten, leicht unterscheiden. Wohingegen die Werte im Interventionsarm sich zu Beginn verschlechtern und ab Woche 6 auf einem gleichen Niveau bleiben, verschlechtern sich die Werte im Kontrollarm kontinuierlich bis Woche 18. Ab Woche 18 sind die Behandlungsarme auf einem gleichen Niveau. Der sinkende Stichprobenumfang zum Ende der Beobachtungszeit führt zu einer wachsenden Unsicherheit der Schätzung; ab Woche 39 ist unter der Kontrolltherapie keine Patientin unter Beobachtung verblieben.

EORTC QLQ-EN24: Symptomskala Haarausfall

Tabelle 4-49: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-EN24 Haarausfall	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 240	Doxorubicin ^b N ^c = 233
Baseline		
N ^d	222	217
Mittelwert (SD)	14,9 (31,8)	19,5 (36,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^d	215	208
Mittelwert (SD)	4,8 (15,9)	68,4 (34,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	66,7 (33,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0

EORTC QLQ-EN24 Haarausfall	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 240	Doxorubicin ^b N ^c = 233
Woche 6		
N ^d	202	190
Mittelwert (SD)	5,9 (19,0)	75,1 (34,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^d	204	172
Mittelwert (SD)	7,7 (18,7)	72,1 (37,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	100,0 (33,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^d	183	130
Mittelwert (SD)	5,6 (15,2)	69,7 (39,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	100,0 (33,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 15		
N ^d	177	108
Mittelwert (SD)	8,9 (17,9)	67,9 (40,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	100,0 (33,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^d	168	87
Mittelwert (SD)	8,7 (17,6)	65,5 (40,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	100,0 (33,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 21		
N ^d	156	71
Mittelwert (SD)	9,8 (18,6)	64,8 (41,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	100,0 (33,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^d	138	41
Mittelwert (SD)	11,1 (19,9)	67,5 (41,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	100,0 (33,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 27		
N ^d	134	26
Mittelwert (SD)	10,9 (19,5)	62,8 (43,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	83,3 (0,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^d	130	8
Mittelwert (SD)	10,8 (18,7)	29,2 (45,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0

EORTC QLQ-EN24 Haarausfall	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 240	Doxorubicin ^b N ^c = 233
Woche 33		
N ^d	111	2
Mittelwert (SD)	12,9 (22,6)	50,0 (70,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	50,0 (0,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 36		
N ^d	109	2
Mittelwert (SD)	13,1 (23,1)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 39		
N ^d	100	0
Mittelwert (SD)	13,3 (21,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 42		
N ^d	91	0
Mittelwert (SD)	14,7 (22,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 45		
N ^d	78	0
Mittelwert (SD)	11,1 (19,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 48		
N ^d	66	0
Mittelwert (SD)	12,1 (19,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 51		
N ^d	57	0
Mittelwert (SD)	9,9 (17,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 54		
N ^d	51	0
Mittelwert (SD)	13,7 (22,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 57		
N ^d	47	0
Mittelwert (SD)	14,9 (20,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -

EORTC QLQ-EN24 Haarausfall	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 240	Doxorubicin ^b N ^c = 233
Woche 60		
N ^d	42	0
Mittelwert (SD)	11,1 (17,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 63		
N ^d	33	0
Mittelwert (SD)	10,1 (17,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 66		
N ^d	24	0
Mittelwert (SD)	16,7 (24,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 69		
N ^d	25	0
Mittelwert (SD)	14,7 (21,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 72		
N ^d	22	0
Mittelwert (SD)	16,7 (19,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 75		
N ^d	20	0
Mittelwert (SD)	21,7 (24,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 78		
N ^d	20	0
Mittelwert (SD)	21,7 (31,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 81		
N ^d	17	0
Mittelwert (SD)	21,6 (26,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 84		
N ^d	9	0
Mittelwert (SD)	22,2 (23,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -

EORTC QLQ-EN24 Haarausfall	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 240	Doxorubicin ^b N ^c = 233
Woche 87		
N ^d	6	0
Mittelwert (SD)	27,8 (25,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 90		
N ^d	8	0
Mittelwert (SD)	16,7 (17,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 93		
N ^d	7	0
Mittelwert (SD)	23,8 (16,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 96		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	16,7 (23,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 99		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	33,3 (0,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 33,3	-; -
Woche 102		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	16,7 (23,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 105		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 0,0	-; -
Woche 108		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 33,3	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020 b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde. c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24		

EORTC QLQ-EN24 Haarausfall	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 240	Doxorubicin ^b N ^c = 233
items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

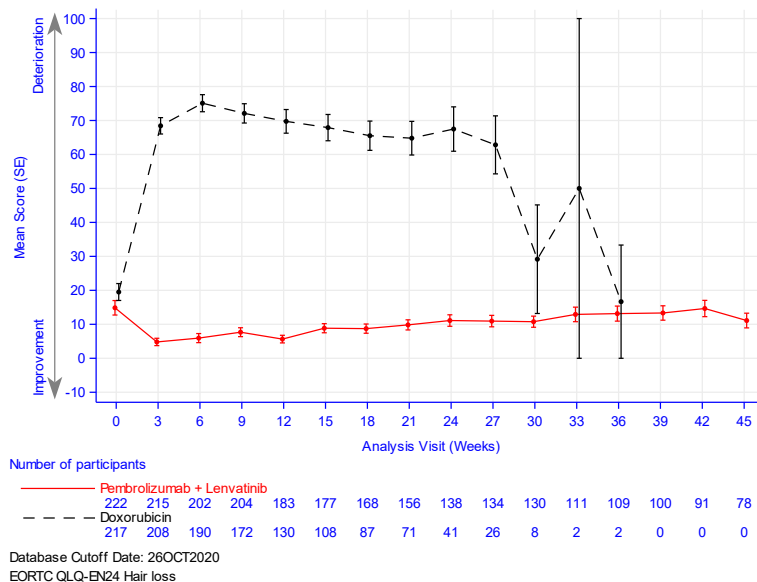


Abbildung 42: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Haarausfall zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-49 und Abbildung 42 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-EN24 zwischen den Patientinnen, die die Kombinationstherapie erhielten und den Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhielten, deutlich unterscheiden. Wohingegen die Werte im Interventionsarm sich leicht verbessern und sich zum Ausgangswert im Verlauf entwickeln, ist die deutliche Verschlechterung im Kontrollarm bereits in Woche 3 zu sehen. Diese bleibt im Zeitverlauf nahezu auf diesem Niveau. kontinuierlich. Der sinkende Stichprobenumfang zum Ende der Beobachtungszeit führt zu einer wachsenden Unsicherheit der Schätzung; ab Woche 39 ist unter der Kontrolltherapie keine Patientin unter Beobachtung verblieben.

EORTC QLQ-EN24: Symptomskala Geschmacksveränderung

Tabelle 4-50: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala

Geschmacksveränderung des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-EN24 Geschmacksveränderung	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
	N ^c = 240	N ^c = 233
Baseline		
N ^d	222	217
Mittelwert (SD)	11,1 (21,9)	17,2 (27,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^d	215	208
Mittelwert (SD)	22,9 (26,6)	32,2 (30,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^d	202	190
Mittelwert (SD)	26,9 (30,4)	41,9 (33,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^d	204	172
Mittelwert (SD)	25,3 (27,2)	41,1 (32,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (33,3; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^d	183	130
Mittelwert (SD)	26,0 (27,9)	38,5 (30,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 15		
N ^d	177	108
Mittelwert (SD)	24,9 (28,8)	45,7 (33,0)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (33,3; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^d	168	87
Mittelwert (SD)	22,6 (27,1)	48,3 (32,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (33,3; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 21		
N ^d	156	71
Mittelwert (SD)	21,6 (28,3)	43,7 (34,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)

EORTC Geschmacksveränderung	QLQ-EN24	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
		N ^c = 240	N ^c = 233
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24			
N ^d		138	41
Mittelwert (SD)		21,3 (27,6)	36,6 (30,6)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 27			
N ^d		134	26
Mittelwert (SD)		19,2 (26,6)	38,5 (30,8)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30			
N ^d		130	8
Mittelwert (SD)		23,1 (29,3)	29,2 (37,5)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 50,0)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 33			
N ^d		111	2
Mittelwert (SD)		20,7 (28,8)	50,0 (70,7)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	50,0 (0,0; 100,0)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 36			
N ^d		109	2
Mittelwert (SD)		19,3 (26,2)	66,7 (0,0)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	66,7 (66,7; 66,7)
Min, Max		0,0; 100,0	66,7; 66,7
Woche 39			
N ^d		100	0
Mittelwert (SD)		17,0 (23,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 100,0	-; -
Woche 42			
N ^d		91	0
Mittelwert (SD)		19,0 (23,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 66,7	-; -
Woche 45			
N ^d		78	0
Mittelwert (SD)		15,4 (20,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 100,0	-; -
Woche 48			
N ^d		66	0
Mittelwert (SD)		12,6 (20,9)	- (-)

EORTC Geschmacksveränderung	QLQ-EN24	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
		N ^c = 240	N ^c = 233
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 100,0	-; -
Woche 51			
N ^d		57	0
Mittelwert (SD)		12,3 (18,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 66,7	-; -
Woche 54			
N ^d		51	0
Mittelwert (SD)		12,4 (21,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 100,0	-; -
Woche 57			
N ^d		47	0
Mittelwert (SD)		12,8 (17,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 66,7	-; -
Woche 60			
N ^d		42	0
Mittelwert (SD)		12,7 (20,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 66,7	-; -
Woche 63			
N ^d		33	0
Mittelwert (SD)		9,1 (15,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 33,3	-; -
Woche 66			
N ^d		24	0
Mittelwert (SD)		13,9 (19,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 66,7	-; -
Woche 69			
N ^d		25	0
Mittelwert (SD)		14,7 (21,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 66,7	-; -
Woche 72			
N ^d		22	0
Mittelwert (SD)		16,7 (19,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 66,7	-; -
Woche 75			
N ^d		20	0

EORTC Geschmacksveränderung	QLQ-EN24	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
		N ^c = 240	N ^c = 233
Mittelwert (SD)		13,3 (16,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 33,3	-; -
Woche 78			
N ^d		20	0
Mittelwert (SD)		13,3 (16,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 33,3	-; -
Woche 81			
N ^d		17	0
Mittelwert (SD)		19,6 (20,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 66,7	-; -
Woche 84			
N ^d		9	0
Mittelwert (SD)		11,1 (16,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 33,3	-; -
Woche 87			
N ^d		6	0
Mittelwert (SD)		11,1 (17,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 33,3	-; -
Woche 90			
N ^d		8	0
Mittelwert (SD)		8,3 (15,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 33,3	-; -
Woche 93			
N ^d		7	0
Mittelwert (SD)		19,0 (37,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 100,0	-; -
Woche 96			
N ^d		2	0
Mittelwert (SD)		16,7 (23,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)		16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 33,3	-; -
Woche 99			
N ^d		2	0
Mittelwert (SD)		16,7 (23,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)		16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 33,3	-; -
Woche 102			

EORTC Geschmacksveränderung	QLQ-EN24	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
		N ^c = 240	N ^c = 233
N ^d		2	0
Mittelwert (SD)		16,7 (23,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)		16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 33,3	-; -
Woche 105			
N ^d		1	0
Mittelwert (SD)		0,0 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 0,0	-; -
Woche 108			
N ^d		1	0
Mittelwert (SD)		0,0 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 0,0	-; -

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020

b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

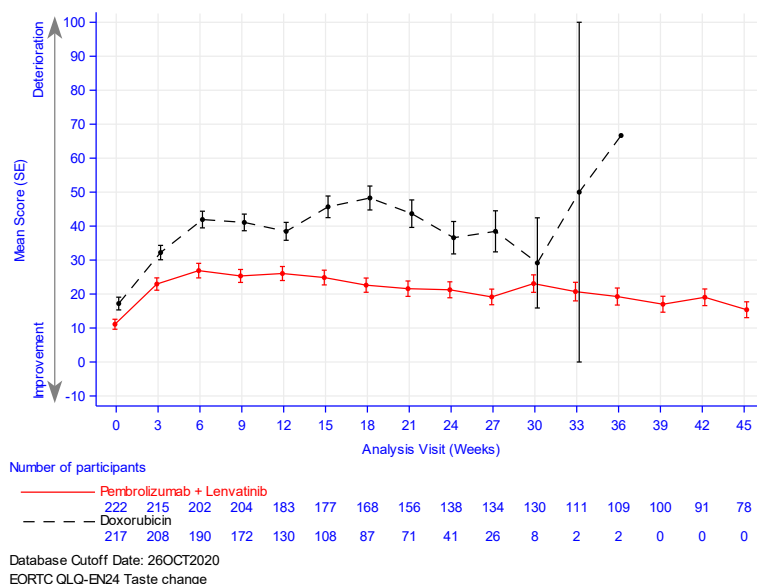


Abbildung 43: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Geschmacksveränderung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-50 und Abbildung 43 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Geschmacksveränderung des EORTC QLQ-EN24 zwischen den Patientinnen, die die

Kombinationstherapie erhielten und den Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhielten, deutlich unterscheiden. Wohingegen die Werte im Interventionsarm sich leicht verschlechtern und ab Woche 6 sich wieder Richtung Ausgangswert entwickeln, verschlechtern sich die Werte im Kontrollarm deutlich bis Woche 18. Der sinkende Stichprobenumfang zum Ende der Beobachtungszeit führt zu einer wachsenden Unsicherheit der Schätzung; ab Woche 39 ist unter der Kontrolltherapie keine Patientin unter Beobachtung verblieben.

EQ-5D VAS: Gesundheitszustand

Tabelle 4-51: Auswertung über den Studienverlauf der EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D VAS	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Baseline		
N ^d	273	261
Mittelwert (SD)	72,8 (19,0)	72,8 (19,1)
Median (Q1; Q3)	75,0 (60,0; 89,0)	79,0 (60,0; 89,0)
Min, Max	10,0; 100,0	1,0; 100,0
Woche 3		
N ^d	260	246
Mittelwert (SD)	70,6 (17,9)	67,8 (19,1)
Median (Q1; Q3)	70,0 (60,0; 81,5)	70,0 (50,0; 81,0)
Min, Max	8,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^d	242	228
Mittelwert (SD)	69,7 (17,4)	66,6 (19,2)
Median (Q1; Q3)	70,0 (60,0; 80,0)	70,0 (50,0; 80,0)
Min, Max	10,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^d	242	206
Mittelwert (SD)	70,9 (18,5)	64,6 (21,9)
Median (Q1; Q3)	73,5 (60,0; 85,0)	69,0 (50,0; 80,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^d	222	158
Mittelwert (SD)	70,9 (17,4)	69,6 (19,0)
Median (Q1; Q3)	70,5 (60,0; 83,0)	70,0 (54,0; 85,0)
Min, Max	10,0; 100,0	4,0; 100,0
Woche 15		
N ^d	209	132
Mittelwert (SD)	70,8 (18,1)	69,5 (19,1)
Median (Q1; Q3)	71,0 (60,0; 85,0)	75,0 (55,5; 83,5)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^d	205	106
Mittelwert (SD)	71,4 (18,3)	66,3 (21,5)
Median (Q1; Q3)	75,0 (60,0; 88,0)	70,0 (50,0; 80,0)

EQ-5D VAS	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Min, Max	20,0; 100,0	0,0; 96,0
Woche 21		
N ^d	189	86
Mittelwert (SD)	72,1 (17,2)	69,4 (18,2)
Median (Q1; Q3)	75,0 (60,0; 85,0)	77,0 (51,0; 81,0)
Min, Max	10,0; 100,0	22,0; 97,0
Woche 24		
N ^d	170	48
Mittelwert (SD)	71,1 (19,4)	64,4 (22,3)
Median (Q1; Q3)	75,0 (60,0; 85,0)	70,0 (49,5; 80,0)
Min, Max	0,0; 100,0	10,0; 99,0
Woche 27		
N ^d	164	34
Mittelwert (SD)	72,5 (17,7)	70,5 (19,1)
Median (Q1; Q3)	75,5 (60,5; 85,0)	78,5 (59,0; 82,0)
Min, Max	0,0; 100,0	20,0; 98,0
Woche 30		
N ^d	158	8
Mittelwert (SD)	71,4 (17,4)	72,6 (18,4)
Median (Q1; Q3)	71,0 (60,0; 85,0)	77,5 (60,0; 84,5)
Min, Max	11,0; 100,0	40,0; 97,0
Woche 33		
N ^d	139	2
Mittelwert (SD)	73,3 (16,9)	72,5 (3,5)
Median (Q1; Q3)	79,0 (60,0; 86,0)	72,5 (70,0; 75,0)
Min, Max	30,0; 100,0	70,0; 75,0
Woche 36		
N ^d	134	2
Mittelwert (SD)	73,6 (17,0)	65,0 (7,1)
Median (Q1; Q3)	75,5 (64,0; 88,0)	65,0 (60,0; 70,0)
Min, Max	10,0; 100,0	60,0; 70,0
Woche 39		
N ^d	124	0
Mittelwert (SD)	75,2 (16,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	79,5 (65,0; 90,0)	- (-; -)
Min, Max	10,0; 100,0	-; -
Woche 42		
N ^d	115	0
Mittelwert (SD)	74,9 (17,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,0 (65,0; 89,0)	- (-; -)
Min, Max	10,0; 100,0	-; -
Woche 45		
N ^d	99	0
Mittelwert (SD)	74,5 (18,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	78,0 (60,0; 90,0)	- (-; -)

EQ-5D VAS	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Min, Max	10,0; 100,0	-; -
Woche 48		
N ^d	89	0
Mittelwert (SD)	75,3 (18,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,0 (65,0; 90,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 51		
N ^d	77	0
Mittelwert (SD)	76,9 (15,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,0 (68,0; 89,0)	- (-; -)
Min, Max	39,0; 100,0	-; -
Woche 54		
N ^d	71	0
Mittelwert (SD)	76,8 (14,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,0 (66,0; 89,0)	- (-; -)
Min, Max	36,0; 100,0	-; -
Woche 57		
N ^d	66	0
Mittelwert (SD)	76,3 (16,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,5 (67,0; 90,0)	- (-; -)
Min, Max	30,0; 98,0	-; -
Woche 60		
N ^d	59	0
Mittelwert (SD)	74,8 (17,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,0 (60,0; 89,0)	- (-; -)
Min, Max	17,0; 99,0	-; -
Woche 63		
N ^d	51	0
Mittelwert (SD)	75,0 (14,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,0 (67,0; 85,0)	- (-; -)
Min, Max	36,0; 99,0	-; -
Woche 66		
N ^d	41	0
Mittelwert (SD)	75,6 (16,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,0 (65,0; 90,0)	- (-; -)
Min, Max	34,0; 99,0	-; -
Woche 69		
N ^d	42	0
Mittelwert (SD)	75,9 (17,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	81,0 (60,0; 90,0)	- (-; -)
Min, Max	38,0; 98,0	-; -
Woche 72		
N ^d	40	0
Mittelwert (SD)	75,7 (14,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,0 (68,5; 87,5)	- (-; -)

EQ-5D VAS	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Min, Max	30,0; 95,0	-; -
Woche 75		
N ^d	36	0
Mittelwert (SD)	74,6 (17,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	79,5 (62,5; 90,0)	- (-; -)
Min, Max	20,0; 95,0	-; -
Woche 78		
N ^d	37	0
Mittelwert (SD)	75,8 (16,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,0 (68,0; 86,0)	- (-; -)
Min, Max	30,0; 97,0	-; -
Woche 81		
N ^d	32	0
Mittelwert (SD)	76,4 (13,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	79,5 (68,0; 90,0)	- (-; -)
Min, Max	49,0; 93,0	-; -
Woche 84		
N ^d	23	0
Mittelwert (SD)	73,5 (16,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	79,0 (60,0; 86,0)	- (-; -)
Min, Max	30,0; 95,0	-; -
Woche 87		
N ^d	18	0
Mittelwert (SD)	76,6 (17,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	81,5 (70,0; 90,0)	- (-; -)
Min, Max	30,0; 92,0	-; -
Woche 90		
N ^d	19	0
Mittelwert (SD)	75,4 (16,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,0 (60,0; 89,0)	- (-; -)
Min, Max	40,0; 94,0	-; -
Woche 93		
N ^d	17	0
Mittelwert (SD)	73,7 (19,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,0 (70,0; 87,0)	- (-; -)
Min, Max	30,0; 96,0	-; -
Woche 96		
N ^d	11	0
Mittelwert (SD)	75,7 (20,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	87,0 (58,0; 90,0)	- (-; -)
Min, Max	30,0; 95,0	-; -
Woche 99		
N ^d	9	0
Mittelwert (SD)	75,2 (14,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	78,0 (65,0; 90,0)	- (-; -)

EQ-5D VAS	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Min, Max	50,0; 90,0	-; -
Woche 102		
N ^d	8	0
Mittelwert (SD)	75,3 (11,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,0 (69,0; 82,0)	- (-; -)
Min, Max	55,0; 85,0	-; -
Woche 105		
N ^d	6	0
Mittelwert (SD)	78,5 (12,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	81,5 (77,0; 85,0)	- (-; -)
Min, Max	55,0; 91,0	-; -
Woche 108		
N ^d	5	0
Mittelwert (SD)	78,6 (13,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	84,0 (79,0; 85,0)	- (-; -)
Min, Max	55,0; 90,0	-; -
Woche 111		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	89,0 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	89,0 (89,0; 89,0)	- (-; -)
Min, Max	89,0; 89,0	-; -
Woche 114		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	86,0 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	86,0 (86,0; 86,0)	- (-; -)
Min, Max	86,0; 86,0	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020 b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde. c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EQ-5D VAS: EuroQol Visual Analogue Scale; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

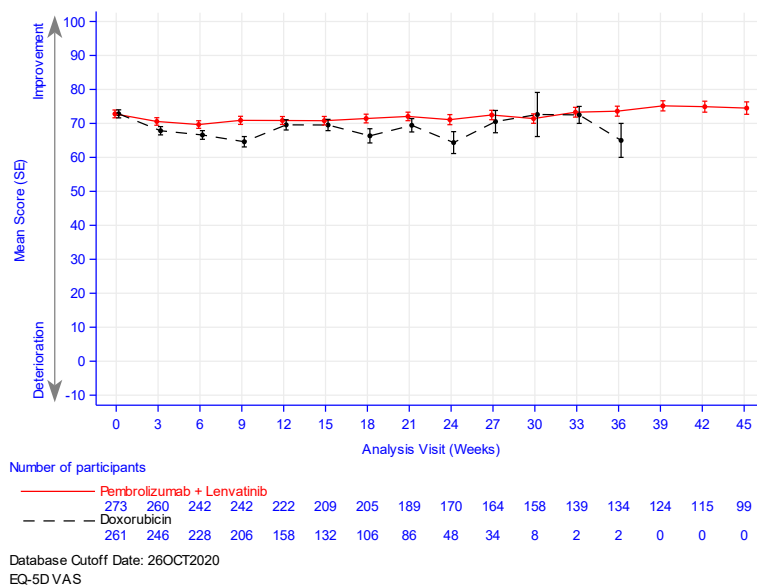


Abbildung 44: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-51 und Abbildung 44 ist ersichtlich, dass sich die Werte der EQ 5D VAS zwischen den Patientinnen, die die Kombinationstherapie erhielten und den Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhielten, nicht unterscheiden.

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

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

4.3.1.3.1.2.3 Ergänzende Morbiditätsendpunkte - RCT

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 775	Das <u>Progressionsfreie Überleben</u> ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patientinnen, die im Verlauf der Studie kein Ereignis (Progression oder Tod), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Patientinnen, die im Verlauf der Studie kein Ereignis (Progression oder Tod) haben und eine neue antineoplastische Therapie begonnen haben, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor dem Beginn der Folgetherapie zensiert. Patientinnen, die nach mindestens 2 versäumten Krankheitsbewertungen ein Ereignis (Progression oder Tod) haben, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den versäumten Bewertungen zensiert. Falls die Krankheitsprogression zwischen zwei Beobachtungszeitpunkten auftritt, wird der „wahre“ Zeitpunkt näherungsweise durch den Zeitpunkt der ersten Untersuchung bestimmt, in der ein Progress dokumentiert wird. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die <u>Objektive Ansprechrate</u> ist definiert als der Anteil der Patientinnen mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen während des Studienverlaufs. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die <u>Zeit bis zum Ansprechen</u> ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum ersten kompletten oder partiellen Ansprechen. Die <u>Dauer des Ansprechens</u> ist definiert als der Zeitraum vom ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen bis zum ersten Progress oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patientinnen, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression oder Tod), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Patientinnen, die im Verlauf der Studie kein Ereignis (Progression oder Tod) haben und eine neue antineoplastische Therapie begonnen haben, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor dem Beginn der Folgetherapie zensiert. Patientinnen, die nach mindestens 2 versäumten Krankheitsbewertungen ein Ereignis (Progression oder Tod) haben, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den versäumten Bewertungen zensiert. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee. Es werden die Patientinnen ausgewertet, die ein komplettes oder partielles Ansprechen gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) hatten. Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 26. Oktober 2020 (Interimsanalyse I, präspezifiziert) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse basieren auf der Nutzenbewertungsrelevanten Population. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind in Anhang 4-G dargestellt.
ITT: Intention-To-Treat; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Morbiditätsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 775						
Progressionsfreies Überleben	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Objektive Ansprechrates	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 775 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (24). Die ergänzenden Morbiditätsendpunkte wurden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patientinnen einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen haben oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für die ergänzenden Morbiditätsendpunkte ist somit als niedrig anzusehen.

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

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

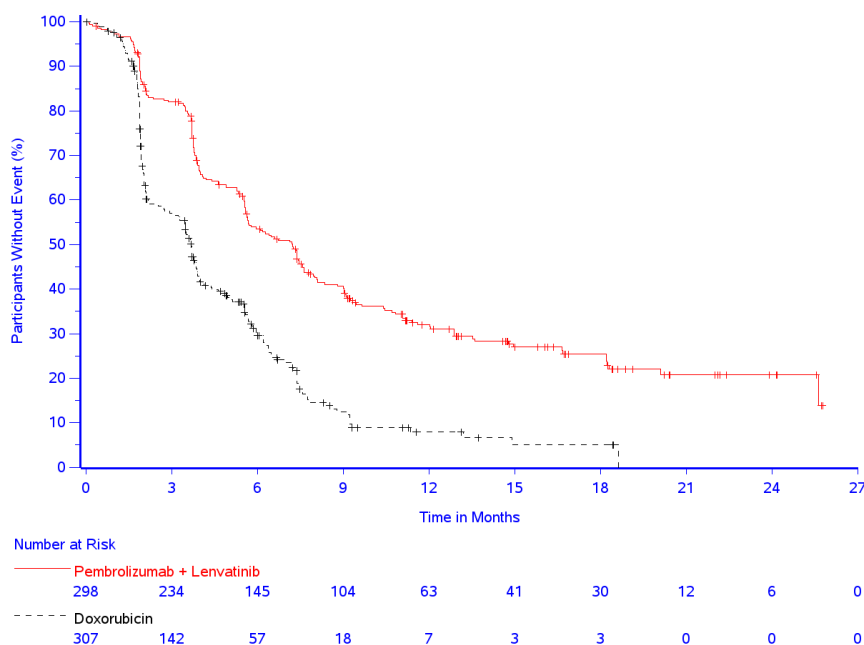
Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie:	KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b		Doxorubicin ^b		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Progressionsfreies Überleben (BICR)		298 202 (67,8)	7,2 [5,7; 7,6]	307 216 (70,4)	3,7 [3,3; 3,9]	0,47 [0,39; 0,58]	< 0,001

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020
b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.
c: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat, nutzenbewertungsrelevante Population
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
BICR: Blinded Independent Central Review; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist neben dem Gesamtüberleben primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 775. Die Erhebung erfolgt anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee. Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied HR [95 %-KI]: 0,47 [0,39; 0,58]; $p < 0,001$) von Pembrolizumab + Lenvatinib gegenüber Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes. Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt 7,2 Monate im Interventionsarm und 3,7 Monate im Kontrollarm (Tabelle 4-54, Abbildung 45).



Database Cutoff Date: 26OCT2020

Progression-Free Survival Based on BICR Assessment per RECIST 1.1

Abbildung 45: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 775

Objektive Ansprechrate

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b		Doxorubicin ^b		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b		
Studie: KEYNOTE 775 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e	Adjustierte Risikodifferenz ^f [95 %-KI]
	N ^c		N ^c				
Objektive Ansprechrater ^g	298	89 (29,9)	307	30 (9,8)	3,04 [2,07; 4,47]	< 0,001	19,90 [13,71; 26,16]

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020

b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

c: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat, nutzenbewertungsrelevante Population

d: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

f: Miettinen und Nurminen Methode, stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens

g: Antworten basieren auf der BICR Erfassung per RECIST 1.1 mit Bestätigung

BICR: Blinded Independent Central Review; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Für den Endpunkt Objektive Ansprechrate zeigt sich ein signifikanter Vorteil für Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Ansprechrate liegt unter der Kombinationstherapie bei 29,9 % und unter der Vergleichstherapie bei 9,8 % (RR [95 %-KI]: 3,04 [2,07; 4,47]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-55).

Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (26. Oktober 2020) beträgt die mediane Dauer des Ansprechens 14,9 Monate unter Pembrolizumab + Lenvatinib und 4,5 Monate unter Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt im Interventionsarm 3,5 Monate und im Kontrollarm 2,9 Monate. Während im Interventionsarm 17 Patientinnen (5,7 %) ein komplettes und 72 Patientinnen (24,2 %) ein partielles Ansprechen erreichten, waren es im Kontrollarm 6 Patientinnen (2,0 %) mit komplettem und 24 Patientinnen (7,8 %) mit partiellem Ansprechen.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 775	Zur Einschätzung der Lebensqualität werden der Globale Gesundheitsstatus und die 5 Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens herangezogen. Der <u>EORTC QLQ-C30</u> umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktionsskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Funktionsskalen gehören: Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Funktionsskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung. Die Einschätzung des Globalen Gesundheitsstatus erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (=1) bis „ausgezeichnet“ (=7) reicht. Der krankheitsspezifische <u>EORTC QLQ-EN24</u> ist ein validiertes Instrument und umfasst 24 Fragen, die in 5 Multi-Items und 8 Einzel-Items gegliedert sind. Dabei gehören zu den Funktionsskalen: Sexuelles Interesse, sexuelle Aktivität, sexueller Genuss (Einzel-Items). Zur Beantwortung der einzelnen Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung. Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (41) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei einer Patientin der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (20). Hauptanalyse: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung Von einer ersten klinisch relevanten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich die Patientin von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-EN24 verschlechtert. Das Vorgehen der Analyse Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung basiert auf der Annahme der nicht-informativen Zensurierung. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der letzten Auswertung keine Verschlechterung erfahren haben, werden zensiert. Patientinnen ohne Werte zu Studienbeginn werden an Tag 1 zensiert (d. h. zum Tag der ersten Behandlungsexposition). Ergänzende Analyse: MMRM Weiterführende Analysen durch Anwendung des Mixed-Effect Model Repeated Measures (MMRM) operationalisieren die Änderung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands als mittlere Differenzen zwischen dem Analysezeitpunkt und dem Wert zu Baseline (least square means). Hierbei entspricht ein positives Ergebnis einer Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30/ EORTC QLQ-24. Anhand des MMRM wird ein Vergleich zwischen Pembrolizumab in Kombination mit

Studie	Operationalisierung
	Lenvatinib und Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes durchgeführt. Bei signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen ($p < 0,05$) werden zudem jeweils die Standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g berichtet. Auswertung über den Studienverlauf In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Auswertung über den Studienverlauf der einzelnen Funktionsskalen dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Zeitverlauf. Der EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 wurden gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn und danach alle 3 Wochen bis Studienende erhoben. Zu Studienende wurden die Patientinnen eingeladen, sich für die web-basierten Fragebogen zu registrieren. Registrierte Patientinnen erhielten Erinnerungen, die Fragebögen kontinuierlich auszufüllen. Alle Auswertungen basieren auf dem Datenschnitt vom 26. Oktober 2020 (Interimsanalyse I, präspezifiziert). Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse basieren auf der Nutzenbewertungsrelevanten Population. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind in Anhang 4-G dargestellt. Abweichend von den oben aufgeführten Analysen werden ausschließlich MMRM-Analysen für die Gesamtpopulation berichtet, da Patientinnen mit Paclitaxel und Doxorubicin unterschiedliche PRO-Erhebungszeitpunkte aufwiesen. Für Paclitaxel wurden die Fragebögen alle 4 Wochen – entsprechend des Behandlungszyklus – erhoben. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-EN 24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-EN24; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; VAS: Visuelle Analogskala

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

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

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 775						
EORTC QLQ-C30 ^b	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EORTC QLQ-EN24 ^c	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. b: Dies umfasst die Darstellung des globalen Gesundheitsstatus und der fünf Funktionsskalen. c: Dies umfasst die Darstellung der 3 Funktionsskalen. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial cancer 24; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch die unverblindete Patientin. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und der International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die Rücklaufquote betrug beim Fragebogen EORTC QLQ-C30 bis Woche 9 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Diese fiel auf unter 70 % im Kontrollarm ab Woche 12 und im Interventionsarm ab Woche 21. Die Abnahme der Rücklaufquote unter Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes kann insbesondere mit der Progression der Erkrankung erklärt werden. Zu Woche 12 lag der Anteil der Patientinnen, für die der Grund Progression der Erkrankung für das Fehlen von Werten angegeben wurde, bei dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 bei 18,7 % und zu Woche 15 bei 25,1 %.

Bei dem Fragebogen EORTC QLQ-EN24 lag die Rücklaufquote bis Woche 6 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Diese fiel auf unter 70 % im Kontrollarm ab Woche 9 und im Interventionsarm ab Woche 12. Diese im Vergleich zu EORTC QLQ-C30 schneller abfallende

Rücklaufquote ist insbesondere drauf zurückzuführen, dass bereits zu Baseline die Rücklaufquote bei 78,7 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib war und bei 81,3 % bei Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 befindet sich in Anhang 4-G.

Trotz Verwendung geeigneter Analysemethoden besteht Potenzial für eine informative Zensierung, sodass insgesamt das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand als hoch eingestuft wird.

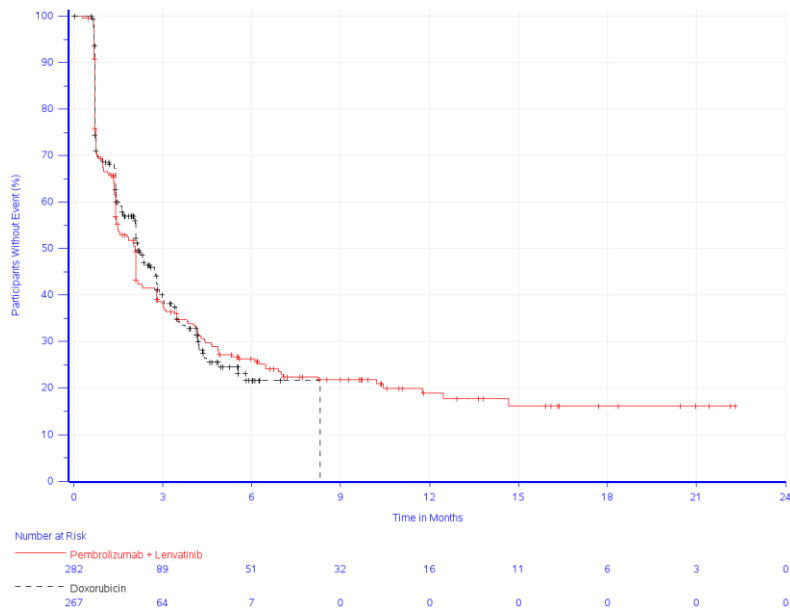
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Hauptanalyse

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b			Doxorubicin ^b			Pembrolizumab + Lenvatini b ^b vs. Doxorubicin ^b	
	Patienten mit Ereignis ^d	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten		Patienten mit Ereignis ^d	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten		Hazard Ratio [95 %-KI] ^f	p-Wert ^{f,g}
	N ^c	n (%)	[95 %-KI]	N ^c	n (%)	[95 %-KI]		
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)								
Globaler Gesundheitsstatus	282	200 (70,9)	2,07 [1,45; 2,10]	267	162 (60,7)	2,17 [2,04; 2,79]	1,02 [0,82; 1,26]	0,870
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)								
Körperliche Funktion	282	208 (73,8)	1,45 [1,41; 1,81]	267	162 (60,7)	2,10 [1,61; 2,56]	1,18 [0,96; 1,46]	0,123
Rollenfunktion	282	202 (71,6)	1,45 [1,41; 2,10]	267	177 (66,3)	1,41 [1,41; 2,07]	0,95 [0,77; 1,17]	0,642
Emotionale Funktion	282	146 (51,8)	5,52 [4,17; 8,08]	267	112 (41,9)	4,14 [2,79; -]	0,82 [0,63; 1,06]	0,135
Kognitive Funktion	282	183 (64,9)	3,32 [2,63; 4,17]	267	143 (53,6)	2,27 [2,10; 2,96]	0,93 [0,74; 1,16]	0,514
Soziale Funktion	282	194 (68,8)	2,07 [1,45; 2,33]	267	172 (64,4)	1,77 [1,41; 2,23]	0,89 [0,72; 1,10]	0,289
EORTC QLQ-EN24 Funktionsskalen (10 Punkte)								
Sexuelles Interesse	239	42 (17,6)	Nicht erreicht [-; -]	229	31 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,62; 1,62]	0,995
Sexuelle Aktivität	239	40 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	229	28 (12,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,67; 1,80]	0,714
Sexueller Genuss	58	9 (15,5)	12,88 [0,76; -]	41	7 (17,1)	5,52 [2,10; -]	1,67 [0,44; 6,29]	0,447
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020								
b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.								
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population								
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline								
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten								
f: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens								
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)								
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair; QoL: Quality of Life								

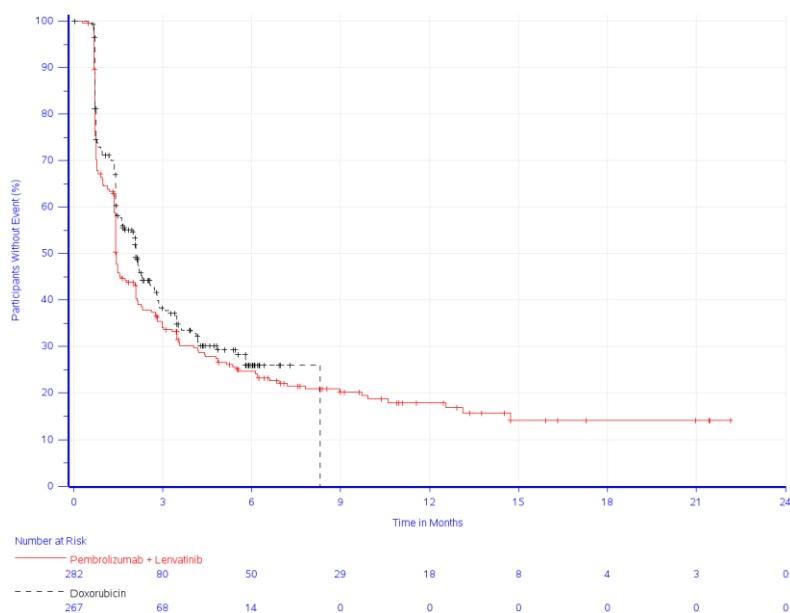
Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindesten 10 Punkte sowohl bei EORTC QLQ-C30 als auch beim krankheitsspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-EN24 in keiner der Funktionsskalen oder dem globalen Gesundheitsstatus ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-58).



Database Cutoff Date: 26OCT2020

First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL (10 points)

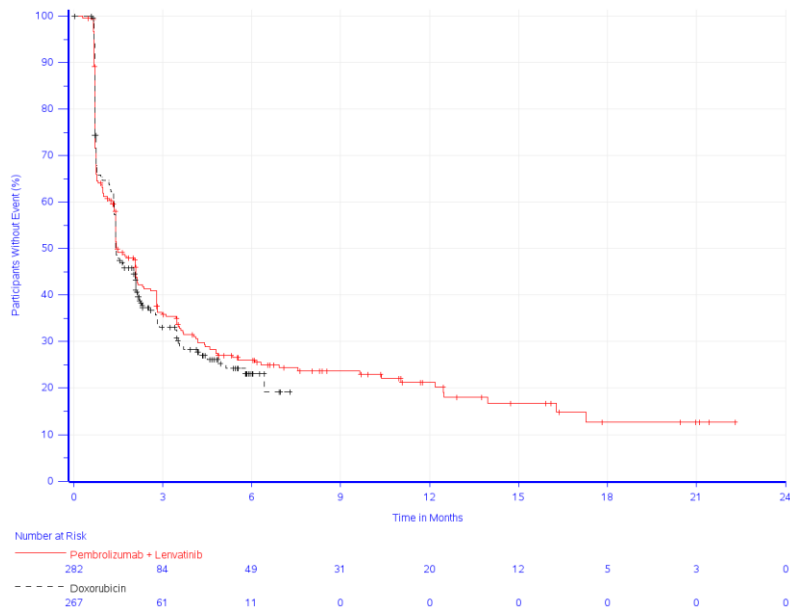
Abbildung 46: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 775



Database Cutoff Date: 26OCT2020

First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Physical Functioning (10 points)

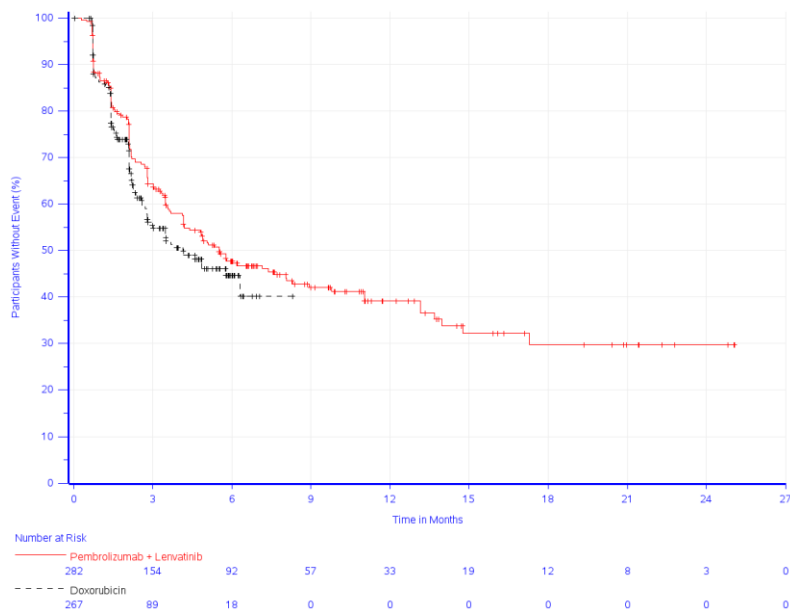
Abbildung 47: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 775



Database Cutoff Date: 26OCT2020

First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Role Functioning (10 points)

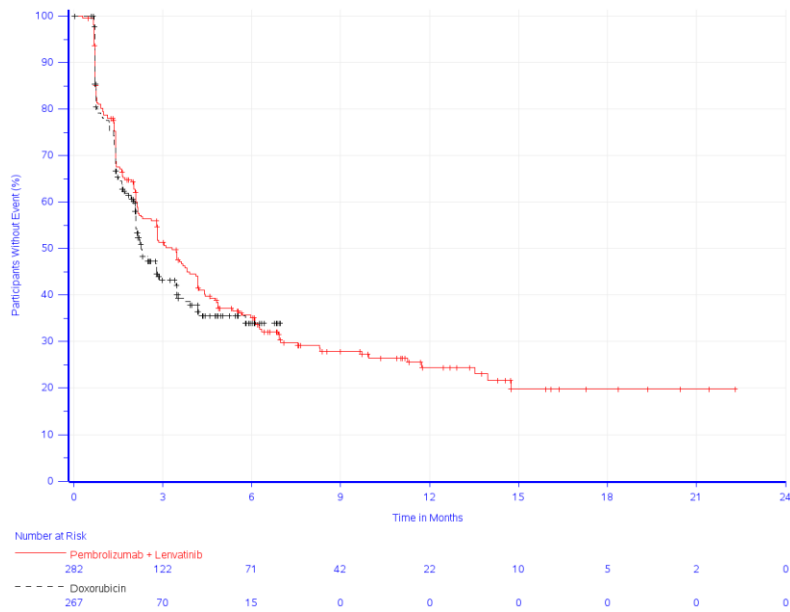
Abbildung 48: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 775



Database Cutoff Date: 26OCT2020

First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning (10 points)

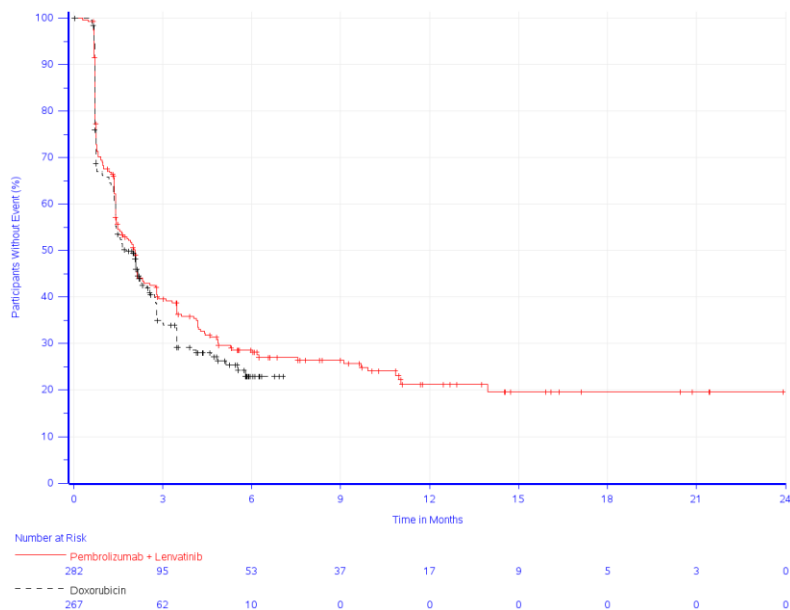
Abbildung 49: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 775



Database Cutoff Date: 26OCT2020

First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning (10 points)

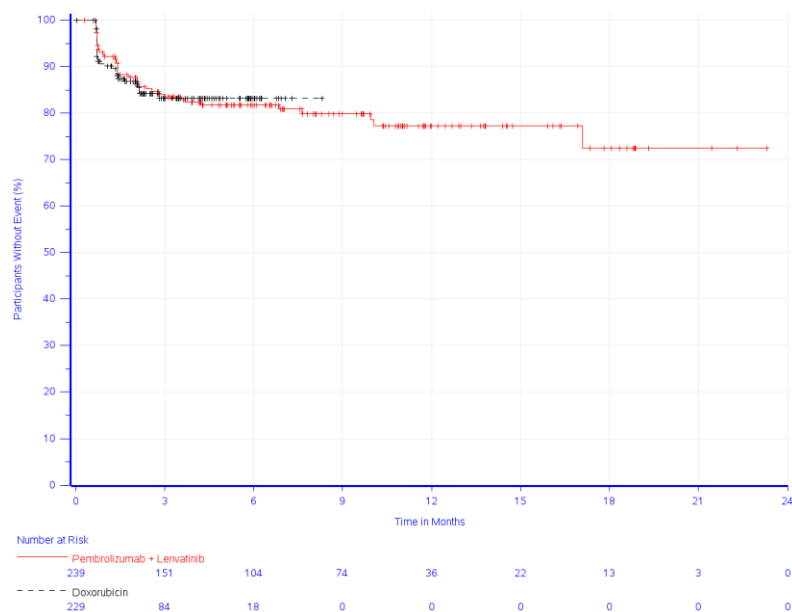
Abbildung 50: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 775



Database Cutoff Date: 26OCT2020

First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Social Functioning (10 points)

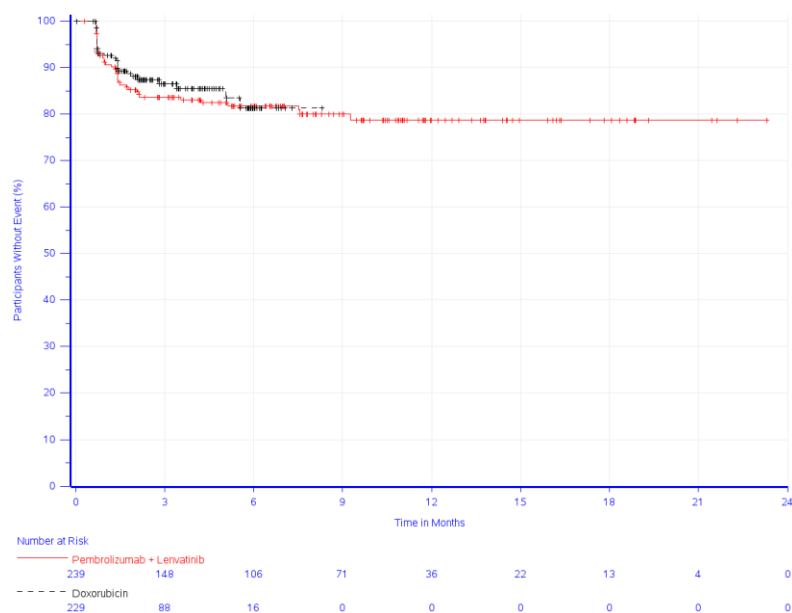
Abbildung 51: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 775



Database Cutoff Date: 26OCT2020

First Deterioration for EORTC QLQ-EN24 Sexual interest (10 points)

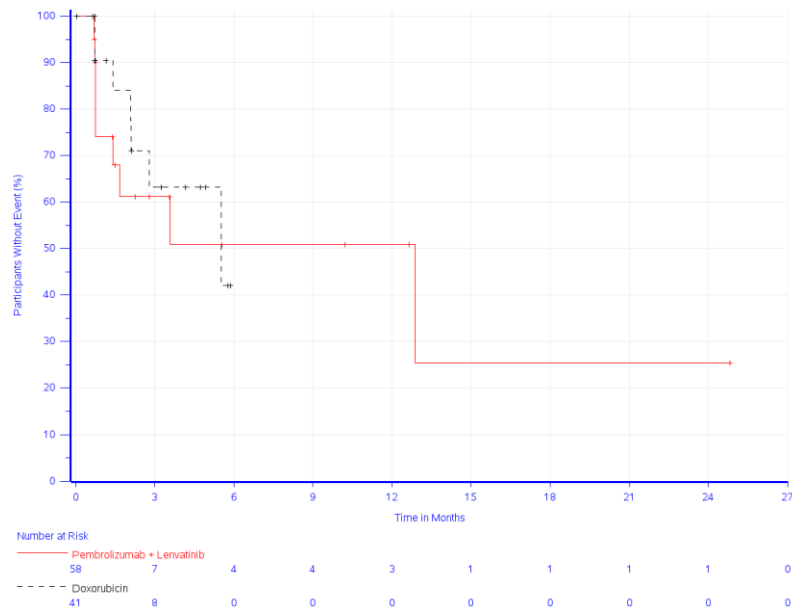
Abbildung 52: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Sexuelles Interesse des EORTC QLQ-EN24 der Studie KEYNOTE 775



Database Cutoff Date: 26OCT2020

First Deterioration for EORTC QLQ-EN24 Sexual activity (10 points)

Abbildung 53: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-EN24 der Studie KEYNOTE 775



Database Cutoff Date: 26OCT2020

First Deterioration for EORTC QLQ-EN24 Sexual enjoyment (10 points)

Abbildung 54: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Sexueller Genuss des EORTC QLQ-EN24 der Studie KEYNOTE 775

Ergänzende Analyse

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 775 ^a	N ^c	N ^d	Mittelwert zu Baseline (SD) ^e	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^f	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b	
					Mittelwert-differenz ^f [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^g [95 %-KI]
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus						
Globaler Gesundheitsstatus						
Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	282	270	65,03 (22,20)	-5,20 (0,90)	3,57	0,18
Doxorubicin ^b	267	255	64,18 (23,46)	-8,77 (1,02)	[1,02; 6,13]	[0,05; 0,32]
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen						
Körperliche Funktion						
Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	282	270	77,21 (21,17)	-8,74 (0,91)	1,68	-
Doxorubicin ^b	267	255	74,85 (21,46)	-10,42 (1,03)	[-0,89; 4,25]	-
Rollenfunktion						
Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	282	270	76,42 (26,76)	-9,62 (1,17)	2,99	-
Doxorubicin ^b	267	255	72,68 (29,00)	-12,61 (1,33)	[-0,33; 6,31]	-
Emotionale Funktion						
Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	282	270	75,62 (20,14)	2,02 (0,89)	4,99	0,27
Doxorubicin ^b	267	255	72,94 (22,76)	-2,97 (1,00)	[2,47; 7,50]	[0,14; 0,41]
Kognitive Funktion						
Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	282	270	82,96 (20,52)	-2,60 (0,89)	3,03	0,17
Doxorubicin ^b	267	255	83,59 (19,39)	-5,63 (0,99)	[0,53; 5,54]	[0,03; 0,31]
Soziale Funktion						
Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	282	270	79,69 (23,75)	-7,07 (1,21)	5,49	0,23
Doxorubicin ^b	267	255	77,39 (26,05)	-12,57 (1,34)	[2,10; 8,88]	[0,09; 0,37]
EORTC QLQ-EN24 Funktionsskalen						
Sexuelles Interesse						
Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	239	219	8,83 (18,43)	-3,81 (0,62)	0,70	-
Doxorubicin ^b	229	207	8,05 (16,73)	-4,51 (0,73)	[-1,07; 2,46]	-
Sexuelle Aktivität						
Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	239	217	7,68 (16,11)	-4,06 (0,49)	-0,31	-
Doxorubicin ^b	229	206	6,15 (14,91)	-3,75 (0,58)	[-1,73; 1,10]	-
Sexueller Genuss						
Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	58	20	38,33 (29,17)	-7,24 (4,43)	-8,28	-
Doxorubicin ^b	41	22	40,91 (28,97)	1,03 (3,43)	[-17,29; 0,73]	-

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020

b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population

d: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen

e: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patienten berechnet, für die Daten vorliegen.

f: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und den Stratifizierungsfaktoren MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet.

g: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges's g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null

Studie:	KEYNOTE	775 ^a	N ^c	N ^d	Mittelwert zu Baseline (SD) ^e	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^f	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b	
							Mittelwert-differenz ^f [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^g [95 %-KI]
ausschließt								
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler								

Bei der Auswertung des EORTC QLQ-C30 zeigt sich hinsichtlich der Änderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum insgesamt im Globalen Gesundheitsstatus sowie in den Funktionsskalen Emotionale Funktion, Soziale Funktion und Kognitive Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes. Das 95 %-KI der SMD) schließt bei den genannten Skalen den Wert 0,2 ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt.

Bezüglich der Auswertung des EORTC QLQ-EN24 zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-59).

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

Tabelle 4-60: Auswertung über den Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
	N ^c = 282	N ^c = 267
Baseline		
N ^d	270	256
Mittelwert (SD)	65,0 (22,2)	64,3 (23,4)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50,0; 83,3)	66,7 (50,0; 83,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^d	258	244
Mittelwert (SD)	60,3 (20,4)	59,3 (22,4)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50,0; 75,0)	66,7 (41,7; 75,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^d	242	226
Mittelwert (SD)	61,4 (20,0)	58,2 (23,4)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50,0; 75,0)	58,3 (41,7; 83,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^d	241	205
Mittelwert (SD)	62,4 (20,0)	57,4 (23,2)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50,0; 75,0)	66,7 (41,7; 75,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^d	222	157
Mittelwert (SD)	61,5 (19,8)	60,9 (21,3)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50,0; 75,0)	66,7 (50,0; 83,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 15		
N ^d	209	131
Mittelwert (SD)	62,3 (20,4)	61,0 (21,4)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50,0; 83,3)	66,7 (50,0; 83,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^d	204	106
Mittelwert (SD)	62,7 (20,3)	58,8 (22,0)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50,0; 83,3)	66,7 (50,0; 75,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 21		
N ^d	189	85
Mittelwert (SD)	63,8 (19,4)	60,6 (19,5)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50,0; 83,3)	66,7 (50,0; 75,0)

EORTC QLQ-C30 Gesundheitsstatus	Globaler	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
		N ^c = 282	N ^c = 267
Min, Max		0,0; 100,0	8,3; 100,0
Woche 24			
N ^d		170	47
Mittelwert (SD)		64,4 (19,3)	59,0 (22,1)
Median (Q1; Q3)		66,7 (50,0; 83,3)	66,7 (41,7; 83,3)
Min, Max		16,7; 100,0	16,7; 100,0
Woche 27			
N ^d		164	34
Mittelwert (SD)		64,3 (18,6)	64,2 (22,8)
Median (Q1; Q3)		66,7 (50,0; 75,0)	66,7 (50,0; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30			
N ^d		157	8
Mittelwert (SD)		62,4 (20,7)	66,7 (12,6)
Median (Q1; Q3)		66,7 (50,0; 75,0)	66,7 (58,3; 75,0)
Min, Max		0,0; 100,0	50,0; 83,3
Woche 33			
N ^d		138	2
Mittelwert (SD)		64,8 (19,0)	79,2 (5,9)
Median (Q1; Q3)		66,7 (50,0; 83,3)	79,2 (75,0; 83,3)
Min, Max		8,3; 100,0	75,0; 83,3
Woche 36			
N ^d		134	2
Mittelwert (SD)		65,2 (18,6)	29,2 (17,7)
Median (Q1; Q3)		66,7 (50,0; 83,3)	29,2 (16,7; 41,7)
Min, Max		0,0; 100,0	16,7; 41,7
Woche 39			
N ^d		124	0
Mittelwert (SD)		69,0 (19,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)		66,7 (58,3; 83,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 100,0	-; -
Woche 42			
N ^d		115	0
Mittelwert (SD)		65,2 (19,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)		66,7 (50,0; 83,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 100,0	-; -
Woche 45			
N ^d		99	0
Mittelwert (SD)		66,3 (20,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)		66,7 (50,0; 83,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 100,0	-; -
Woche 48			
N ^d		89	0
Mittelwert (SD)		66,4 (20,7)	- (-)

EORTC QLQ-C30 Gesundheitsstatus	Globaler	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
		N ^c = 282	N ^c = 267
Median (Q1; Q3)		66,7 (58,3; 83,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 100,0	-; -
Woche 51			
N ^d		77	0
Mittelwert (SD)		68,5 (17,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)		66,7 (66,7; 83,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 100,0	-; -
Woche 54			
N ^d		71	0
Mittelwert (SD)		70,0 (16,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)		66,7 (66,7; 83,3)	- (-; -)
Min, Max		25,0; 100,0	-; -
Woche 57			
N ^d		66	0
Mittelwert (SD)		69,4 (16,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)		66,7 (66,7; 83,3)	- (-; -)
Min, Max		33,3; 100,0	-; -
Woche 60			
N ^d		59	0
Mittelwert (SD)		65,7 (20,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)		66,7 (50,0; 83,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 100,0	-; -
Woche 63			
N ^d		50	0
Mittelwert (SD)		67,2 (18,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)		66,7 (50,0; 83,3)	- (-; -)
Min, Max		16,7; 100,0	-; -
Woche 66			
N ^d		41	0
Mittelwert (SD)		70,5 (15,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)		66,7 (66,7; 83,3)	- (-; -)
Min, Max		33,3; 100,0	-; -
Woche 69			
N ^d		42	0
Mittelwert (SD)		67,5 (18,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)		66,7 (58,3; 83,3)	- (-; -)
Min, Max		16,7; 100,0	-; -
Woche 72			
N ^d		40	0
Mittelwert (SD)		69,4 (16,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)		70,8 (66,7; 83,3)	- (-; -)
Min, Max		33,3; 91,7	-; -
Woche 75			
N ^d		36	0

EORTC QLQ-C30 Gesundheitsstatus	Globaler	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
		N ^c = 282	N ^c = 267
Mittelwert (SD)		63,0 (17,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)		66,7 (50,0; 75,0)	- (-; -)
Min, Max		16,7; 100,0	-; -
Woche 78			
N ^d		37	0
Mittelwert (SD)		67,1 (19,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)		66,7 (66,7; 83,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 83,3	-; -
Woche 81			
N ^d		32	0
Mittelwert (SD)		69,8 (14,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)		66,7 (66,7; 83,3)	- (-; -)
Min, Max		33,3; 100,0	-; -
Woche 84			
N ^d		23	0
Mittelwert (SD)		66,7 (23,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)		66,7 (50,0; 83,3)	- (-; -)
Min, Max		8,3; 100,0	-; -
Woche 87			
N ^d		18	0
Mittelwert (SD)		69,9 (19,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)		75,0 (66,7; 83,3)	- (-; -)
Min, Max		16,7; 100,0	-; -
Woche 90			
N ^d		19	0
Mittelwert (SD)		68,0 (19,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)		75,0 (50,0; 83,3)	- (-; -)
Min, Max		33,3; 100,0	-; -
Woche 93			
N ^d		17	0
Mittelwert (SD)		65,7 (22,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)		75,0 (50,0; 83,3)	- (-; -)
Min, Max		16,7; 100,0	-; -
Woche 96			
N ^d		11	0
Mittelwert (SD)		68,9 (27,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)		75,0 (50,0; 83,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 100,0	-; -
Woche 99			
N ^d		9	0
Mittelwert (SD)		72,2 (12,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)		75,0 (66,7; 83,3)	- (-; -)
Min, Max		50,0; 83,3	-; -
Woche 102			

EORTC QLQ-C30 Gesundheitsstatus	Globaler	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
		N ^c = 282	N ^c = 267
N ^d		8	0
Mittelwert (SD)		78,1 (13,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)		83,3 (75,0; 83,3)	- (-; -)
Min, Max		50,0; 91,7	-; -
Woche 105			
N ^d		6	0
Mittelwert (SD)		73,6 (14,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)		75,0 (66,7; 83,3)	- (-; -)
Min, Max		50,0; 91,7	-; -
Woche 108			
N ^d		5	0
Mittelwert (SD)		76,7 (18,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)		75,0 (75,0; 83,3)	- (-; -)
Min, Max		50,0; 100,0	-; -
Woche 111			
N ^d		1	0
Mittelwert (SD)		83,3 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)		83,3 (83,3; 83,3)	- (-; -)
Min, Max		83,3; 83,3	-; -
Woche 114			
N ^d		1	0
Mittelwert (SD)		66,7 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)		66,7 (66,7; 66,7)	- (-; -)
Min, Max		66,7; 66,7	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020 b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde. c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung			

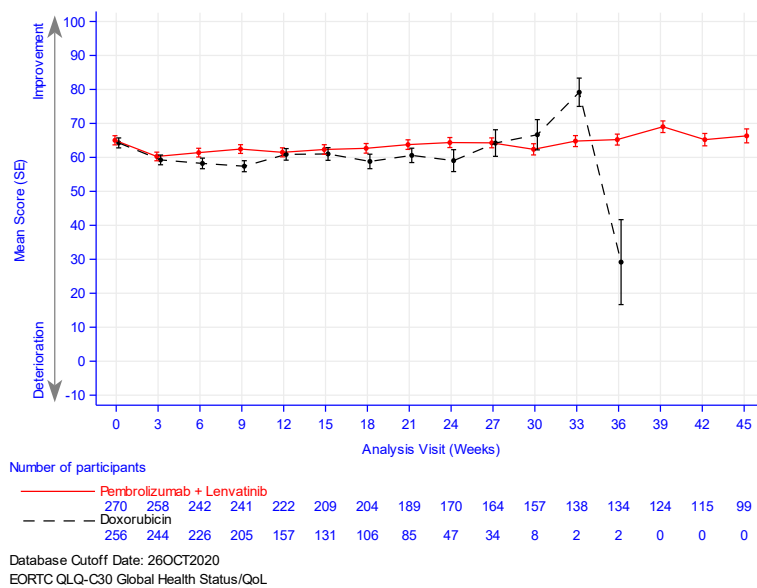


Abbildung 55: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert $\pm$ Standardfehler des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-60 und Abbildung 55 ist ersichtlich, dass sich die Werte des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patientinnen, die mit Pembrolizumab + Lenvatinib behandelt wurden und den Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhielten, nicht unterscheiden und auf einem gleichen Niveau bleiben. Der sinkende Stichprobenumfang zum Ende der Beobachtungszeit führt zu einer wachsenden Unsicherheit der Schätzung; ab Woche 39 ist unter der Kontrolltherapie keine Patientin unter Beobachtung verblieben.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Tabelle 4-61: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Baseline		
N ^d	270	256
Mittelwert (SD)	77,2 (21,2)	74,9 (21,4)
Median (Q1; Q3)	86,7 (66,7; 93,3)	80,0 (60,0; 93,3)
Min, Max	6,7; 100,0	6,7; 100,0
Woche 3		
N ^d	258	244
Mittelwert (SD)	71,2 (22,0)	71,0 (21,8)
Median (Q1; Q3)	73,3 (60,0; 86,7)	80,0 (60,0; 86,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^d	242	226

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Mittelwert (SD)	69,8 (20,9)	68,2 (24,0)
Median (Q1; Q3)	73,3 (60,0; 86,7)	73,3 (53,3; 86,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^d	241	205
Mittelwert (SD)	71,7 (21,2)	66,6 (25,7)
Median (Q1; Q3)	80,0 (60,0; 86,7)	73,3 (53,3; 86,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^d	222	157
Mittelwert (SD)	71,8 (20,5)	70,1 (23,3)
Median (Q1; Q3)	80,0 (60,0; 86,7)	73,3 (53,3; 86,7)
Min, Max	6,7; 100,0	6,7; 100,0
Woche 15		
N ^d	209	131
Mittelwert (SD)	73,8 (20,2)	71,9 (22,3)
Median (Q1; Q3)	80,0 (60,0; 86,7)	80,0 (60,0; 86,7)
Min, Max	6,7; 100,0	13,3; 100,0
Woche 18		
N ^d	204	106
Mittelwert (SD)	72,3 (20,6)	70,9 (22,4)
Median (Q1; Q3)	80,0 (60,0; 86,7)	73,3 (60,0; 86,7)
Min, Max	6,7; 100,0	6,7; 100,0
Woche 21		
N ^d	189	85
Mittelwert (SD)	74,9 (21,1)	72,2 (21,1)
Median (Q1; Q3)	80,0 (60,0; 86,7)	73,3 (60,0; 86,7)
Min, Max	0,0; 100,0	13,3; 100,0
Woche 24		
N ^d	170	47
Mittelwert (SD)	72,9 (21,8)	68,5 (27,4)
Median (Q1; Q3)	80,0 (66,7; 86,7)	80,0 (46,7; 93,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 27		
N ^d	164	34
Mittelwert (SD)	74,1 (21,0)	72,4 (22,6)
Median (Q1; Q3)	80,0 (60,0; 86,7)	76,7 (60,0; 86,7)
Min, Max	6,7; 100,0	13,3; 100,0
Woche 30		
N ^d	157	8
Mittelwert (SD)	72,6 (20,9)	77,5 (23,6)
Median (Q1; Q3)	80,0 (60,0; 86,7)	86,7 (70,0; 90,0)
Min, Max	0,0; 100,0	26,7; 100,0
Woche 33		
N ^d	138	2

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Mittelwert (SD)	74,7 (19,5)	73,3 (28,3)
Median (Q1; Q3)	80,0 (66,7; 86,7)	73,3 (53,3; 93,3)
Min, Max	0,0; 100,0	53,3; 93,3
Woche 36		
N ^d	134	2
Mittelwert (SD)	74,2 (21,3)	66,7 (18,9)
Median (Q1; Q3)	80,0 (60,0; 86,7)	66,7 (53,3; 80,0)
Min, Max	0,0; 100,0	53,3; 80,0
Woche 39		
N ^d	124	0
Mittelwert (SD)	75,3 (20,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,0 (66,7; 86,7)	- (-; -)
Min, Max	6,7; 100,0	-; -
Woche 42		
N ^d	115	0
Mittelwert (SD)	74,9 (20,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,0 (60,0; 86,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 45		
N ^d	99	0
Mittelwert (SD)	77,0 (19,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	86,7 (66,7; 86,7)	- (-; -)
Min, Max	20,0; 100,0	-; -
Woche 48		
N ^d	89	0
Mittelwert (SD)	77,3 (20,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	86,7 (66,7; 93,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 51		
N ^d	77	0
Mittelwert (SD)	77,7 (19,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,0 (66,7; 93,3)	- (-; -)
Min, Max	20,0; 100,0	-; -
Woche 54		
N ^d	71	0
Mittelwert (SD)	78,5 (18,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 93,3)	- (-; -)
Min, Max	20,0; 100,0	-; -
Woche 57		
N ^d	66	0
Mittelwert (SD)	78,3 (17,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	86,7 (66,7; 86,7)	- (-; -)
Min, Max	20,0; 100,0	-; -
Woche 60		
N ^d	59	0

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Mittelwert (SD)	73,7 (19,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,0 (60,0; 86,7)	- (-; -)
Min, Max	20,0; 100,0	-; -
Woche 63		
N ^d	50	0
Mittelwert (SD)	78,1 (18,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	86,7 (66,7; 86,7)	- (-; -)
Min, Max	20,0; 100,0	-; -
Woche 66		
N ^d	41	0
Mittelwert (SD)	75,3 (20,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,0 (60,0; 86,7)	- (-; -)
Min, Max	20,0; 100,0	-; -
Woche 69		
N ^d	42	0
Mittelwert (SD)	77,1 (19,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	86,7 (66,7; 86,7)	- (-; -)
Min, Max	20,0; 100,0	-; -
Woche 72		
N ^d	40	0
Mittelwert (SD)	76,0 (21,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	86,7 (60,0; 90,0)	- (-; -)
Min, Max	20,0; 100,0	-; -
Woche 75		
N ^d	36	0
Mittelwert (SD)	73,0 (20,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,0 (60,0; 86,7)	- (-; -)
Min, Max	20,0; 93,3	-; -
Woche 78		
N ^d	37	0
Mittelwert (SD)	76,0 (18,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,0 (66,7; 86,7)	- (-; -)
Min, Max	20,0; 100,0	-; -
Woche 81		
N ^d	32	0
Mittelwert (SD)	77,5 (17,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,0 (73,3; 86,7)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 100,0	-; -
Woche 84		
N ^d	23	0
Mittelwert (SD)	71,0 (25,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,0 (60,0; 86,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 87		
N ^d	18	0

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Mittelwert (SD)	74,1 (22,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,0 (73,3; 86,7)	- (-; -)
Min, Max	20,0; 100,0	-; -
Woche 90		
N ^d	19	0
Mittelwert (SD)	74,0 (22,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,0 (53,3; 86,7)	- (-; -)
Min, Max	20,0; 100,0	-; -
Woche 93		
N ^d	17	0
Mittelwert (SD)	75,3 (23,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,0 (66,7; 86,7)	- (-; -)
Min, Max	20,0; 100,0	-; -
Woche 96		
N ^d	11	0
Mittelwert (SD)	77,0 (21,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	86,7 (66,7; 86,7)	- (-; -)
Min, Max	20,0; 100,0	-; -
Woche 99		
N ^d	9	0
Mittelwert (SD)	85,9 (10,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	86,7 (80,0; 93,3)	- (-; -)
Min, Max	73,3; 100,0	-; -
Woche 102		
N ^d	8	0
Mittelwert (SD)	82,5 (8,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,0 (76,7; 86,7)	- (-; -)
Min, Max	73,3; 100,0	-; -
Woche 105		
N ^d	6	0
Mittelwert (SD)	84,4 (8,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (80,0; 93,3)	- (-; -)
Min, Max	73,3; 93,3	-; -
Woche 108		
N ^d	5	0
Mittelwert (SD)	82,7 (11,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,0 (73,3; 86,7)	- (-; -)
Min, Max	73,3; 100,0	-; -
Woche 111		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	80,0 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,0 (80,0; 80,0)	- (-; -)
Min, Max	80,0; 80,0	-; -
Woche 114		
N ^d	1	0

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Mittelwert (SD)	80,0 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,0 (80,0; 80,0)	- (-; -)
Min, Max	80,0; 80,0	-; -

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020

b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

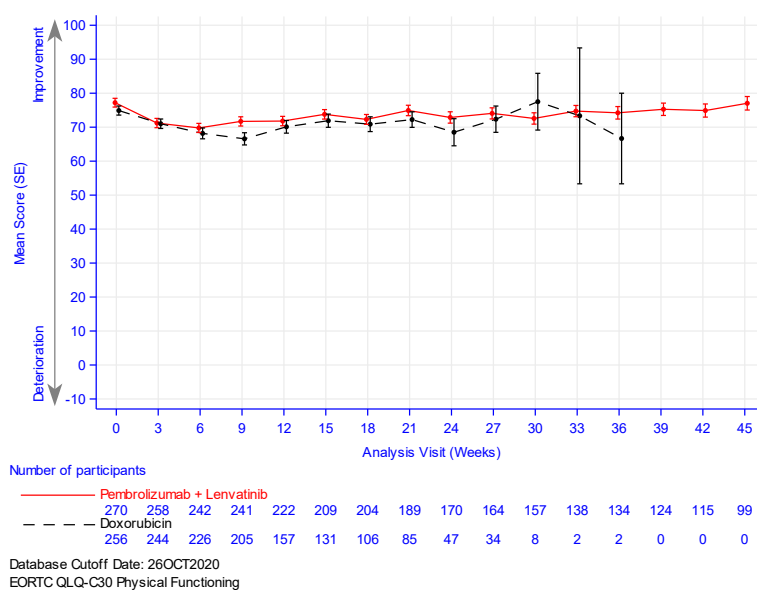


Abbildung 56: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-61 und Abbildung 56 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patientinnen, die die Kombinationstherapie erhielten und den Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhielten, nicht unterscheiden und auf einem gleichen Niveau verbleiben. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen; ab Woche 39 ist unter der Kontrolltherapie keine Patientin unter Beobachtung verblieben.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Tabelle 4-62: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Baseline		
N ^d	270	256
Mittelwert (SD)	76,4 (26,8)	72,7 (28,9)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^d	258	244
Mittelwert (SD)	68,6 (26,9)	68,1 (27,8)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50,0; 100,0)	66,7 (50,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^d	242	226
Mittelwert (SD)	67,7 (27,0)	63,1 (31,3)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50,0; 100,0)	66,7 (33,3; 83,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^d	241	205
Mittelwert (SD)	70,3 (26,4)	64,8 (31,3)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	66,7 (50,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^d	222	157
Mittelwert (SD)	69,9 (25,9)	66,6 (29,8)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	66,7 (50,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 15		
N ^d	209	131
Mittelwert (SD)	69,6 (26,8)	69,6 (28,4)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	66,7 (50,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^d	204	106
Mittelwert (SD)	70,3 (27,4)	68,2 (28,0)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	66,7 (66,7; 83,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 21		
N ^d	189	85
Mittelwert (SD)	72,8 (26,4)	68,6 (28,0)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	66,7 (50,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	170	47
Mittelwert (SD)	72,3 (27,3)	65,6 (31,2)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	66,7 (50,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 27		
N ^d	164	34
Mittelwert (SD)	73,7 (26,4)	72,1 (25,9)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	66,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^d	157	8
Mittelwert (SD)	71,4 (26,0)	83,3 (25,2)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 33		
N ^d	138	2
Mittelwert (SD)	75,1 (23,7)	66,7 (0,0)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	66,7 (66,7; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	66,7; 66,7
Woche 36		
N ^d	134	2
Mittelwert (SD)	74,4 (26,3)	50,0 (23,6)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	50,0 (33,3; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 66,7
Woche 39		
N ^d	124	0
Mittelwert (SD)	74,1 (24,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 42		
N ^d	115	0
Mittelwert (SD)	73,2 (26,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 45		
N ^d	99	0
Mittelwert (SD)	75,8 (25,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 48		
N ^d	89	0
Mittelwert (SD)	76,4 (24,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 51		

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	77	0
Mittelwert (SD)	74,5 (26,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 54		
N ^d	71	0
Mittelwert (SD)	77,2 (23,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 100,0	-; -
Woche 57		
N ^d	66	0
Mittelwert (SD)	77,3 (23,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 60		
N ^d	59	0
Mittelwert (SD)	73,4 (25,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 63		
N ^d	50	0
Mittelwert (SD)	78,0 (24,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	16,7; 100,0	-; -
Woche 66		
N ^d	41	0
Mittelwert (SD)	76,4 (22,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	16,7; 100,0	-; -
Woche 69		
N ^d	42	0
Mittelwert (SD)	77,0 (21,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	16,7; 100,0	-; -
Woche 72		
N ^d	40	0
Mittelwert (SD)	76,7 (25,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	16,7; 100,0	-; -
Woche 75		
N ^d	36	0
Mittelwert (SD)	67,6 (29,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50,0; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 78		

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	37	0
Mittelwert (SD)	74,8 (24,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 81		
N ^d	32	0
Mittelwert (SD)	73,4 (26,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	66,7 (58,3; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 84		
N ^d	23	0
Mittelwert (SD)	72,5 (30,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 87		
N ^d	18	0
Mittelwert (SD)	79,6 (28,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 90		
N ^d	19	0
Mittelwert (SD)	71,1 (29,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	66,7 (33,3; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	16,7; 100,0	-; -
Woche 93		
N ^d	17	0
Mittelwert (SD)	68,6 (32,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 96		
N ^d	11	0
Mittelwert (SD)	72,7 (30,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 99		
N ^d	9	0
Mittelwert (SD)	88,9 (16,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	66,7; 100,0	-; -
Woche 102		
N ^d	8	0
Mittelwert (SD)	85,4 (16,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	91,7 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	66,7; 100,0	-; -
Woche 105		

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	6	0
Mittelwert (SD)	80,6 (26,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	91,7 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 100,0	-; -
Woche 108		
N ^d	5	0
Mittelwert (SD)	76,7 (14,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 83,3)	- (-; -)
Min, Max	66,7; 100,0	-; -
Woche 111		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	83,3 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (83,3; 83,3)	- (-; -)
Min, Max	83,3; 83,3	-; -
Woche 114		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	66,7 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	66,7; 66,7	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020		
b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.		
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population		
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

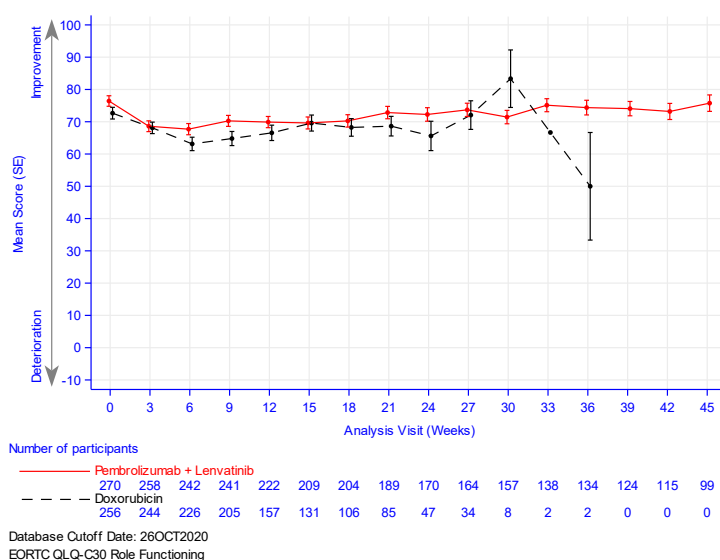


Abbildung 57: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-62 und Abbildung 57 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patientinnen, die die Kombinationstherapie erhielten und den Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhielten, nicht unterscheiden und auf einem gleichen Niveau im Vergleich zum Ausgangswert bleiben. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen; ab Woche 39 ist unter der Kontrolltherapie keine Patientin unter Beobachtung verblieben.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4-63: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Baseline		
N ^d	270	256
Mittelwert (SD)	75,6 (20,1)	72,8 (22,8)
Median (Q1; Q3)	75,0 (66,7; 91,7)	75,0 (58,3; 91,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^d	258	244
Mittelwert (SD)	80,4 (19,5)	76,2 (21,0)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	75,0 (66,7; 91,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^d	242	226
Mittelwert (SD)	79,2 (19,4)	72,7 (24,0)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 91,7)	75,0 (58,3; 91,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^d	241	205
Mittelwert (SD)	78,8 (20,6)	70,2 (25,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	75,0 (50,0; 91,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^d	222	157
Mittelwert (SD)	80,3 (19,5)	75,1 (22,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	75,0 (66,7; 91,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 15		
N ^d	209	131
Mittelwert (SD)	78,7 (20,1)	75,1 (23,5)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	75,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^d	204	106

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b	Doxorubicin ^b
	N ^c = 282	N ^c = 267
Mittelwert (SD)	79,4 (19,8)	72,5 (21,9)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	75,0 (58,3; 91,7)
Min, Max	0,0; 100,0	25,0; 100,0
Woche 21		
N ^d	189	85
Mittelwert (SD)	79,4 (19,6)	75,5 (21,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	75,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	8,3; 100,0	25,0; 100,0
Woche 24		
N ^d	170	47
Mittelwert (SD)	79,5 (19,5)	73,4 (21,7)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	66,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	25,0; 100,0
Woche 27		
N ^d	164	34
Mittelwert (SD)	81,3 (18,1)	75,2 (24,7)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	75,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	25,0; 100,0	8,3; 100,0
Woche 30		
N ^d	157	8
Mittelwert (SD)	80,6 (19,2)	81,3 (23,9)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	91,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 33		
N ^d	138	2
Mittelwert (SD)	83,6 (16,1)	70,8 (5,9)
Median (Q1; Q3)	83,3 (75,0; 100,0)	70,8 (66,7; 75,0)
Min, Max	33,3; 100,0	66,7; 75,0
Woche 36		
N ^d	134	2
Mittelwert (SD)	81,8 (19,0)	95,8 (5,9)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	95,8 (91,7; 100,0)
Min, Max	25,0; 100,0	91,7; 100,0
Woche 39		
N ^d	124	0
Mittelwert (SD)	82,1 (17,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	25,0; 100,0	-; -
Woche 42		
N ^d	115	0
Mittelwert (SD)	81,2 (19,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 45		
N ^d	99	0

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Mittelwert (SD)	83,3 (17,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	91,7 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	8,3; 100,0	-; -
Woche 48		
N ^d	89	0
Mittelwert (SD)	83,8 (20,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75,0; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	8,3; 100,0	-; -
Woche 51		
N ^d	77	0
Mittelwert (SD)	83,3 (17,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 100,0	-; -
Woche 54		
N ^d	71	0
Mittelwert (SD)	85,9 (16,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75,0; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	25,0; 100,0	-; -
Woche 57		
N ^d	66	0
Mittelwert (SD)	83,0 (19,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75,0; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 60		
N ^d	59	0
Mittelwert (SD)	80,9 (20,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	8,3; 100,0	-; -
Woche 63		
N ^d	50	0
Mittelwert (SD)	82,2 (20,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	87,5 (75,0; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 66		
N ^d	41	0
Mittelwert (SD)	86,8 (15,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75,0; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	41,7; 100,0	-; -
Woche 69		
N ^d	42	0
Mittelwert (SD)	82,5 (20,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	91,7 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	16,7; 100,0	-; -
Woche 72		
N ^d	40	0

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Mittelwert (SD)	81,7 (20,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (75,0; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 75		
N ^d	36	0
Mittelwert (SD)	77,8 (21,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 91,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 78		
N ^d	37	0
Mittelwert (SD)	81,8 (19,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (75,0; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	16,7; 100,0	-; -
Woche 81		
N ^d	32	0
Mittelwert (SD)	85,9 (14,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75,0; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	50,0; 100,0	-; -
Woche 84		
N ^d	23	0
Mittelwert (SD)	81,2 (24,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (75,0; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 87		
N ^d	18	0
Mittelwert (SD)	82,9 (24,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75,0; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	8,3; 100,0	-; -
Woche 90		
N ^d	19	0
Mittelwert (SD)	82,9 (21,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75,0; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	25,0; 100,0	-; -
Woche 93		
N ^d	17	0
Mittelwert (SD)	74,5 (28,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 91,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 96		
N ^d	11	0
Mittelwert (SD)	74,2 (29,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 99		
N ^d	9	0

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Mittelwert (SD)	81,5 (11,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (75,0; 91,7)	- (-; -)
Min, Max	66,7; 100,0	-; -
Woche 102		
N ^d	8	0
Mittelwert (SD)	89,6 (11,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	91,7 (83,3; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	66,7; 100,0	-; -
Woche 105		
N ^d	6	0
Mittelwert (SD)	83,3 (10,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	79,2 (75,0; 91,7)	- (-; -)
Min, Max	75,0; 100,0	-; -
Woche 108		
N ^d	5	0
Mittelwert (SD)	86,7 (12,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (75,0; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	75,0; 100,0	-; -
Woche 111		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	75,0 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	75,0 (75,0; 75,0)	- (-; -)
Min, Max	75,0; 75,0	-; -
Woche 114		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	66,7 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	66,7; 66,7	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020		
b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.		
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population		
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

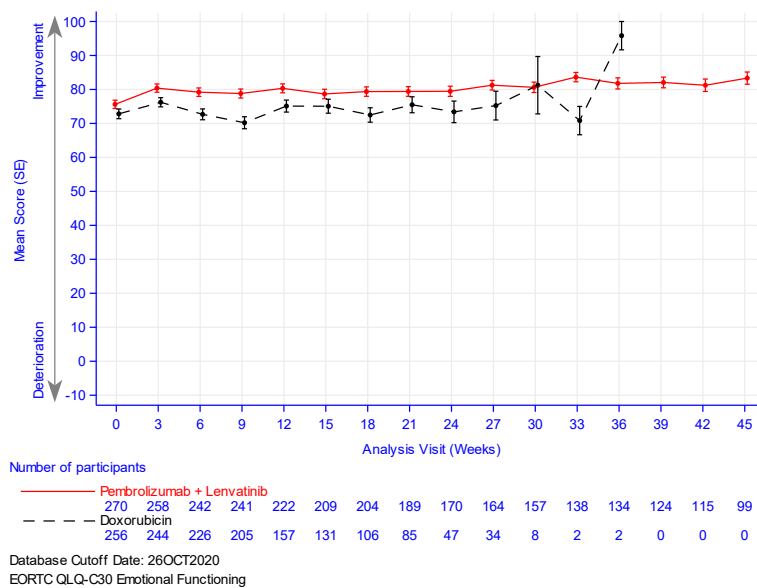


Abbildung 58: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert $\pm$ Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-63 und Abbildung 58 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patientinnen, die die Kombinationstherapie erhielten und den Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhielten, nur geringfügig unterscheiden. Wohingegen die Werte im Interventionsarm auf dem Ausgangsniveau bleiben, verschlechtern sich die Werte im Kontrollarm leicht ab Woche 6 und schwanken leicht. Der sinkende Stichprobenumfang zum Ende der Beobachtungszeit führt zu einer wachsenden Unsicherheit der Schätzung; ab Woche 39 ist unter der Kontrolltherapie keine Patientin unter Beobachtung verblieben.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Tabelle 4-64: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Baseline		
N ^d	270	256
Mittelwert (SD)	83,0 (20,5)	83,7 (19,4)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^d	258	244
Mittelwert (SD)	82,9 (21,9)	83,8 (18,9)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
Woche 6		

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	242	226
Mittelwert (SD)	81,7 (22,6)	80,4 (21,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^d	241	205
Mittelwert (SD)	81,3 (22,6)	76,7 (23,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^d	222	157
Mittelwert (SD)	82,5 (20,5)	81,7 (19,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
Woche 15		
N ^d	209	131
Mittelwert (SD)	83,0 (18,8)	81,9 (21,4)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^d	204	106
Mittelwert (SD)	83,3 (19,6)	81,8 (17,7)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 21		
N ^d	189	85
Mittelwert (SD)	82,8 (19,9)	81,4 (21,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
Woche 24		
N ^d	170	47
Mittelwert (SD)	82,7 (21,1)	79,8 (22,0)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
Woche 27		
N ^d	164	34
Mittelwert (SD)	83,2 (18,9)	80,4 (20,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 30		
N ^d	157	8
Mittelwert (SD)	82,2 (22,2)	87,5 (11,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (83,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	66,7; 100,0
Woche 33		

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	138	2
Mittelwert (SD)	84,2 (18,4)	83,3 (23,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	66,7; 100,0
Woche 36		
N ^d	134	2
Mittelwert (SD)	83,2 (20,8)	75,0 (11,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	75,0 (66,7; 83,3)
Min, Max	0,0; 100,0	66,7; 83,3
Woche 39		
N ^d	124	0
Mittelwert (SD)	83,7 (19,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 42		
N ^d	115	0
Mittelwert (SD)	84,1 (20,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 45		
N ^d	99	0
Mittelwert (SD)	85,5 (19,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 48		
N ^d	89	0
Mittelwert (SD)	85,6 (19,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 51		
N ^d	77	0
Mittelwert (SD)	86,1 (20,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 54		
N ^d	71	0
Mittelwert (SD)	86,4 (19,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 57		
N ^d	66	0
Mittelwert (SD)	84,3 (19,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 60		

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	59	0
Mittelwert (SD)	82,8 (23,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 63		
N ^d	50	0
Mittelwert (SD)	87,0 (19,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	16,7; 100,0	-; -
Woche 66		
N ^d	41	0
Mittelwert (SD)	86,2 (17,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 100,0	-; -
Woche 69		
N ^d	42	0
Mittelwert (SD)	84,5 (21,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	16,7; 100,0	-; -
Woche 72		
N ^d	40	0
Mittelwert (SD)	83,8 (22,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (75,0; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 75		
N ^d	36	0
Mittelwert (SD)	81,0 (22,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 78		
N ^d	37	0
Mittelwert (SD)	85,1 (19,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (83,3; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	16,7; 100,0	-; -
Woche 81		
N ^d	32	0
Mittelwert (SD)	85,4 (16,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 100,0	-; -
Woche 84		
N ^d	23	0
Mittelwert (SD)	80,4 (29,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (83,3; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 87		

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	18	0
Mittelwert (SD)	80,6 (26,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	16,7; 100,0	-; -
Woche 90		
N ^d	19	0
Mittelwert (SD)	80,7 (23,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	16,7; 100,0	-; -
Woche 93		
N ^d	17	0
Mittelwert (SD)	78,4 (29,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 96		
N ^d	11	0
Mittelwert (SD)	75,8 (22,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 83,3)	- (-; -)
Min, Max	16,7; 100,0	-; -
Woche 99		
N ^d	9	0
Mittelwert (SD)	87,0 (13,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (83,3; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	66,7; 100,0	-; -
Woche 102		
N ^d	8	0
Mittelwert (SD)	81,3 (13,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 91,7)	- (-; -)
Min, Max	66,7; 100,0	-; -
Woche 105		
N ^d	6	0
Mittelwert (SD)	88,9 (13,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	91,7 (83,3; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	66,7; 100,0	-; -
Woche 108		
N ^d	5	0
Mittelwert (SD)	76,7 (9,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 83,3)	- (-; -)
Min, Max	66,7; 83,3	-; -
Woche 111		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	100,0 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	100,0; 100,0	-; -
Woche 114		

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	83,3 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (83,3; 83,3)	- (-; -)
Min, Max	83,3; 83,3	-; -

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020

b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

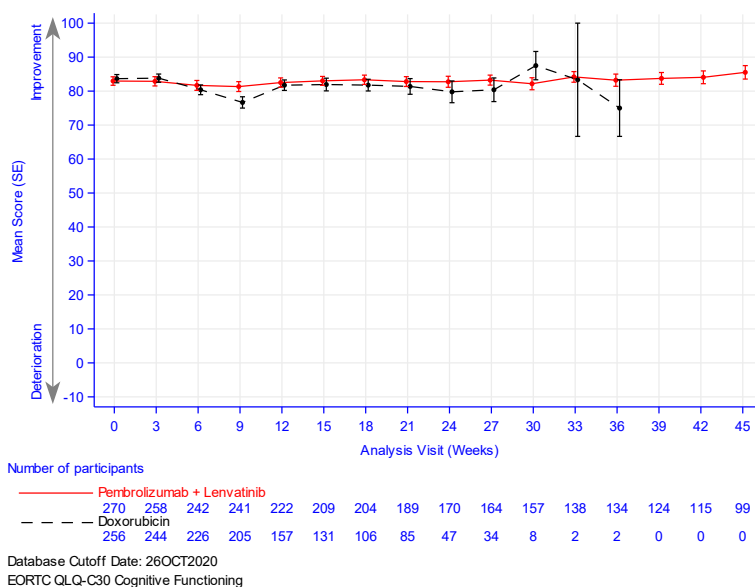


Abbildung 59: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-64 und Abbildung 59 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patientinnen, die die Kombinationstherapie erhielten und den Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhielten, nicht unterscheiden und auf dem Niveau vom Ausgangswert verbleiben. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen; ab Woche 39 ist unter der Kontrolltherapie keine Patientin unter Beobachtung verblieben.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Tabelle 4-65: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
Baseline		
N ^d	270	256
Mittelwert (SD)	79,7 (23,7)	77,4 (26,0)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^d	258	244
Mittelwert (SD)	77,6 (24,2)	72,7 (26,7)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (58,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^d	242	226
Mittelwert (SD)	76,0 (24,1)	67,4 (29,7)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	66,7 (50,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^d	241	205
Mittelwert (SD)	74,8 (25,8)	69,8 (31,5)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	66,7 (50,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^d	222	157
Mittelwert (SD)	75,9 (25,8)	71,9 (26,5)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 15		
N ^d	209	131
Mittelwert (SD)	74,3 (25,8)	73,3 (26,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^d	204	106
Mittelwert (SD)	74,2 (25,0)	70,1 (27,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	66,7 (50,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 21		
N ^d	189	85
Mittelwert (SD)	75,9 (26,4)	72,2 (26,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	66,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	170	47
Mittelwert (SD)	77,2 (26,1)	70,6 (29,7)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	66,7 (50,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 27		
N ^d	164	34
Mittelwert (SD)	77,9 (24,5)	75,0 (27,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (50,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
Woche 30		
N ^d	157	8
Mittelwert (SD)	74,9 (26,5)	91,7 (12,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	66,7; 100,0
Woche 33		
N ^d	138	2
Mittelwert (SD)	79,0 (23,8)	66,7 (47,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	66,7 (33,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 36		
N ^d	134	2
Mittelwert (SD)	78,4 (25,4)	66,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	66,7 (50,0; 83,3)
Min, Max	0,0; 100,0	50,0; 83,3
Woche 39		
N ^d	124	0
Mittelwert (SD)	78,5 (25,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 42		
N ^d	115	0
Mittelwert (SD)	78,4 (25,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 45		
N ^d	99	0
Mittelwert (SD)	80,5 (23,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 48		
N ^d	89	0
Mittelwert (SD)	80,7 (24,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 51		

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	77	0
Mittelwert (SD)	78,4 (28,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 54		
N ^d	71	0
Mittelwert (SD)	81,9 (23,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 57		
N ^d	66	0
Mittelwert (SD)	79,3 (25,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 60		
N ^d	59	0
Mittelwert (SD)	74,6 (25,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 63		
N ^d	50	0
Mittelwert (SD)	79,7 (22,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 66		
N ^d	41	0
Mittelwert (SD)	80,9 (24,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 69		
N ^d	42	0
Mittelwert (SD)	78,6 (25,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 72		
N ^d	40	0
Mittelwert (SD)	77,1 (29,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 75		
N ^d	36	0
Mittelwert (SD)	72,2 (26,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 78		

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	37	0
Mittelwert (SD)	74,8 (29,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 81		
N ^d	32	0
Mittelwert (SD)	77,6 (25,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 84		
N ^d	23	0
Mittelwert (SD)	76,8 (31,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 87		
N ^d	18	0
Mittelwert (SD)	76,9 (27,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 90		
N ^d	19	0
Mittelwert (SD)	83,3 (27,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 93		
N ^d	17	0
Mittelwert (SD)	71,6 (35,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 96		
N ^d	11	0
Mittelwert (SD)	69,7 (34,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 99		
N ^d	9	0
Mittelwert (SD)	90,7 (14,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	66,7; 100,0	-; -
Woche 102		
N ^d	8	0
Mittelwert (SD)	89,6 (19,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	50,0; 100,0	-; -
Woche 105		

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 282	Doxorubicin ^b N ^c = 267
N ^d	6	0
Mittelwert (SD)	83,3 (21,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	91,7 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	50,0; 100,0	-; -
Woche 108		
N ^d	5	0
Mittelwert (SD)	83,3 (16,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	66,7; 100,0	-; -
Woche 111		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	100,0 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	100,0; 100,0	-; -
Woche 114		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	100,0 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	100,0; 100,0	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020		
b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.		
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population		
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

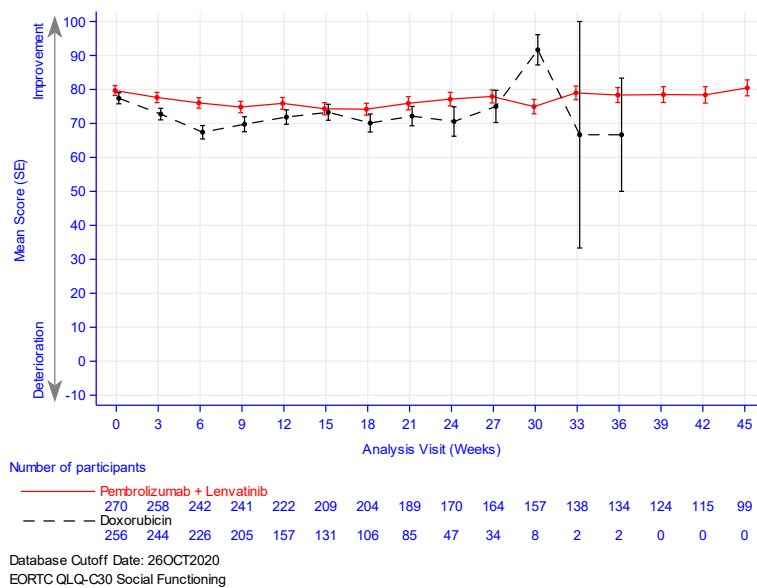


Abbildung 60: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-65 und Abbildung 60 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patientinnen, die die Kombinationstherapie erhielten und den Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhielten, nur geringfügig unterscheiden. Wohingegen die Werte im Interventionsarm auf dem Ausgangsniveau bleiben, verbessern sich die Werte im Kontrollarm leicht bis Woche 6 und verschlechtern sich danach wieder. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen; ab Woche 39 ist unter der Kontrolltherapie keine Patientin unter Beobachtung verblieben.

EORTC QLQ-EN24: Funktionsskala Sexuelles Interesse

Tabelle 4-66: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Sexuelles Interesse des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-EN24 Sexuelles Interesse	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 239	Doxorubicin ^b N ^c = 229
Baseline		
N ^d	220	209
Mittelwert (SD)	8,8 (18,4)	8,0 (16,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^d	209	203
Mittelwert (SD)	6,7 (14,5)	5,4 (13,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7

EORTC QLQ-EN24 Sexuelles Interesse	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 239	Doxorubicin ^b N ^c = 229
Woche 6		
N ^d	196	178
Mittelwert (SD)	5,8 (13,5)	5,8 (14,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^d	195	163
Mittelwert (SD)	5,1 (12,5)	5,3 (13,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 12		
N ^d	177	122
Mittelwert (SD)	6,0 (15,1)	4,9 (12,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 15		
N ^d	170	101
Mittelwert (SD)	4,9 (12,9)	5,0 (12,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 18		
N ^d	158	79
Mittelwert (SD)	4,4 (12,5)	5,1 (13,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 21		
N ^d	146	68
Mittelwert (SD)	5,5 (13,6)	4,9 (14,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 24		
N ^d	126	39
Mittelwert (SD)	6,1 (14,2)	6,0 (15,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 27		
N ^d	122	26
Mittelwert (SD)	4,9 (12,6)	2,6 (9,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
Woche 30		
N ^d	118	7
Mittelwert (SD)	5,1 (12,8)	4,8 (12,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3

EORTC QLQ-EN24 Sexuelles Interesse	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 239	Doxorubicin ^b N ^c = 229
Woche 33		
N ^d	100	2
Mittelwert (SD)	6,7 (13,4)	0,0 (0,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 0,0
Woche 36		
N ^d	99	2
Mittelwert (SD)	8,1 (17,2)	0,0 (0,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 0,0
Woche 39		
N ^d	89	0
Mittelwert (SD)	6,4 (14,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 42		
N ^d	80	0
Mittelwert (SD)	5,4 (13,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 45		
N ^d	68	0
Mittelwert (SD)	6,4 (16,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 48		
N ^d	58	0
Mittelwert (SD)	7,5 (17,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 51		
N ^d	51	0
Mittelwert (SD)	6,5 (13,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 54		
N ^d	44	0
Mittelwert (SD)	7,6 (15,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 57		
N ^d	39	0
Mittelwert (SD)	5,1 (12,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -

EORTC QLQ-EN24 Sexuelles Interesse	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 239	Doxorubicin ^b N ^c = 229
Woche 60		
N ^d	36	0
Mittelwert (SD)	5,6 (12,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 63		
N ^d	28	0
Mittelwert (SD)	7,1 (13,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 66		
N ^d	20	0
Mittelwert (SD)	5,0 (12,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 69		
N ^d	21	0
Mittelwert (SD)	4,8 (12,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 72		
N ^d	18	0
Mittelwert (SD)	5,6 (12,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 75		
N ^d	17	0
Mittelwert (SD)	7,8 (18,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 78		
N ^d	16	0
Mittelwert (SD)	4,2 (11,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 81		
N ^d	14	0
Mittelwert (SD)	2,4 (8,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 84		
N ^d	5	0
Mittelwert (SD)	6,7 (14,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -

EORTC QLQ-EN24 Sexuelles Interesse	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 239	Doxorubicin ^b N ^c = 229
Woche 87		
N ^d	5	0
Mittelwert (SD)	6,7 (14,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 90		
N ^d	5	0
Mittelwert (SD)	6,7 (14,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 93		
N ^d	6	0
Mittelwert (SD)	27,8 (39,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 96		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 0,0	-; -
Woche 99		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	16,7 (23,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 102		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 0,0	-; -
Woche 105		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 0,0	-; -
Woche 108		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 33,3	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020 b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde. c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24		

EORTC QLQ-EN24 Sexuelles Interesse	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 239	Doxorubicin ^b N ^c = 229
items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

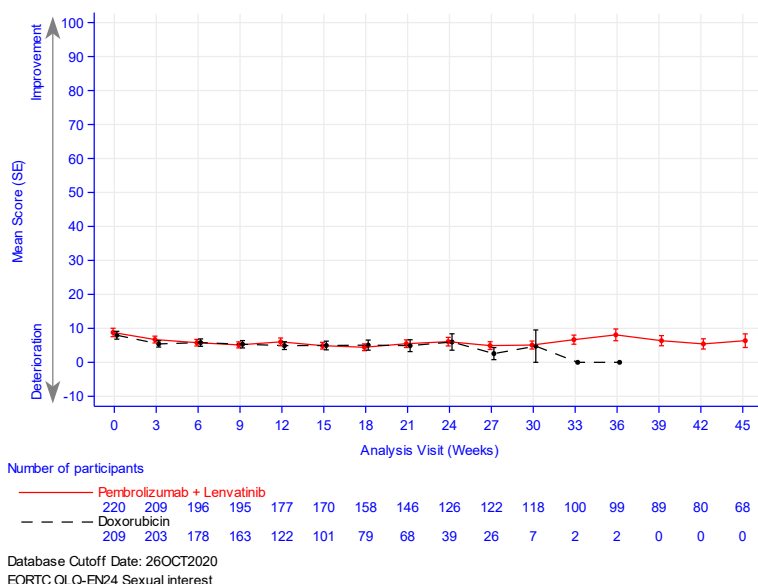


Abbildung 61: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexuelles Interesse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-66 und Abbildung 61 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Sexuelles Interesse des EORTC QLQ-EN24 zwischen den Patientinnen, die die Kombinationstherapie erhielten und den Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhielten, nicht unterscheiden und auf gleichbleibendem Niveau verlaufen.

EORTC QLQ-EN24: Funktionsskala Sexuelle Aktivität

Tabelle 4-67: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Aktivität	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 239	Doxorubicin ^b N ^c = 229
Baseline		
N ^d	218	209
Mittelwert (SD)	7,6 (16,1)	6,1 (14,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^d	207	201
Mittelwert (SD)	5,2 (12,9)	5,0 (12,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7

EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Aktivität	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 239	Doxorubicin ^b N ^c = 229
Woche 6		
N ^d	195	174
Mittelwert (SD)	3,4 (10,7)	3,8 (12,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^d	190	163
Mittelwert (SD)	3,9 (11,2)	3,9 (11,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 12		
N ^d	174	121
Mittelwert (SD)	4,0 (11,5)	4,4 (12,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 15		
N ^d	165	98
Mittelwert (SD)	2,6 (9,0)	4,4 (12,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 66,7
Woche 18		
N ^d	157	78
Mittelwert (SD)	3,4 (10,8)	4,3 (12,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 21		
N ^d	141	66
Mittelwert (SD)	2,6 (9,0)	4,5 (14,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 66,7
Woche 24		
N ^d	127	38
Mittelwert (SD)	4,2 (13,3)	4,4 (13,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 27		
N ^d	119	25
Mittelwert (SD)	3,4 (10,1)	1,3 (6,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Woche 30		
N ^d	116	7
Mittelwert (SD)	2,9 (9,4)	4,8 (12,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3

EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Aktivität	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 239	Doxorubicin ^b N ^c = 229
Woche 33		
N ^d	98	2
Mittelwert (SD)	3,1 (9,7)	0,0 (0,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 0,0
Woche 36		
N ^d	96	2
Mittelwert (SD)	3,8 (11,7)	0,0 (0,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 0,0
Woche 39		
N ^d	89	0
Mittelwert (SD)	3,0 (9,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 42		
N ^d	78	0
Mittelwert (SD)	2,1 (8,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 45		
N ^d	67	0
Mittelwert (SD)	4,5 (11,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 48		
N ^d	57	0
Mittelwert (SD)	4,7 (16,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 51		
N ^d	50	0
Mittelwert (SD)	4,7 (11,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 54		
N ^d	44	0
Mittelwert (SD)	3,0 (9,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 57		
N ^d	39	0
Mittelwert (SD)	3,4 (10,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -

EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Aktivität	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 239	Doxorubicin ^b N ^c = 229
Woche 60		
N ^d	36	0
Mittelwert (SD)	0,9 (5,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 63		
N ^d	28	0
Mittelwert (SD)	2,4 (8,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 66		
N ^d	20	0
Mittelwert (SD)	6,7 (13,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 69		
N ^d	21	0
Mittelwert (SD)	3,2 (10,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 72		
N ^d	17	0
Mittelwert (SD)	3,9 (11,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 75		
N ^d	15	0
Mittelwert (SD)	4,4 (11,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 78		
N ^d	15	0
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 0,0	-; -
Woche 81		
N ^d	13	0
Mittelwert (SD)	2,6 (9,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 84		
N ^d	5	0
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 0,0	-; -

EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Aktivität	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 239	Doxorubicin ^b N ^c = 229
Woche 87		
N ^d	5	0
Mittelwert (SD)	13,3 (18,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 90		
N ^d	5	0
Mittelwert (SD)	6,7 (14,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 93		
N ^d	6	0
Mittelwert (SD)	27,8 (39,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 96		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	16,7 (23,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 99		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	16,7 (23,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 102		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	16,7 (23,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 105		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 33,3	-; -
Woche 108		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 33,3	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020 b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde. c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24		

EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Aktivität	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 239	Doxorubicin ^b N ^c = 229
items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

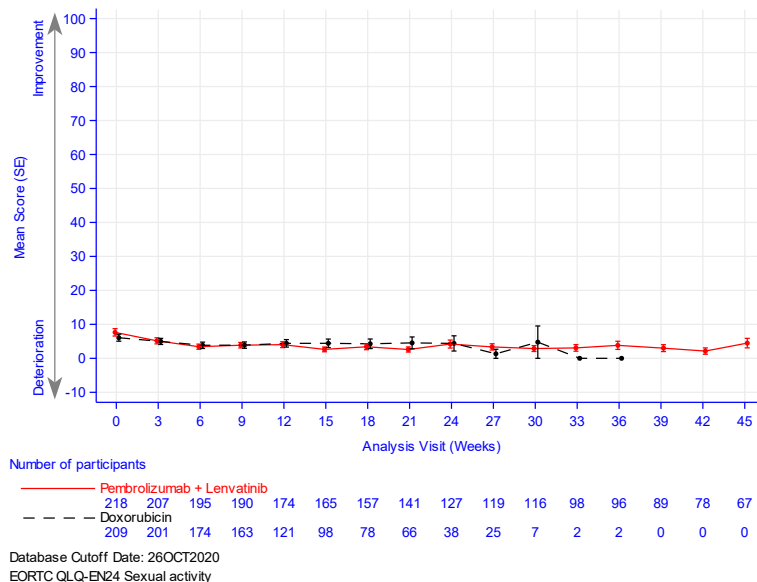


Abbildung 62: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexuelle Aktivität zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-67 und Abbildung 62 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-EN24 zwischen den Patientinnen, die die Kombinationstherapie erhielten und den Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhielten, nicht unterscheiden und auf gleichbleibendem Niveau bleiben.

EORTC QLQ-EN24: Funktionsskala Sexueller Genuss

Tabelle 4-68: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Sexueller Genuss des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-EN24 Sexueller Genuss	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 58	Doxorubicin ^b N ^c = 41
Baseline		
N ^d	33	29
Mittelwert (SD)	39,4 (29,4)	39,1 (28,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 66,7)	33,3 (33,3; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^d	21	22
Mittelwert (SD)	34,9 (24,7)	34,8 (24,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 66,7)	33,3 (33,3; 66,7)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7

EORTC QLQ-EN24 Sexueller Genuss	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 58	Doxorubicin ^b N ^c = 41
Woche 6		
N ^d	13	15
Mittelwert (SD)	25,6 (20,0)	28,9 (24,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 9		
N ^d	12	16
Mittelwert (SD)	33,3 (24,6)	41,7 (19,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (16,7; 50,0)	33,3 (33,3; 66,7)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 12		
N ^d	11	15
Mittelwert (SD)	39,4 (29,1)	35,6 (23,5)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 66,7)	33,3 (33,3; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 15		
N ^d	9	11
Mittelwert (SD)	29,6 (20,0)	42,4 (21,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	33,3 (33,3; 66,7)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 18		
N ^d	8	9
Mittelwert (SD)	37,5 (21,4)	33,3 (23,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 50,0)	33,3 (33,3; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 21		
N ^d	8	6
Mittelwert (SD)	33,3 (25,2)	50,0 (18,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (16,7; 50,0)	50,0 (33,3; 66,7)
Min, Max	0,0; 66,7	33,3; 66,7
Woche 24		
N ^d	10	4
Mittelwert (SD)	36,7 (24,6)	50,0 (19,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 66,7)	50,0 (33,3; 66,7)
Min, Max	0,0; 66,7	33,3; 66,7
Woche 27		
N ^d	7	1
Mittelwert (SD)	47,6 (32,5)	33,3 (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 66,7)	33,3 (33,3; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 33,3
Woche 30		
N ^d	8	1
Mittelwert (SD)	25,0 (23,6)	0,0 (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 0,0

EORTC QLQ-EN24 Sexueller Genuss	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 58	Doxorubicin ^b N ^c = 41
Woche 33		
N ^d	7	0
Mittelwert (SD)	33,3 (19,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 36		
N ^d	8	0
Mittelwert (SD)	33,3 (35,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 50,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
Woche 39		
N ^d	7	0
Mittelwert (SD)	23,8 (25,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 42		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	33,3 (47,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 45		
N ^d	6	0
Mittelwert (SD)	38,9 (25,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 48		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	16,7 (23,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 51		
N ^d	4	0
Mittelwert (SD)	50,0 (19,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	50,0 (33,3; 66,7)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 66,7	-; -
Woche 54		
N ^d	4	0
Mittelwert (SD)	25,0 (31,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 50,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
Woche 57		
N ^d	3	0
Mittelwert (SD)	22,2 (19,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -

EORTC QLQ-EN24 Sexueller Genuss	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 58	Doxorubicin ^b N ^c = 41
Woche 60		
N ^d	0	0
Mittelwert (SD)	- (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	- (-; -)	- (-; -)
Min, Max	-; -	-; -
Woche 63		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 33,3	-; -
Woche 66		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	16,7 (23,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
Woche 69		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 33,3	-; -
Woche 72		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 33,3	-; -
Woche 75		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 33,3	-; -
Woche 78		
N ^d	0	0
Mittelwert (SD)	- (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	- (-; -)	- (-; -)
Min, Max	-; -	-; -
Woche 81		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 33,3	-; -
Woche 84		
N ^d	0	0
Mittelwert (SD)	- (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	- (-; -)	- (-; -)
Min, Max	-; -	-; -

EORTC QLQ-EN24 Sexueller Genuss	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 58	Doxorubicin ^b N ^c = 41
Woche 87		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	33,3 (0,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 33,3	-; -
Woche 90		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 33,3	-; -
Woche 93		
N ^d	2	0
Mittelwert (SD)	33,3 (0,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 33,3	-; -
Woche 96		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 33,3	-; -
Woche 99		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 33,3	-; -
Woche 102		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 33,3	-; -
Woche 105		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 0,0	-; -
Woche 108		
N ^d	1	0
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	33,3; 33,3	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020 b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde. c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24		

EORTC QLQ-EN24 Sexueller Genuss	Studie: KEYNOTE 775 ^a	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b N ^c = 58	Doxorubicin ^b N ^c = 41
items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

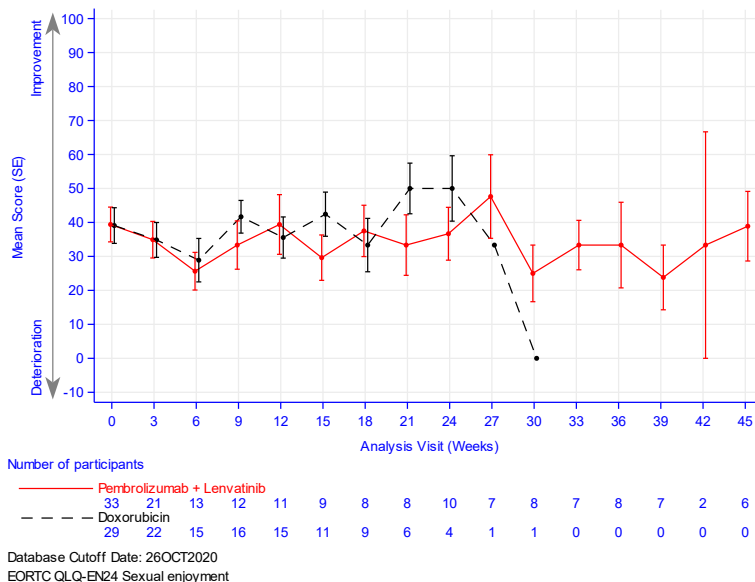


Abbildung 63: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexueller Genuss zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-68 und Abbildung 63 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Sexueller Genuss des EORTC QLQ-EN24 zwischen den Patientinnen, die die Kombinationstherapie erhielten und den Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhielten, nicht unterscheiden. Der hohe Standardfehler bereits zu Beginn der Behandlung und die schwankenden Ergebnisse sind auf den geringen Stichprobenumfang zurückzuführen. Das Ausfüllen der vorliegenden Symptomskala auf freiwilliger Basis könnte eine Erklärung für den geringen Stichprobenumfang darstellen.

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

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

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

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 775	Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse <u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses. Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einer Patientin, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht - unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel. <u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist definiert, als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation, bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschtes Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt: • Es ist tödlich • Es ist lebensbedrohlich • Es führt zur Hospitalisierung der Patientin oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts • Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung • Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich • Es ist aus einem anderen Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis <u>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.03). <u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</u>

Studie	Operationalisierung
	Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses. Patientinnen ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 26. Oktober 2020 (Interimsanalyse I, präspezifiziert) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 4.03) kodiert. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse basieren auf der Nutzenbewertungsrelevanten Population. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind in Anhang 4-G dargestellt.
APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities	

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

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

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 775						
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patientinnen der Nutzenbewertungsrelevanten Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.						
APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 775 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (24). Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ergänzend dargestellt.

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

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b			Doxorubicin ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b	
	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Unerwünschte Ereignisse	295	294 (99,7)	0,6 [0,4; 0,7]	289	287 (99,3)	0,4 [0,4; 0,6]	0,92 [0,78; 1,08]	0,305
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	295	156 (52,9)	41,6 [28,6; 56,1]	289	105 (36,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,98; 1,63]	0,071
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	295	267 (90,5)	5,1 [3,7; 6,6]	289	241 (83,4)	2,3 [2,1; 2,3]	0,69 [0,58; 0,83]	< 0,001
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	295	96 (32,5)	93,0 [64,4; -]	289	25 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,23 [1,41; 3,55]	< 0,001
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020 b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde. c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall) f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall								

Unerwünschte Ereignisse gesamt

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-71). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patientinnen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib behandelt wurden, bei 0,6 Wochen und bei Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhalten haben, bei 0,4 Wochen (Abbildung 64).

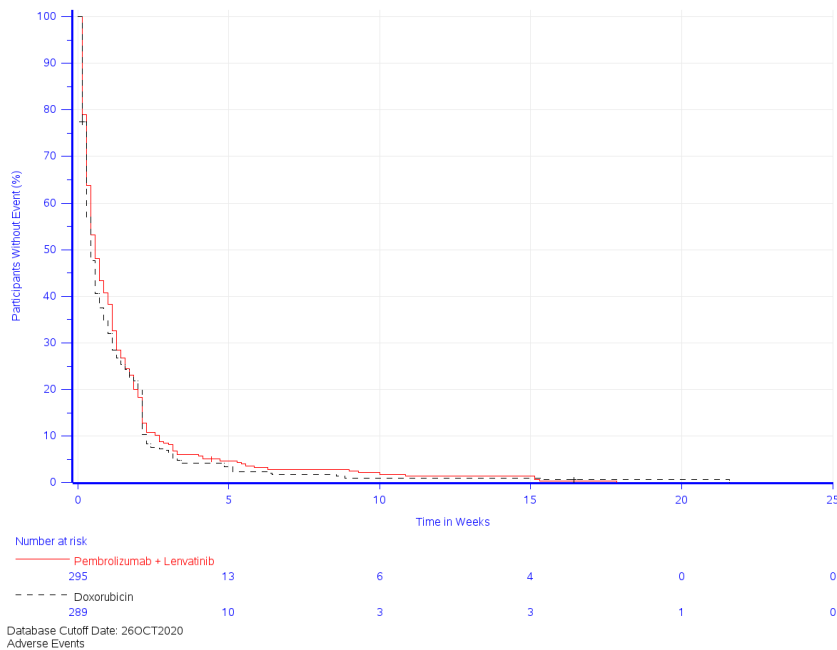


Abbildung 64: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 775

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patientinnen, die mit der Kombinationstherapie behandelt wurden, bei 41,6 Wochen und bei Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhalten haben, wurde der Median nicht erreicht (Tabelle 4-71). Bereits zu Woche 45 stand keine Patientin der Kontrollgruppe mehr unter Risiko, daher wurde der Median unter Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes gänzlich nicht erreicht (Abbildung 65).

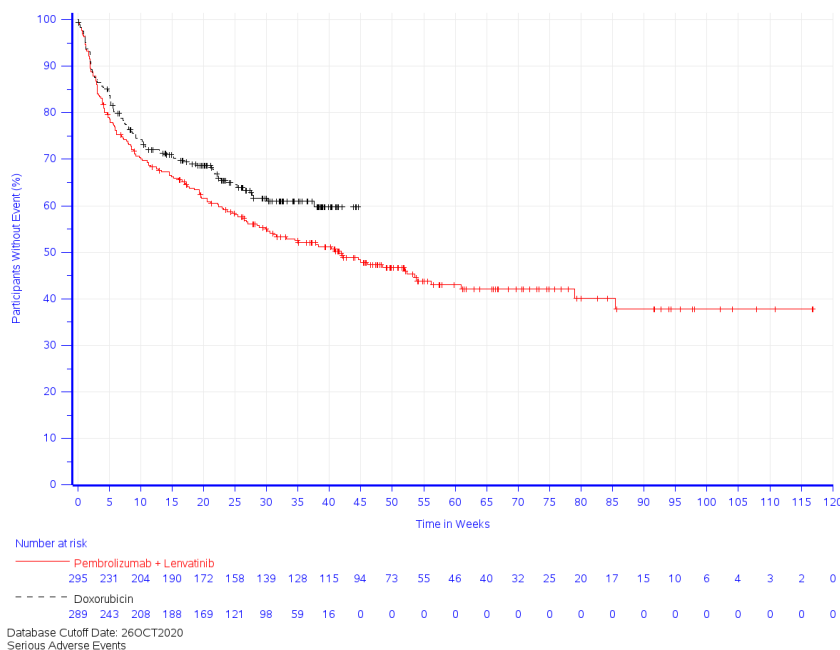


Abbildung 65: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 775

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,58; 0,83]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib (Tabelle 4-71). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patientinnen, die mit der Kombinationstherapie behandelt wurden, bei 5,1 Wochen und bei Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhalten haben, bei 2,3 Wochen (Abbildung 66)

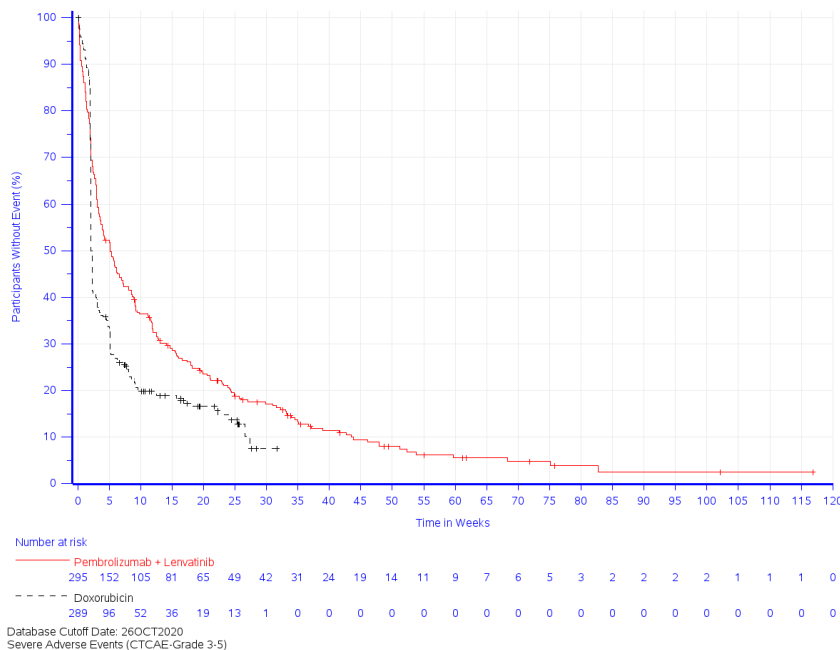


Abbildung 66: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 775

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,23 [1,41; 3,55]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib (Tabelle 4-71). Für eine adäquate Interpretation dieses Ergebnisses ist es von Bedeutung, dass die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse unter Pembrolizumab + Lenvatinib 93 Wochen beträgt. Bereits zu Woche 35 stand keine Patientin der Kontrollgruppe mehr unter Risiko, daher wurde der Median unter Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes gänzlich nicht erreicht (Abbildung 67).

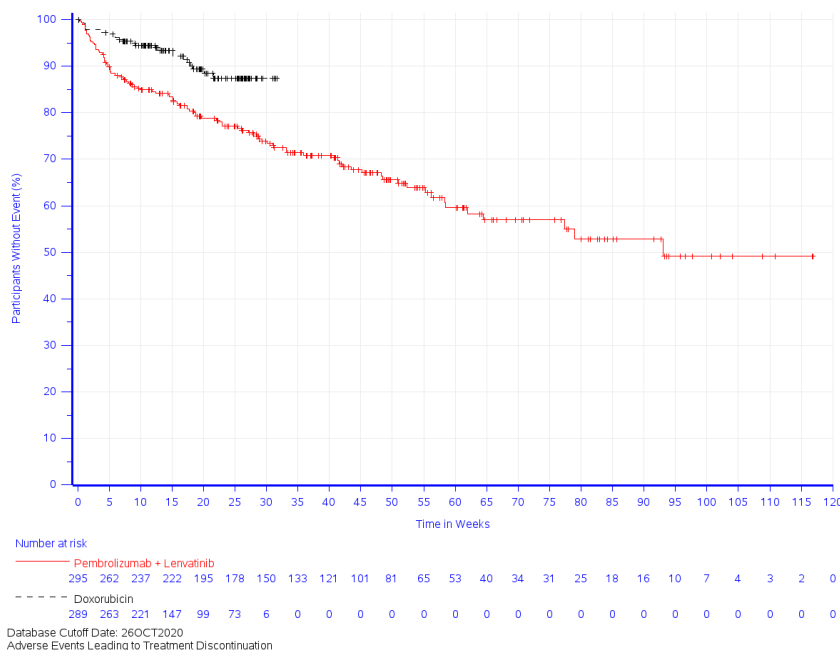


Abbildung 67: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 775

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

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

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

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

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

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 775	Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) entspricht der in Tabelle 4-69 beschriebenen Vorgehensweise. Die endpunktspezifische Darstellungssystematik der SOC und PT ist in Tabelle 4-5 aufgeschlüsselt. Patientinnen ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 26. Oktober 2020 (Interimsanalyse I, präspezifiziert) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 4.03) kodiert. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse basieren auf der Nutzenbewertungsrelevanten Population. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind in Anhang 4-G dargestellt. APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse

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

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

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 775						
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)						
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patientinnen der Nutzenbewertungsrelevanten Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 775 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (24). Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

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

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

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

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b (N ^c =295)		Doxorubicin ^b (N ^c =289)		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b		
Unerwünschte Ereignisse (SOC and PT) ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^g	Adjustierter p-Wert ^h
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	119 (40,3)	Nicht erreicht [43,6; -]	206 (71,3)	3,1 [2,3; 5,0]	0,27 [0,21; 0,34]	< 0,001	< 0,001
Anaemie	85 (28,8)	Nicht erreicht [77,1; -]	148 (51,2)	13,3 [8,0; 23,3]	0,29 [0,22; 0,39]	< 0,001	< 0,001
Febrile Neutropenie	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	22 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,04 [0,00; 0,27]	0,001	0,004
Leukopenie	22 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	40 (13,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,41 [0,24; 0,70]	0,001	0,004
Lymphopenie	20 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	20 (6,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,81 [0,43; 1,52]	0,510	0,575
Neutropenie	26 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	114 (39,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,14 [0,09; 0,22]	< 0,001	< 0,001
Thrombozytopenie	34 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	22 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,12 [0,64; 1,95]	0,693	0,735
Herzerkrankungen	28 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	35 (12,1)	Nicht erreicht [28,0; -]	0,38 [0,22; 0,66]	< 0,001	0,002
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	19 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	4,07 [1,17; 14,19]	0,028	0,047
Endokrine Erkrankungen	189 (64,1)	14,9 [12,0; 17,1]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	43,19 [17,76; 105,05]	< 0,001	< 0,001
Hyperthyreose	34 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	13,02 [3,11; 54,49]	< 0,001	0,002
Hypothyreose	171 (58,0)	18,0 [15,0; 21,1]	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	89,36 [22,16; 360,40]	< 0,001	< 0,001
Augenerkrankungen	32 (10,8)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,58 [0,76; 3,28]	0,219	0,284
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	260 (88,1)	3,1 [2,6; 3,6]	230 (79,6)	1,1 [0,7; 1,7]	0,80 [0,67; 0,96]	0,017	0,031
Abdominalschmerz	60 (20,3)	Nicht erreicht [97,3; -]	40 (13,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,64; 1,50]	0,943	0,954
Schmerzen Oberbauch	39 (13,2)	Nicht erreicht [-; -]	20 (6,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,34 [0,77; 2,36]	0,303	0,408

Studie: KEYNOTE 775 ^a		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b (N ^c =295)		Doxorubicin ^b (N ^c =289)		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b	
Unerwünschte Ereignisse (SOC and PT) ^d	Ereignisse	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	Adjustierter p-Wert ^{g,h}
Kolitis		10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	4,53 [0,54; 38,02]	0,164
Verstopfung		80 (27,1)	Nicht erreicht [-; -]	73 (25,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,58; 1,11]	0,291
Diarrhö		156 (52,9)	27,9 [20,4; 35,1]	48 (16,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,63 [1,89; 3,67]	< 0,001
Mundtrockenheit		29 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	9 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,79 [1,31; 5,93]	0,008
Dyspepsie		19 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	14 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,46; 1,93]	0,871
Gastritis		18 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	5,34 [1,19; 23,90]	0,028
Gastroesophageale Refluxerkrankung		20 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,87 [0,72; 4,90]	0,202
Haemorrhoiden		15 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,47 [0,50; 4,30]	0,487
Uebelkeit		143 (48,5)	42,6 [21,1; 61,4]	147 (50,9)	9,6 [3,3; -]	0,61 [0,48; 0,78]	< 0,001
Mundschmerzen		11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	3,74 [0,80; 17,37]	0,092
Stomatitis		56 (19,0)	Nicht erreicht [-; -]	38 (13,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,79; 1,83]	0,399
Erbrechen		110 (37,3)	Nicht erreicht [44,3; -]	67 (23,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,13 [0,82; 1,55]	0,445
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		222 (75,3)	4,4 [3,1; 6,7]	204 (70,6)	3,0 [2,1; 4,3]	0,84 [0,69; 1,02]	0,071
Asthenie		77 (26,1)	Nicht erreicht [88,0; -]	78 (27,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,72 [0,52; 1,00]	0,053
Brustkorbschmerz		11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,40 [0,46; 4,29]	0,558
Erschöpfung		98 (33,2)	Nicht erreicht [-; -]	81 (28,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,72; 1,31]	0,844
Unwohlsein		17 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	16 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,39; 1,63]	0,530
Schleimhautentzündung		40 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]	35 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,95 [0,60; 1,50]	0,814
Oedem		13 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,67 [0,74; 9,70]	0,135
Oedem peripher		37 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	25 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,74 [0,42; 1,29]	0,285
Fieber		44 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	19 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,70 [0,98; 2,98]	0,061
Leber- und Gallenerkrankungen		35 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	6,18 [1,86; 20,55]	0,003
Erkrankungen des Immunsystems		13	Nicht erreicht	3	Nicht erreicht	3,00 [0,84;	0,091

Studie: KEYNOTE 775 ^a		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b (N ^c =295)		Doxorubicin ^b (N ^c =289)		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b		
Unerwünschte Ereignisse (SOC and PT) ^d	Ereignisse	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^g	Adjustierter p-Wert ^h
		(4,4)	[-; -]	(1,0)	[-; -]	10,74]		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		188 (63,7)	20,4 [15,3; 26,0]	109 (37,7)	27,4 [18,3; -]	1,22 [0,95; 1,56]	0,118	0,163
Zystitis		15 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,47 [0,49; 4,41]	0,491	0,560
Nasopharyngitis		10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,57 [0,23; 1,44]	0,237	0,336
Infektion der oberen Atemwege		13 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,65 [0,27; 1,57]	0,336	0,434
Harnwegsinfektion		83 (28,1)	Nicht erreicht [-; -]	30 (10,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,99 [1,30; 3,06]	0,002	0,006
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		29 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,8)	37,1 [-; -]	1,49 [0,72; 3,07]	0,283	0,328
Sturz		10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	4,56 [0,56; 37,39]	0,157	n.s.
Untersuchungen		220 (74,6)	9,1 [8,0; 12,0]	149 (51,6)	11,7 [6,0; 25,1]	1,14 [0,92; 1,41]	0,237	0,290
Alaninaminotransferase erhöht		62 (21,0)	Nicht erreicht [97,9; -]	11 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	3,94 [2,04; 7,59]	< 0,001	< 0,001
Amylase erhöht		25 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	5,06 [1,49; 17,21]	0,009	0,026
Aspartataminotransferase erhöht		63 (21,4)	Nicht erreicht [97,9; -]	14 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	3,19 [1,76; 5,78]	< 0,001	< 0,001
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht		37 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,17 [1,11; 4,25]	0,024	0,057
Bilirubin im Blut erhöht		16 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,62 [0,56; 4,74]	0,375	0,477
Cholesterin im Blut erhöht		28 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	6,17 [1,85; 20,59]	0,003	0,010
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht		13 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,005	0,014
Kreatinin im Blut erhöht		37 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	4,60 [1,77; 11,98]	0,002	0,006
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht		12 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,40; 2,61]	0,965	0,965
Thyreotropin im Blut erhöht		35 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	< 0,001
Elektrokardiogramm QT verlängert		11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,26; 2,21]	0,605	0,656
Gamma-Glutamyltransferase erhöht		11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,84 [0,32; 2,26]	0,737	0,772
Lipase erhöht		32 (10,8)	Nicht erreicht [-; -]	7 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,56 [1,08; 6,07]	0,033	0,073
Lymphozytenzahl erniedrigt		14 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	20 (6,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,46 [0,23; 0,96]	0,038	0,080

Studie: KEYNOTE 775 ^a		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b (N ^c =295)		Doxorubicin ^b (N ^c =289)		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b	
Unerwünschte Ereignisse (SOC and PT) ^d	Ereignisse	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	Adjustierter p-Wert ^{g,h}
Neutrophilenzahl erniedrigt		18 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	81 (28,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,15 [0,09; 0,26]	< 0,001 < 0,001
Thrombozytenzahl vermindert		35 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	21 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,43 [0,83; 2,49]	0,201 0,304
Gewicht erniedrigt		97 (32,9)	Nicht erreicht [-; -]	19 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,87 [2,35; 6,37]	< 0,001 < 0,001
Leukozytenzahl erniedrigt		15 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	50 (17,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,16 [0,08; 0,32]	< 0,001 < 0,001
Stoffwechsel- Ernährungsstörungen	und	215 (72,9)	9,3 [6,6; 14,4]	119 (41,2)	Nicht erreicht [16,1; -]	1,56 [1,24; 1,96]	< 0,001 < 0,001
Appetit vermindert		129 (43,7)	59,4 [33,0; -]	71 (24,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,53 [1,14; 2,06]	0,005 0,015
Dehydratation		21 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,31 [0,91; 5,88]	0,079 0,147
Hyperkalzaemie		12 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,75 [0,57; 13,36]	0,209 0,310
Hypercholesterinaemie		18 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,80 [0,59; 13,30]	0,194 0,303
Hyperglykaemie		28 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	9 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,80 [0,82; 3,96]	0,143 0,236
Hyperkaliaemie		16 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,39 [0,76; 7,49]	0,135 0,232
Hypertriglyzeridaemie		45 (15,3)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	4,61 [1,93; 11,01]	< 0,001 0,002
Hyperurikaemie		10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,41 [0,47; 12,27]	0,288 0,395
Hypalbuminaemie		26 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	15 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,66; 2,44]	0,474 0,560
Hypokalzaemie		11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,30; 2,68]	0,846 0,875
Hypokaliaemie		37 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	16 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,71 [0,94; 3,12]	0,079 0,147
Hypomagnesiaemie		58 (19,7)	Nicht erreicht [93,3; -]	18 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,91 [1,10; 3,33]	0,022 0,052
Hyponatriaemie		30 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,44 [0,71; 2,91]	0,311 0,413
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		171 (58,0)	12,6 [9,1; 19,1]	86 (29,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,05 [1,58; 2,66]	< 0,001 < 0,001
Arthralgie		86 (29,2)	Nicht erreicht [-; -]	22 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,28 [2,04; 5,28]	< 0,001 < 0,001
Rueckenschmerzen		37 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	17 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,47 [0,80; 2,69]	0,214 0,312
Muskelspasmen		13 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,89 [0,66; 5,47]	0,238 0,336
Muskelschwäche		11	Nicht erreicht	5	Nicht erreicht	1,70	0,337 0,434

Studie: KEYNOTE 775 ^a		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b (N ^c =295)		Doxorubicin ^b (N ^c =289)		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b	
Unerwünschte Ereignisse (SOC and PT) ^d	Ereignisse	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	Adjustierter p-Wert ^{g,h}
		(3,7)	[-; -]	(1,7)	[-; -]	[0,58; 4,98]	
Myalgie		52 (17,6)	Nicht erreicht [-; -]	14 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,83 [1,55; 5,16]	< 0,001 0,003
Schmerz in einer Extremität		35 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,25 [1,15; 4,39]	0,017 0,043
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,35; 3,50]	0,869 0,869
Erkrankungen des Nervensystems		155 (52,5)	28,7 [16,4; 46,3]	83 (28,7)	37,6 [-; -]	1,64 [1,24; 2,15]	< 0,001 0,001
Schwindelgefühl		36 (12,2)	Nicht erreicht [-; -]	14 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,63 [0,85; 3,11]	0,143 0,236
Dysgeusie		33 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	20 (6,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,65; 2,09]	0,601 0,656
Kopfschmerzen		80 (27,1)	Nicht erreicht [-; -]	25 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,83 [1,79; 4,47]	< 0,001 < 0,001
Periphere Neuropathie		14 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	7 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,48 [0,59; 3,75]	0,405 0,497
Tremor		10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	6,80 [0,85; 54,66]	0,071 0,138
Psychiatrische Erkrankungen		55 (18,6)	Nicht erreicht [-; -]	28 (9,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,28 [0,80; 2,05]	0,311 0,342
Depression		15 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,27 [0,73; 7,07]	0,155 n.s.
Schlaflosigkeit		24 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,35 [0,66; 2,78]	0,410 n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		138 (46,8)	48,4 [35,0; 73,0]	33 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	3,53 [2,39; 5,20]	< 0,001 < 0,001
Akute Nierenschädigung		17 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,44 [0,79; 7,56]	0,121 0,211
Dysurie		16 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,77 [0,67; 4,68]	0,250 0,348
Haematurie		16 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,50; 2,97]	0,665 0,713
Proteinurie		87 (29,5)	Nicht erreicht [-; -]	9 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	8,29 [4,15; 16,56]	< 0,001 < 0,001
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		45 (15,3)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,33 [1,20; 4,52]	0,012 0,025
Beckenschmerz		11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,54 [0,46; 5,16]	0,484 n.s.
Vaginale Blutung		16 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,71 [0,88; 8,36]	0,083 n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		151 (51,2)	31,0 [17,0; 50,3]	91 (31,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,50 [1,14; 1,96]	0,003 0,007
Husten		37 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	30 (10,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,52; 1,43]	0,558 0,621
Dysphonie		63	Nicht erreicht	2	Nicht erreicht	31,36	< 0,001 < 0,001

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b (N ^c =295)		Doxorubicin ^b (N ^c =289)		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b		
Unerwünschte Ereignisse (SOC and PT) ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^g	Adjustierter p-Wert ^h
	(21,4)	[-; -]	(0,7)	[-; -]	[7,66; 128,30]		
Dyspnoe (Atemnot)	34 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	34 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,62 [0,37; 1,04]	0,071	0,138
Epistaxis	23 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	3,82 [1,29; 11,27]	0,015	0,039
Schmerzen im Oropharynx	13 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,44 [0,53; 3,92]	0,479	0,560
Lungenembolie	12 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,37 [0,14; 0,98]	0,046	0,095
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	159 (53,9)	20,9 [15,7; 34,0]	113 (39,1)	Nicht erreicht [16,1; -]	1,03 [0,81; 1,32]	0,797	0,835
Alopezie	16 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	85 (29,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,11 [0,06; 0,19]	< 0,001	< 0,001
Trockene Haut	25 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,95 [0,85; 4,50]	0,116	0,206
Erythem	12 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	4,36 [0,96; 19,80]	0,056	0,114
Nagelverfärbung	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,13 [0,03; 0,59]	0,008	0,023
Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom	61 (20,7)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	15,13 [4,72; 48,47]	< 0,001	< 0,001
Juckreiz	30 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	3,10 [1,25; 7,69]	0,015	0,038
Ausschlag	47 (15,9)	Nicht erreicht [99,3; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	7,04 [2,77; 17,88]	< 0,001	< 0,001
Ausschlag makulo-papuloes	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,012	0,032
Gefäßerkrankungen	201 (68,1)	3,9 [3,0; 6,1]	51 (17,6)	Nicht erreicht [-; -]	5,12 [3,75; 6,98]	< 0,001	< 0,001
Tiefe Venenthrombose	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,32 [0,11; 0,93]	0,036	0,078
Hypertonie	189 (64,1)	5,0 [3,1; 7,1]	11 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	23,08 [12,55; 42,45]	< 0,001	< 0,001
Hypotonie	15 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,66 [0,50; 5,56]	0,408	0,497

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020

b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population

d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten

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

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

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

h: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double

Studie: KEYNOTE 775 ^a		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b (N ^c =295)		Doxorubicin ^b (N ^c =289)		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b	
Unerwünschte (SOC and PT) ^d	Ereignisse	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	Adjustierter p-Wert ^{g,h}

FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren.

FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert ≥ 0.05); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 68) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,27 [0,21; 0,34]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib hinsichtlich folgender PTs:

- Anämie (HR [95 %-KI]: 0,29 [0,22; 0,39; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$)
- Febrile Neutropenie (HR [95 %-KI]: 0,04 [0,00; 0,]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,004$)
- Leukopenie (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,24; 0,22]; $p = 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,004$)
- Neutropenie (HR [95 %-KI]: 0,14 [0,09; 0,22]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$)

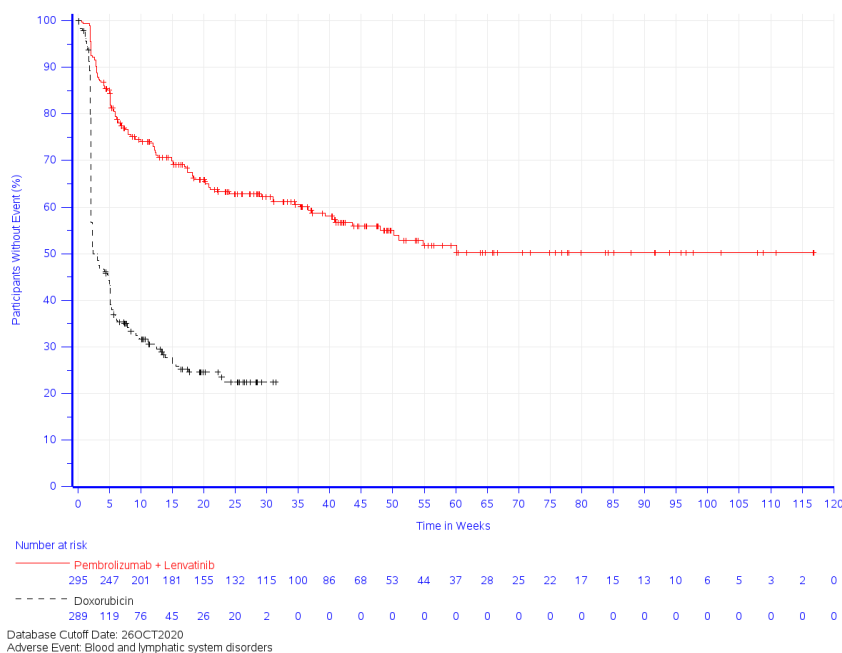


Abbildung 68: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

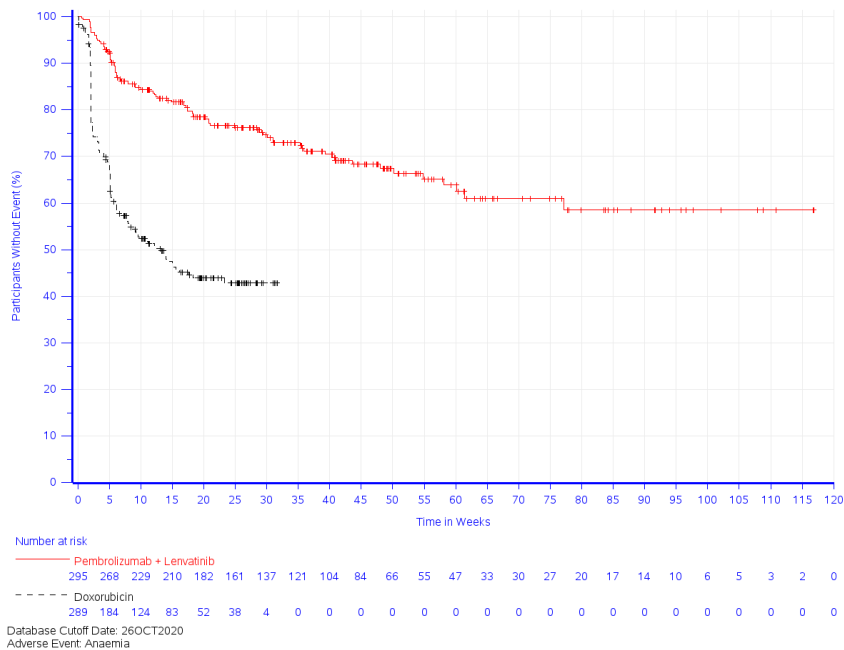


Abbildung 69: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

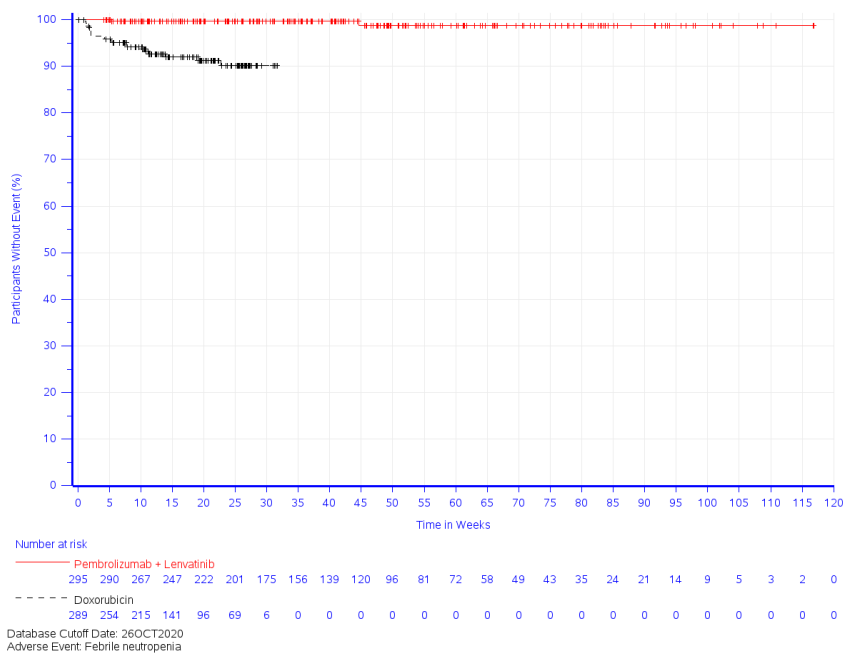


Abbildung 70: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die PT Febrile Neutropenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

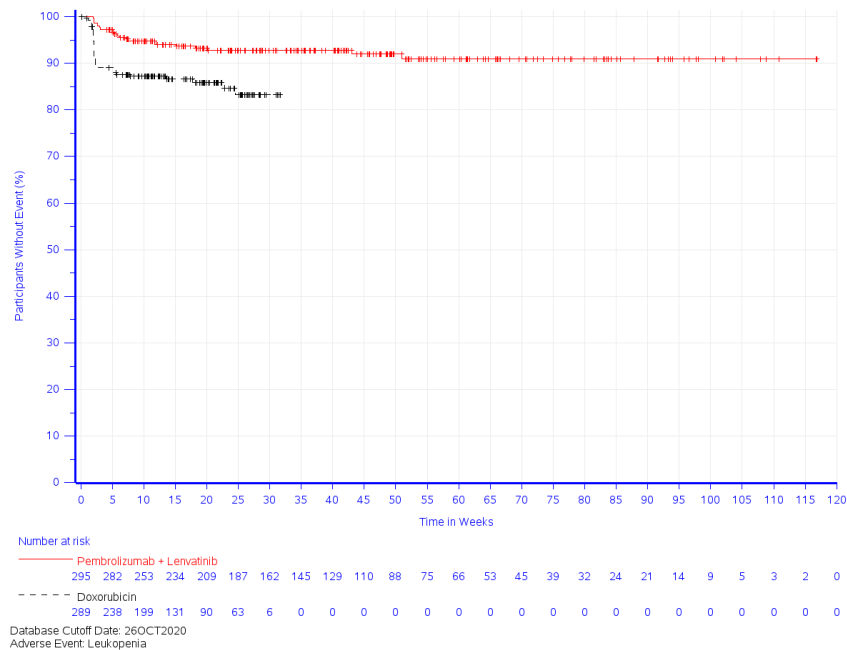


Abbildung 71: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukopenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

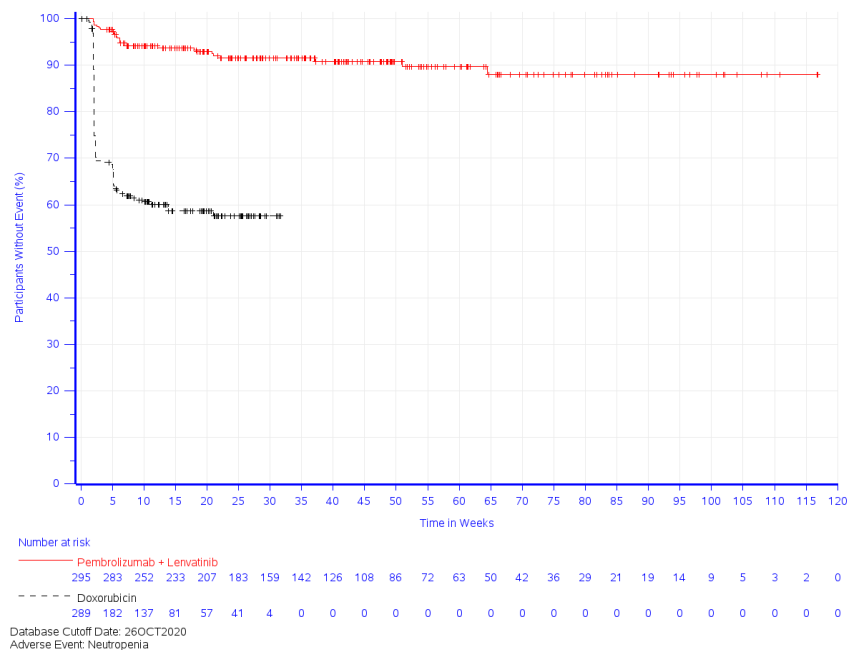


Abbildung 72: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die PT Neutropenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Herzerkrankungen (Abbildung 73) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,38 [0,22; 0,66]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,002$) zugunsten von

Pembrolizumab + Lenvatinib. Innerhalb der SOC erreicht kein PT die zugrunde gelegten Kriterien zur Darstellung dieser.

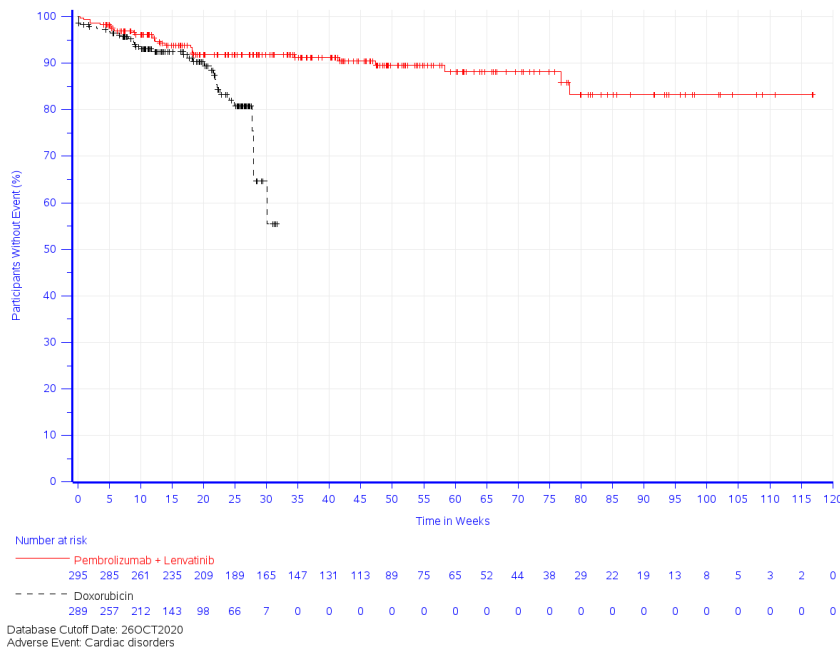


Abbildung 73: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Herzerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (Abbildung 74) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 4,07 [1,17; 14,19]; $p = 0,028$; $p_{adj} = 0,047$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib.

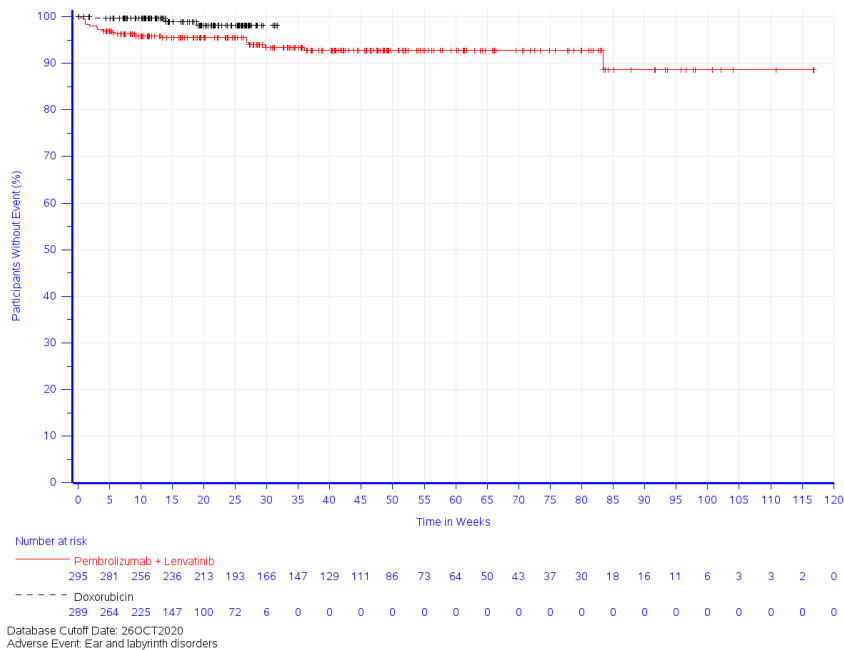


Abbildung 74: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen (Abbildung 75) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 43,19 [17,76; 105,05]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib hinsichtlich folgender PTs:

- Hyperthyreose (HR [95 %-KI]: 13,02 [3,11; 54,49]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,002$)
- Hypothyreose (HR [95 %-KI]: 89,36 [22,16; 360,40]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$)

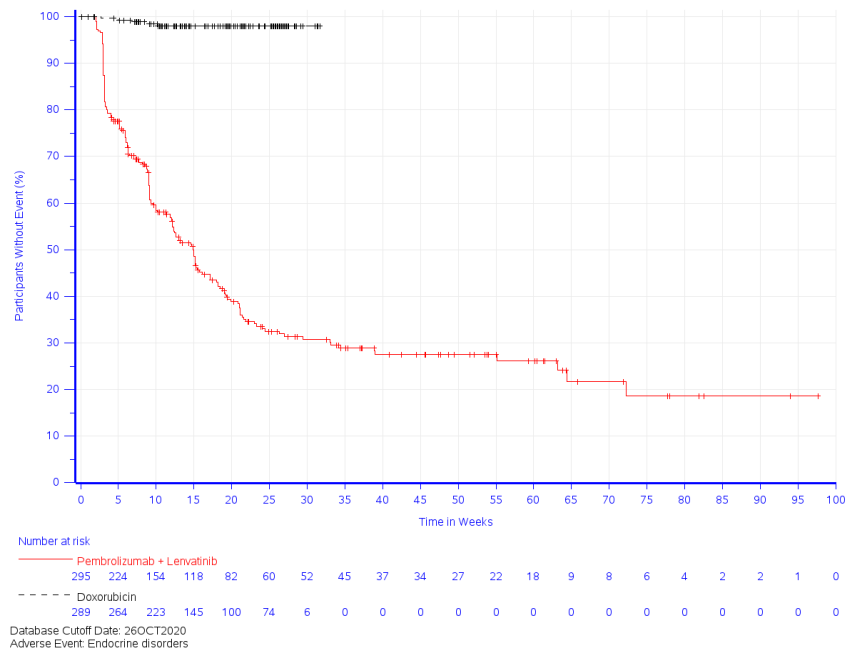


Abbildung 75: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

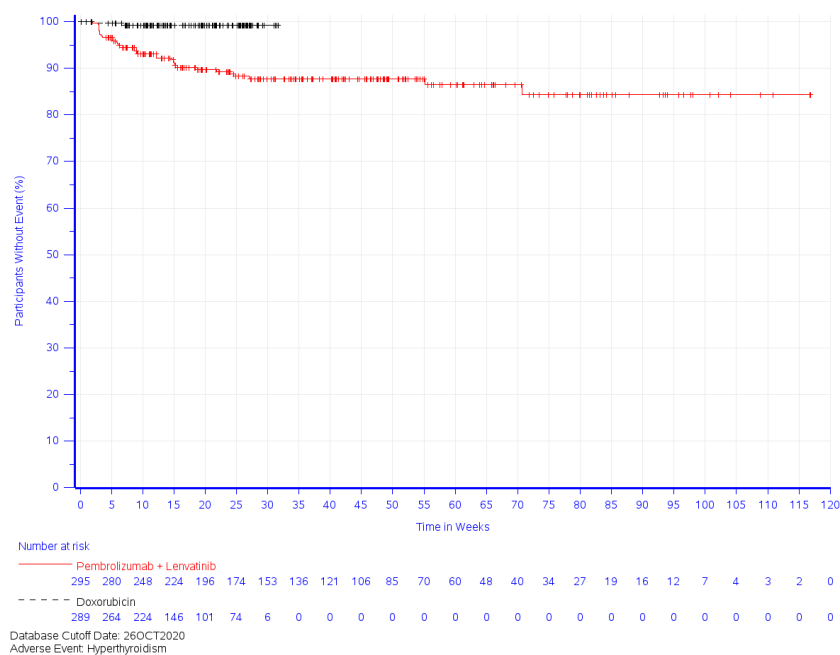


Abbildung 76: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperthyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

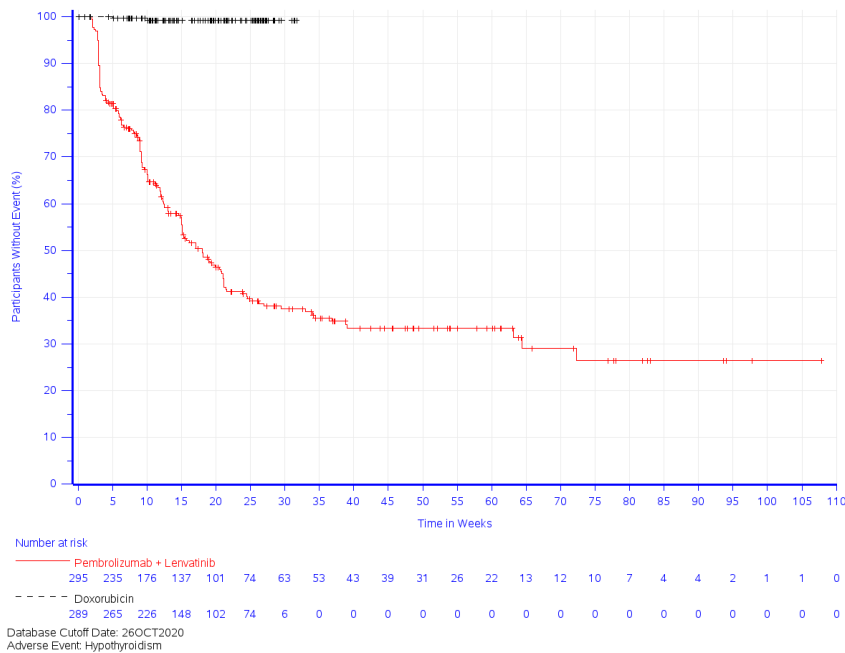


Abbildung 77: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abbildung 78) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,80 [0,67; 0,96]; $p = 0,017$; $p_{\text{adj}} = 0,031$) zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib hinsichtlich der PT Übelkeit (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,48; 0,78]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) und zuungunsten der Kombinationstherapie hinsichtlich folgender PTs:

- Diarrhö (HR [95 %-KI]: 2,63 [1,89; 3,67]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$)
- Mundtrockenheit (HR [95 %-KI]: 2,79 [1,31; 5,93]; $p = 0,008$; $p_{\text{adj}} = 0,023$)
- Gastritis (HR [95 %-KI]: 5,34 [1,19; 23,90]; $p = 0,028$; $p_{\text{adj}} = 0,065$)

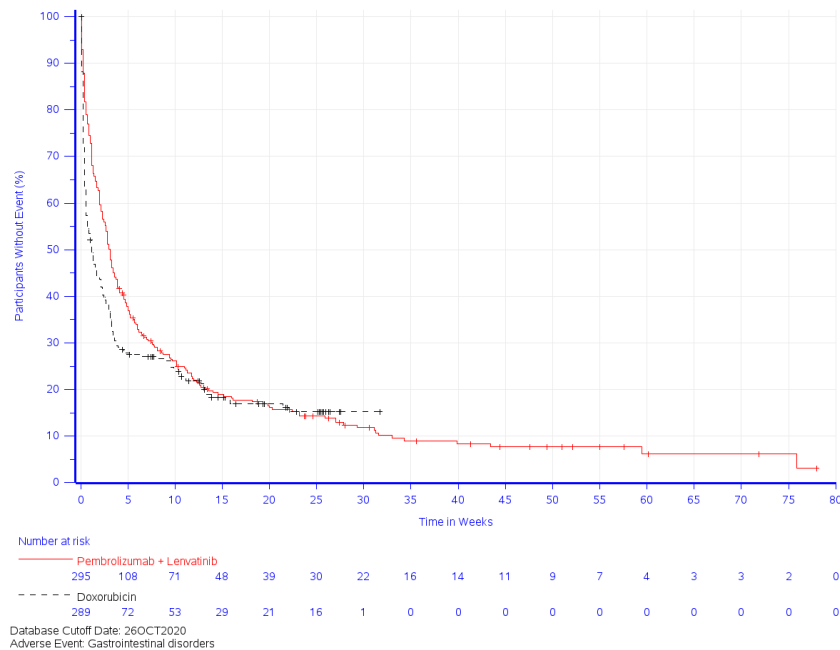


Abbildung 78: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

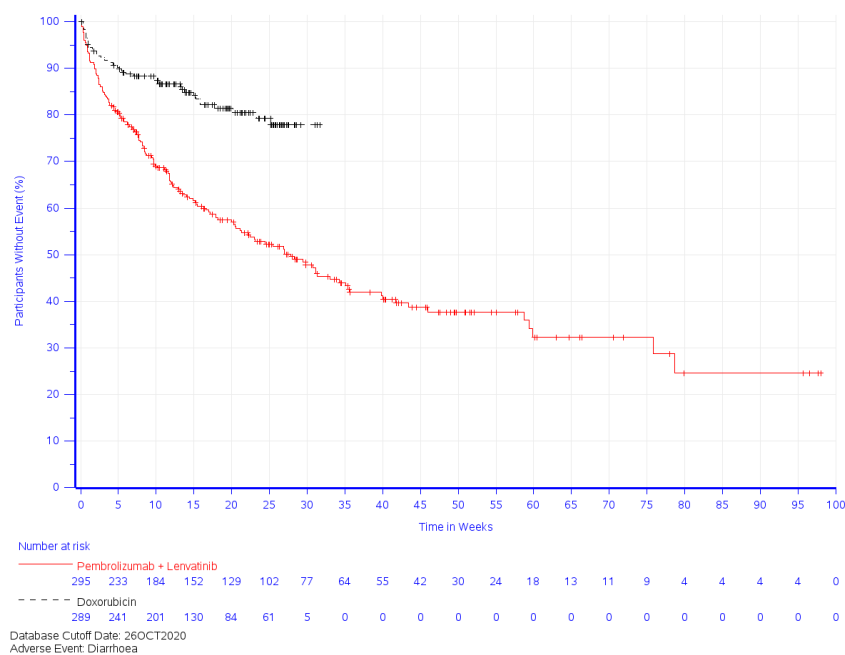


Abbildung 79: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Diarrhö für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

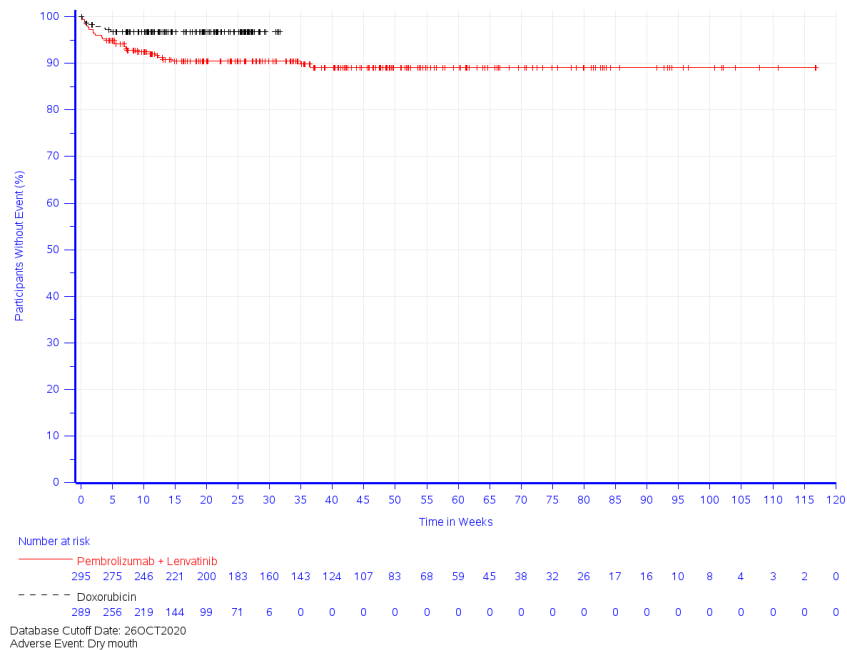


Abbildung 80: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Mundtrockenheit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

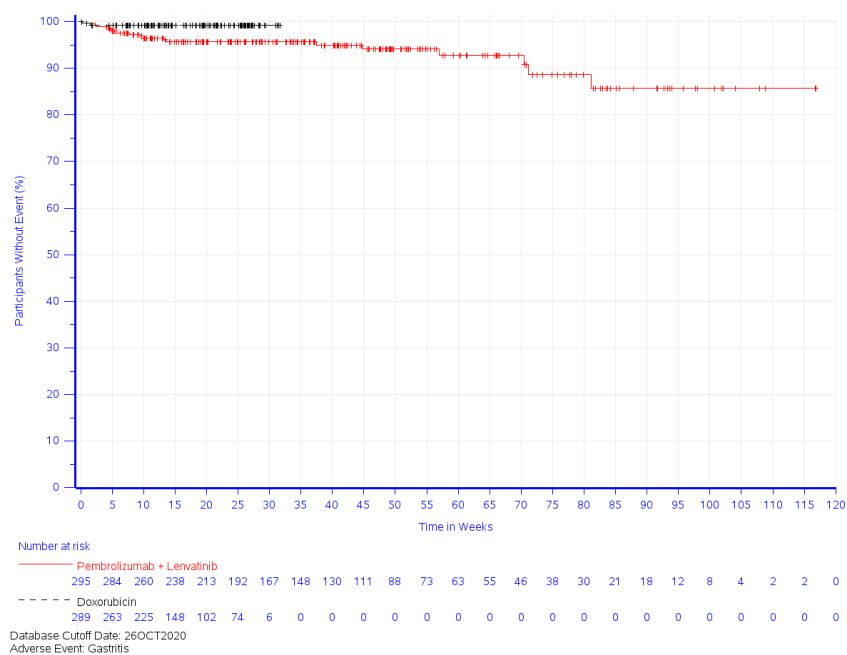


Abbildung 81: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Gastritis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

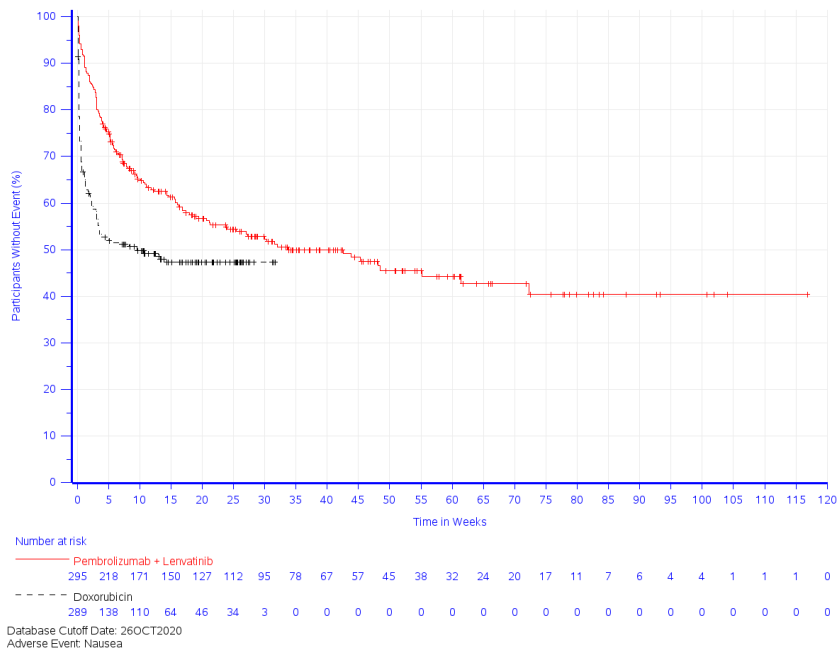


Abbildung 82: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Übelkeit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Leber- und Gallenerkrankungen (Abbildung 83) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 6,18 [1,86; 20,55]; $p = 0,003$; $p_{adj} = 0,007$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib.

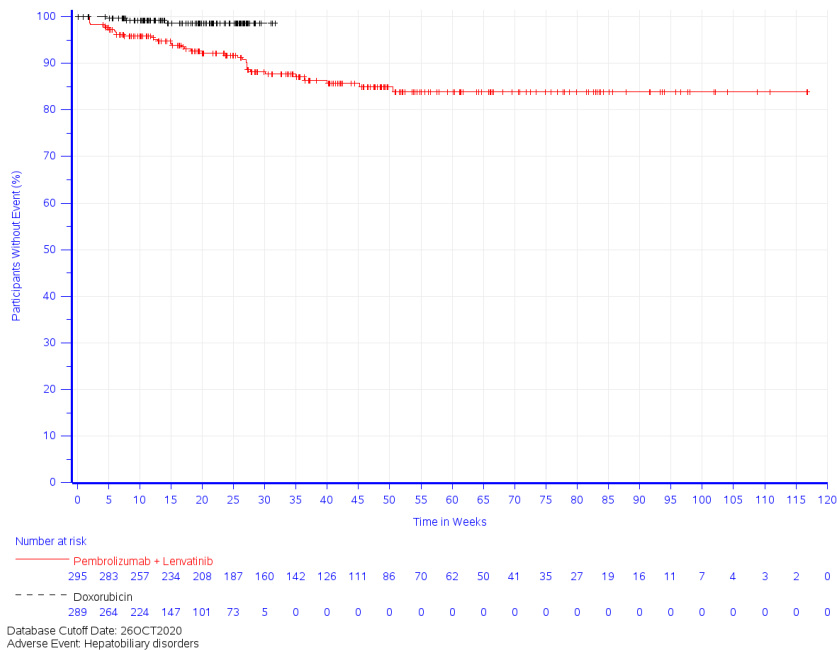


Abbildung 83: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Leber- und Gallenerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,99 [1,30; 3,06]; $p = 0,002$; $p_{\text{adj}} = 0,006$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib hinsichtlich der PT Harnwegsinfektion (Abbildung 84).

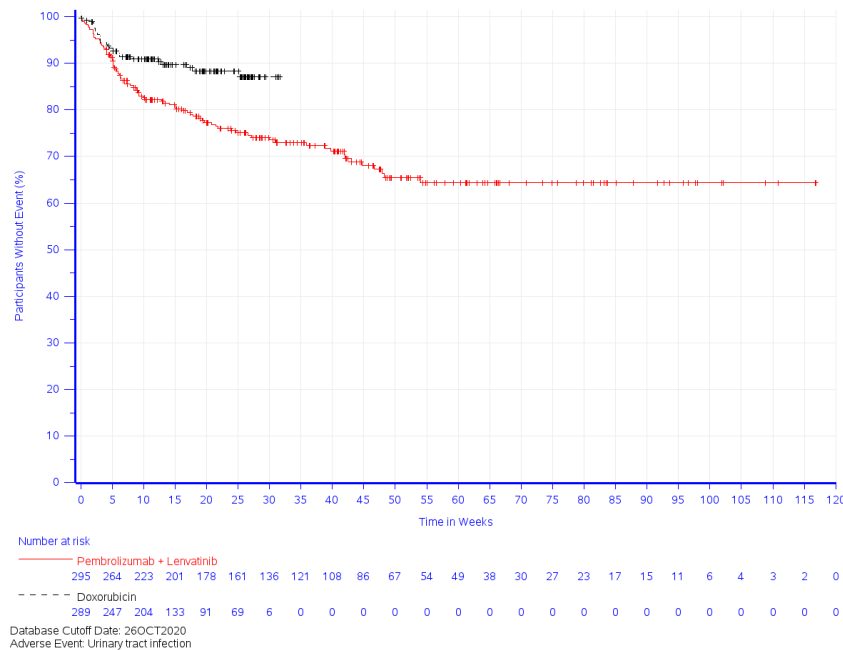


Abbildung 84: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Harnwegsinfektion für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Untersuchungen zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib hinsichtlich folgender PTs:

- Alaninaminotransferase erhöht (HR [95 %-KI]: 3,94 [2,04; 7,59]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$)
- Amylase erhöht (HR [95 %-KI]: 5,06 [1,49; 17,21]; $p = 0,009$; $p_{\text{adj}} = 0,026$)
- Aspartataminotransferase erhöht (HR [95 %-KI]: 3,19 [1,76; 5,78]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$)
- Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (HR [95 %-KI]: 2,17 [1,11; 4,25]; $p = 0,024$; $p_{\text{adj}} = 0,057$)
- Cholesterin im Blut erhöht (HR [95 %-KI]: 6,17 [1,85; 20,59]; $p = 0,003$; $p_{\text{adj}} = 0,010$)
- Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (HR [95 %-KI]: n.a.; $p = 0,005$; $p_{\text{adj}} = 0,014$)
- Kreatinin im Blut erhöht (HR [95 %-KI]: 4,60 [1,77; 11,98]; $p = 0,002$; $p_{\text{adj}} = 0,006$)
- Thyreotropin im Blut erhöht (HR [95 %-KI]: n.a.; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$)
- Lipase erhöht (HR [95 %-KI]: 2,56 [1,08; 6,07]; $p = 0,033$; $p_{\text{adj}} = 0,073$)
- Gewicht erniedrigt (HR [95 %-KI]: 3,87 [2,35; 6,37]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$)

Daneben zeigt sich innerhalb der SOC ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib hinsichtlich folgender PTs:

- Lymphozytenzahl erniedrigt (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,23; 0,96]; $p = 0,038$; $p_{\text{adj}} = 0,080$)
- Neutrophilenzahl erniedrigt (HR [95 %-KI]: 0,15 [0,09; 0,26]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$)
- Leukozytenzahl erniedrigt (HR [95 %-KI]: 0,16 [0,08; 0,32]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$)

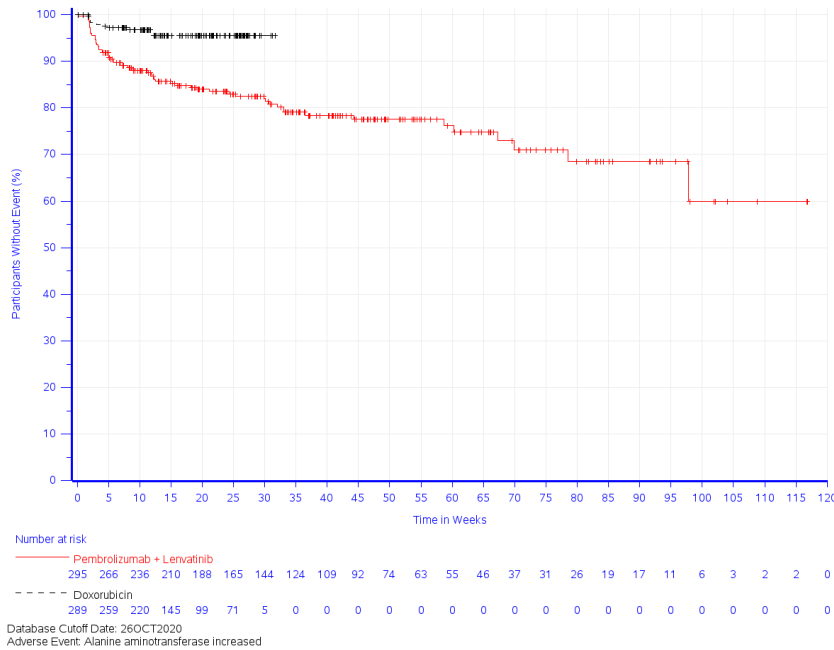


Abbildung 85: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Alaninaminotransferase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

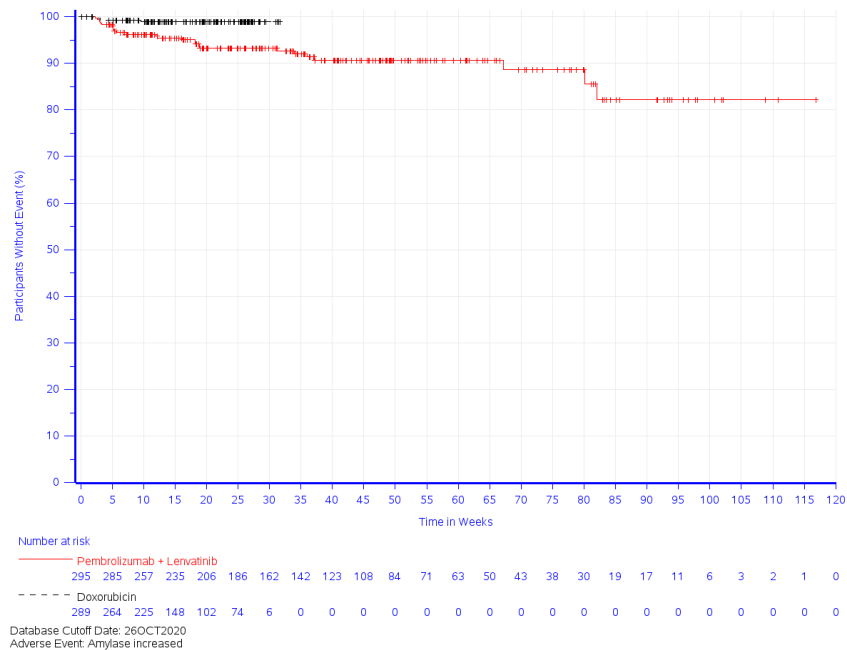


Abbildung 86: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Amylase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

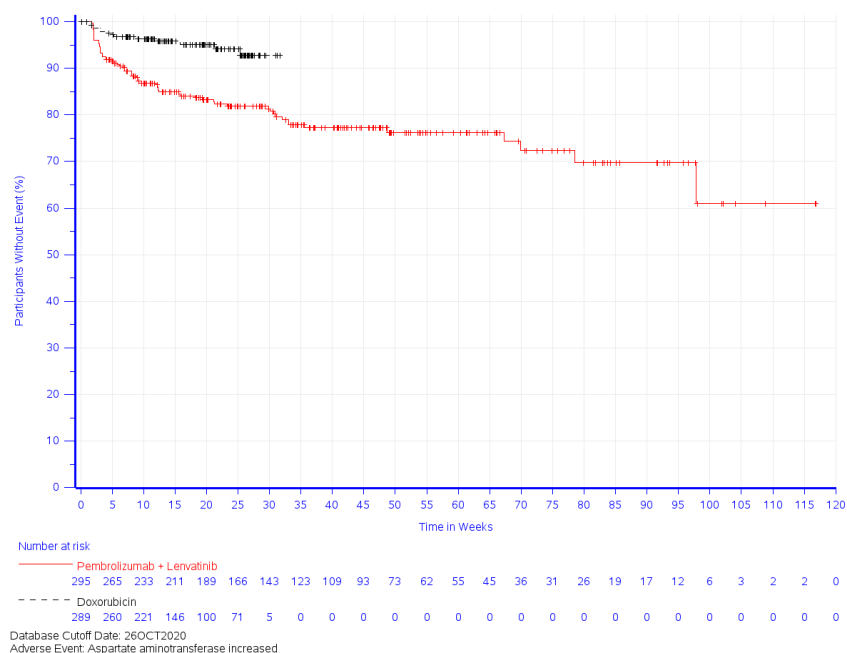


Abbildung 87: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Aspartataminotransferase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

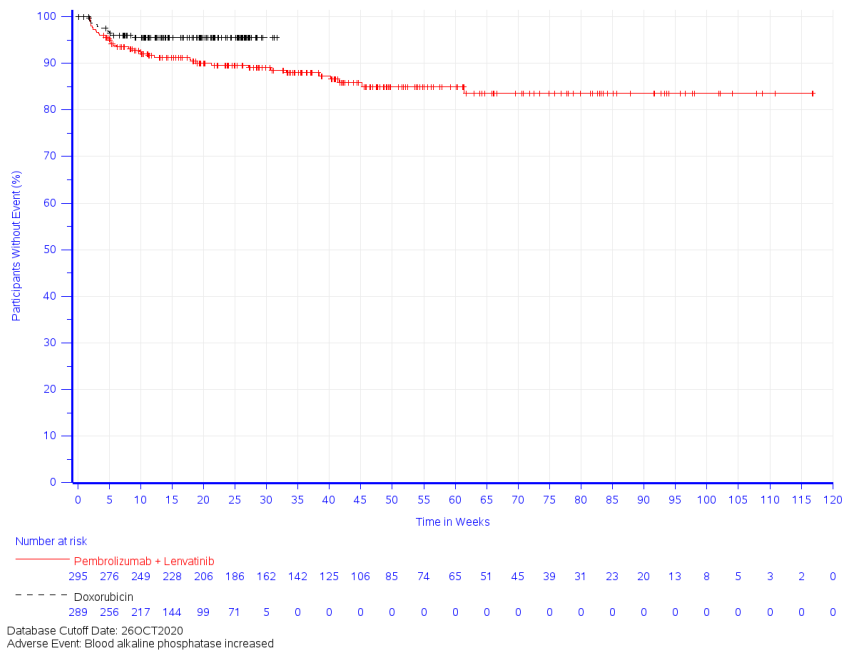


Abbildung 88: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

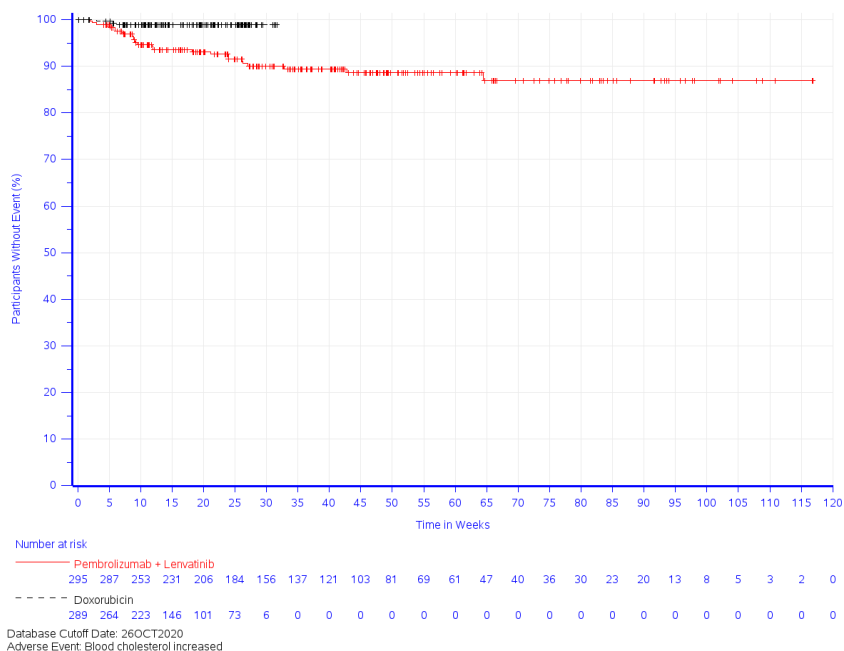


Abbildung 89: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Cholesterin im Blut erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

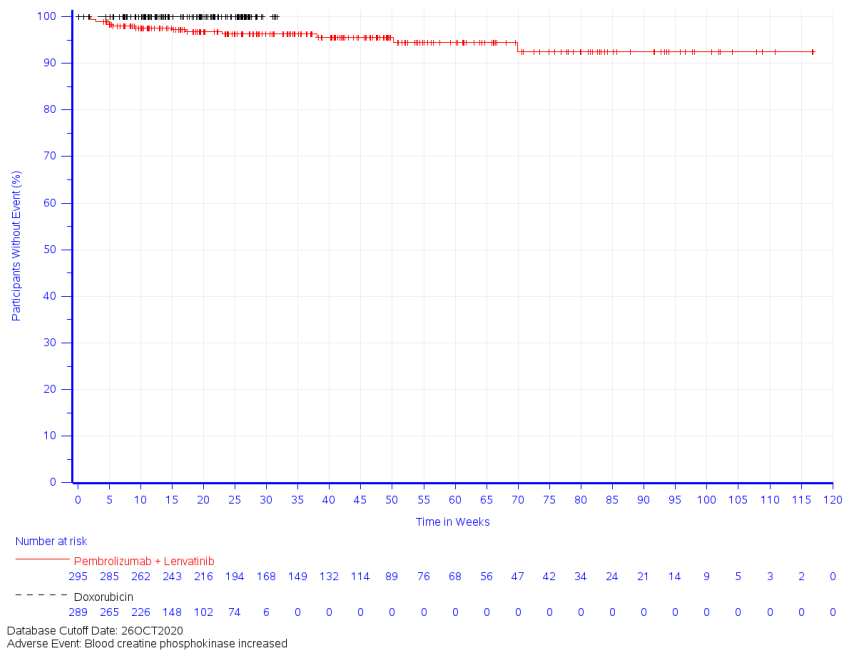


Abbildung 90: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

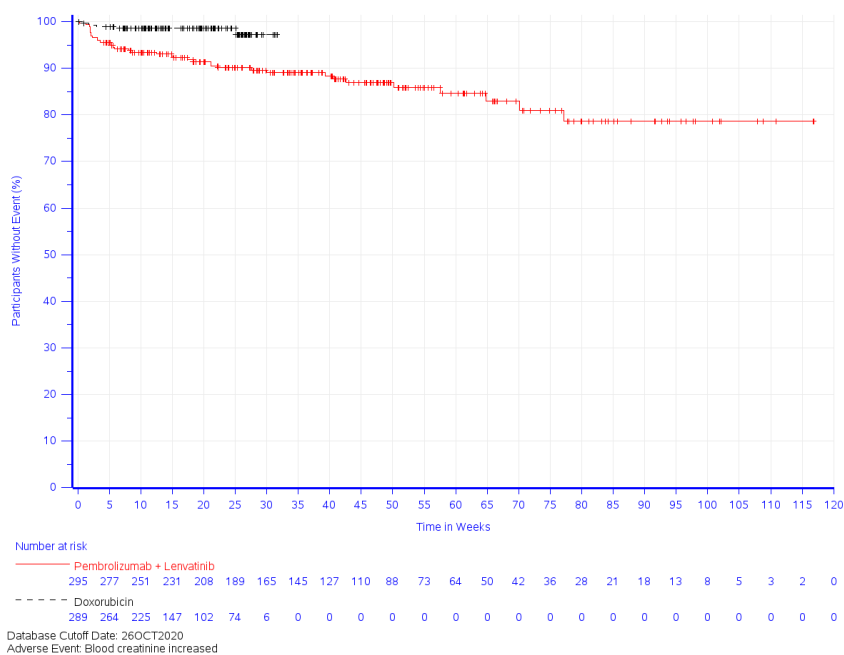


Abbildung 91: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Kreatinin im Blut erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

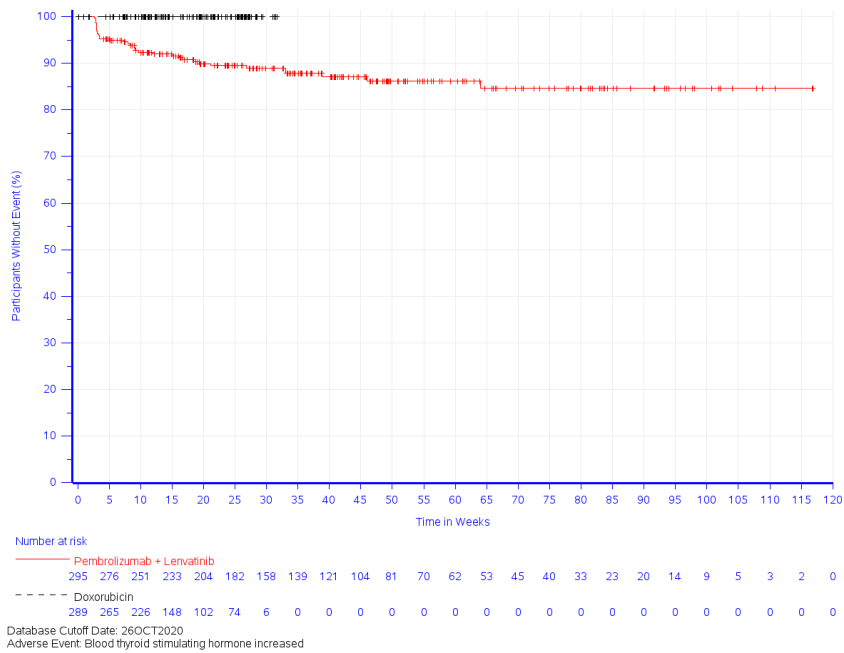


Abbildung 92: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thyreotropin im Blut erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

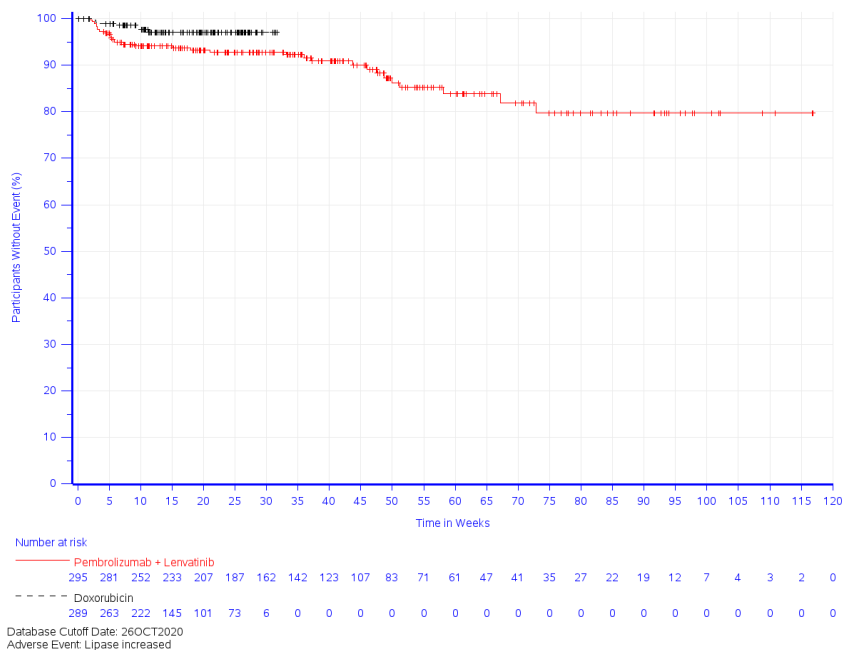


Abbildung 93: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Lipase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

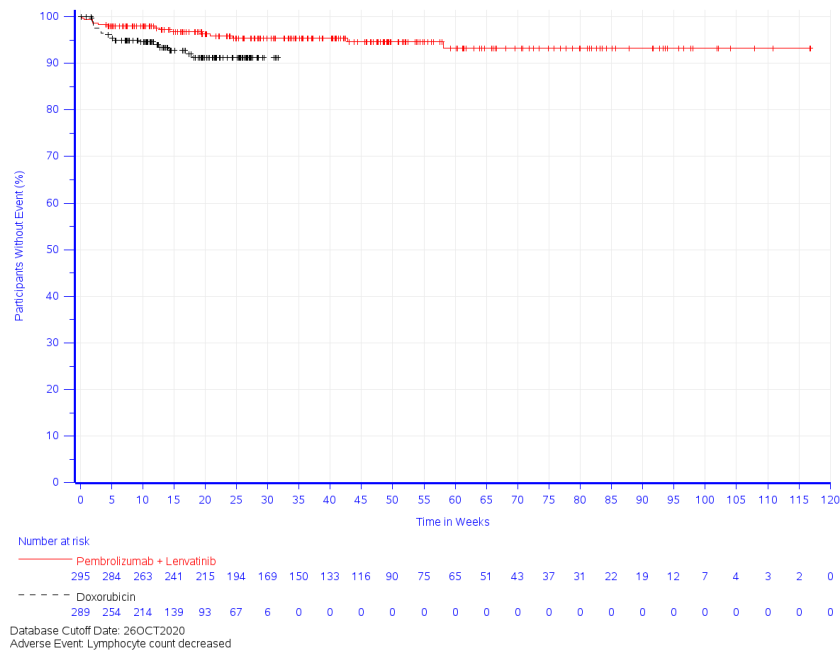


Abbildung 94: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Lymphozytenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

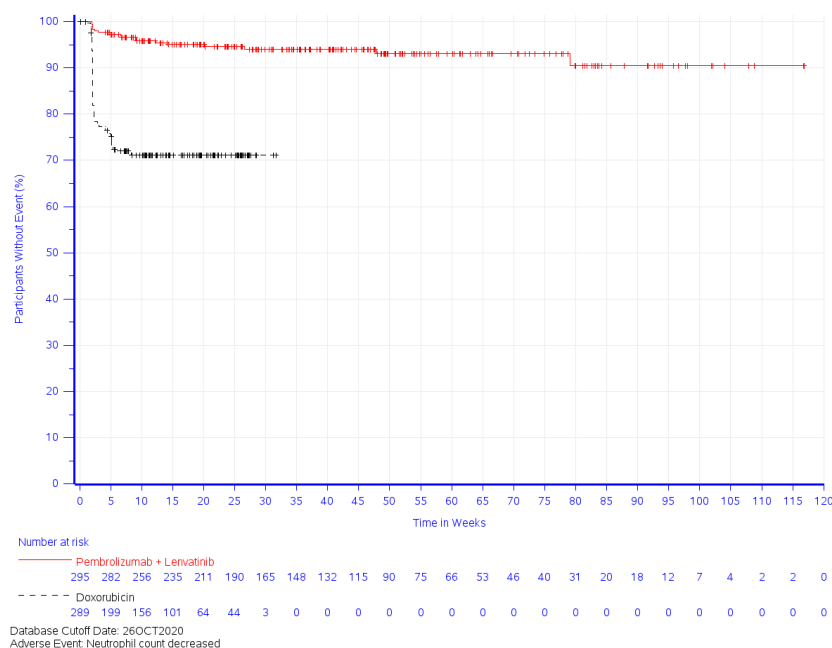


Abbildung 95: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

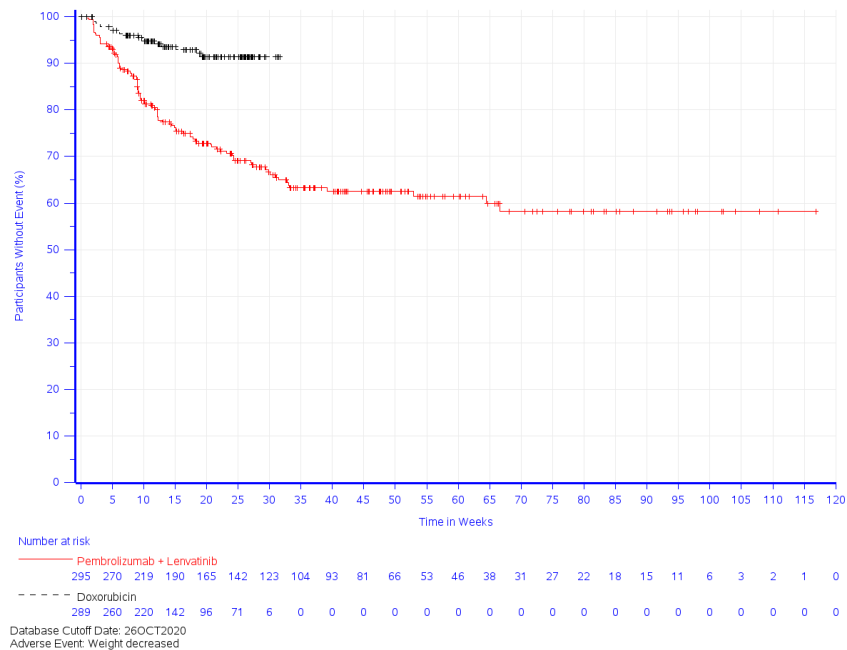


Abbildung 96: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Gewicht erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

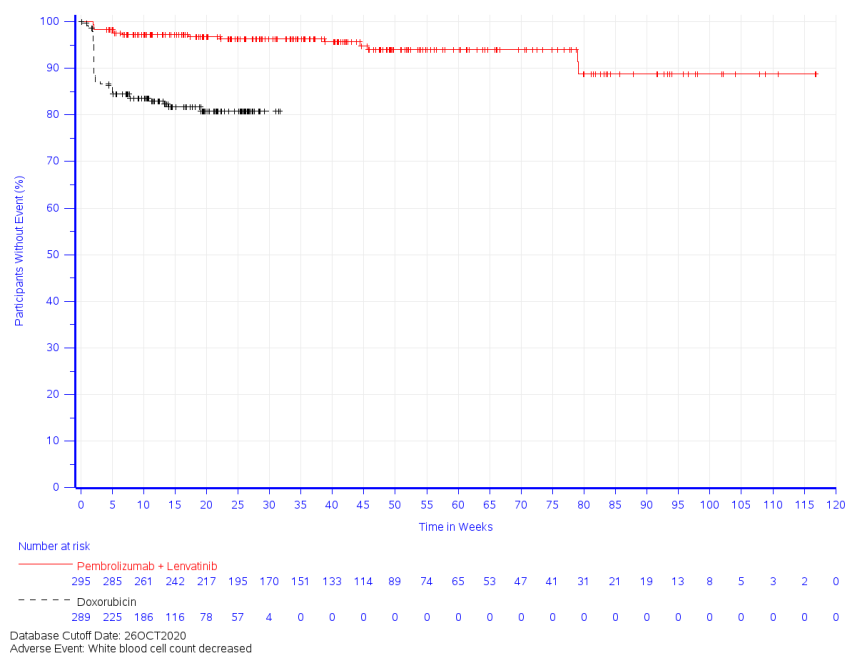


Abbildung 97: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukozytenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (Abbildung 98) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,56 [1,24; 1,96]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib hinsichtlich folgender PTs:

- Appetit vermindert (HR [95 %-KI]: 1,53 [1,14; 2,06]; $p = 0,005$; $p_{\text{adj}} = 0,015$)
- Hypertriglyzeridaemie (HR [95 %-KI]: 4,61 [1,93; 11,01]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,002$)
- Hypomagnesiaemie (HR [95 %-KI]: 1,91 [1,10; 3,33]; $p = 0,022$; $p_{\text{adj}} = 0,052$)

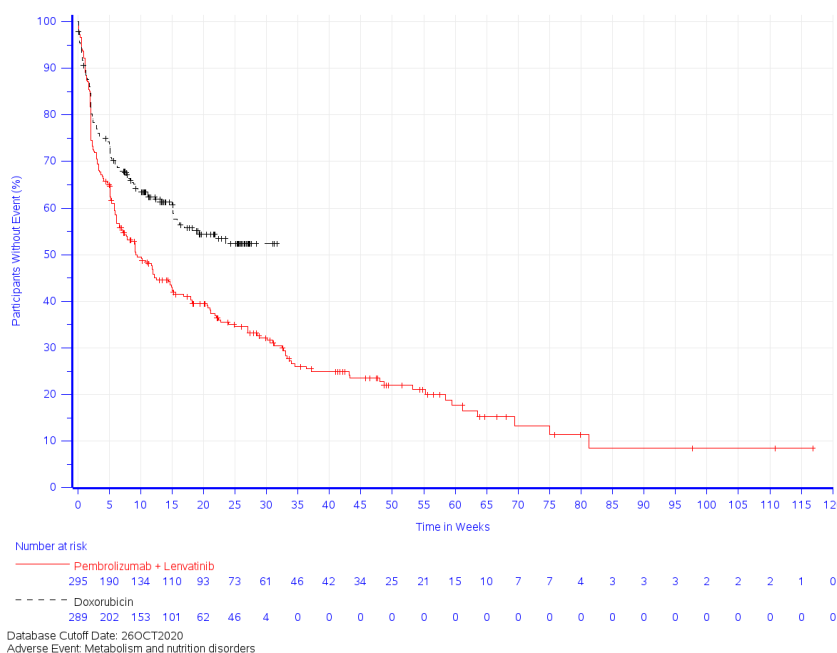


Abbildung 98: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

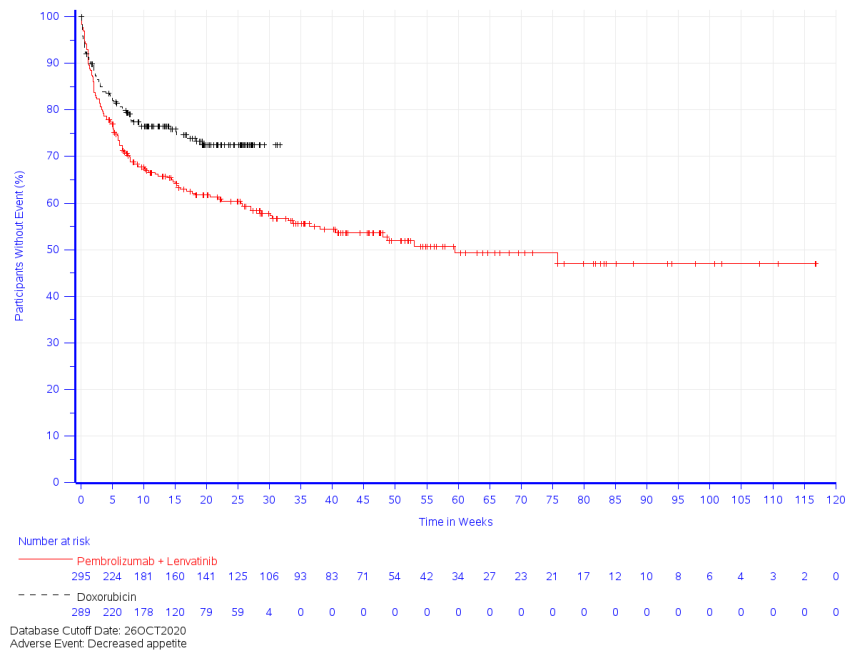


Abbildung 99: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Appetit vermindert für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

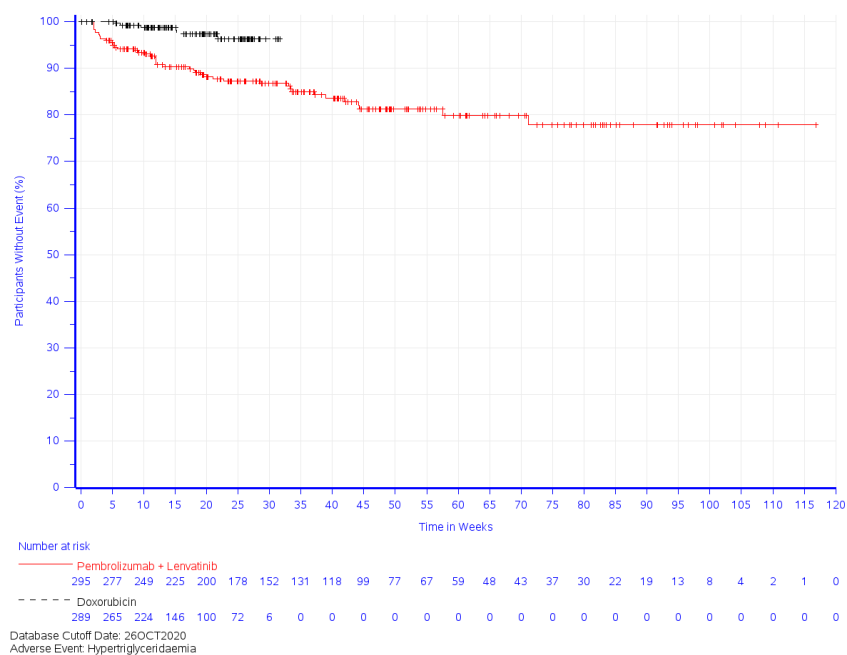


Abbildung 100: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypertriglyzeridaemie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

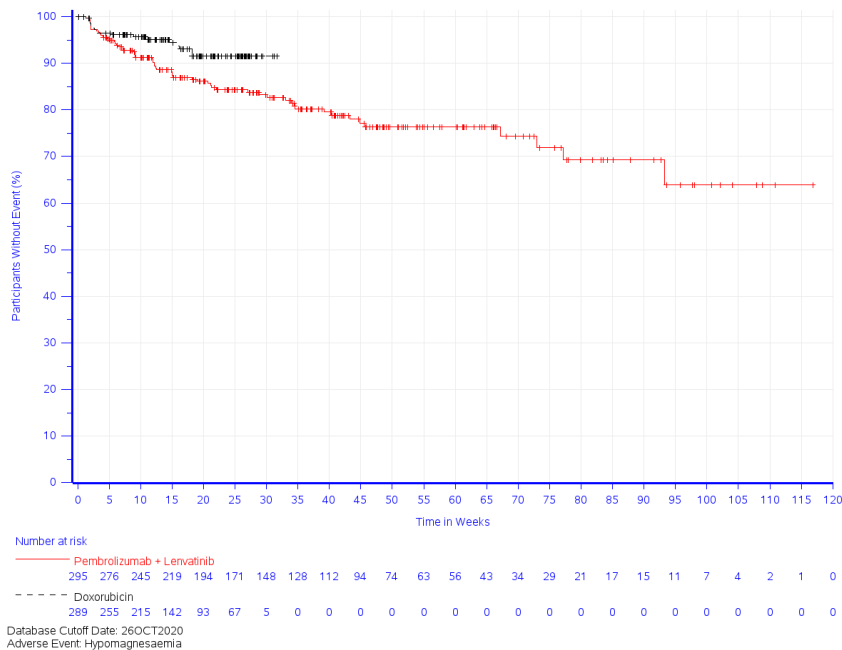


Abbildung 101: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypomagnesaemie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Abbildung 102) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,05 [1,58; 2,66]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib hinsichtlich folgender PTs:

- Arthralgie (HR [95 %-KI]: 3,28 [2,04; 5,28]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$)
- Myalgie (HR [95 %-KI]: 2,83 [1,55; 5,16]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,003$)
- Schmerz in einer Extremität (HR [95 %-KI]: 2,25 [1,15; 4,39]; $p = 0,017$; $p_{\text{adj}} = 0,043$)

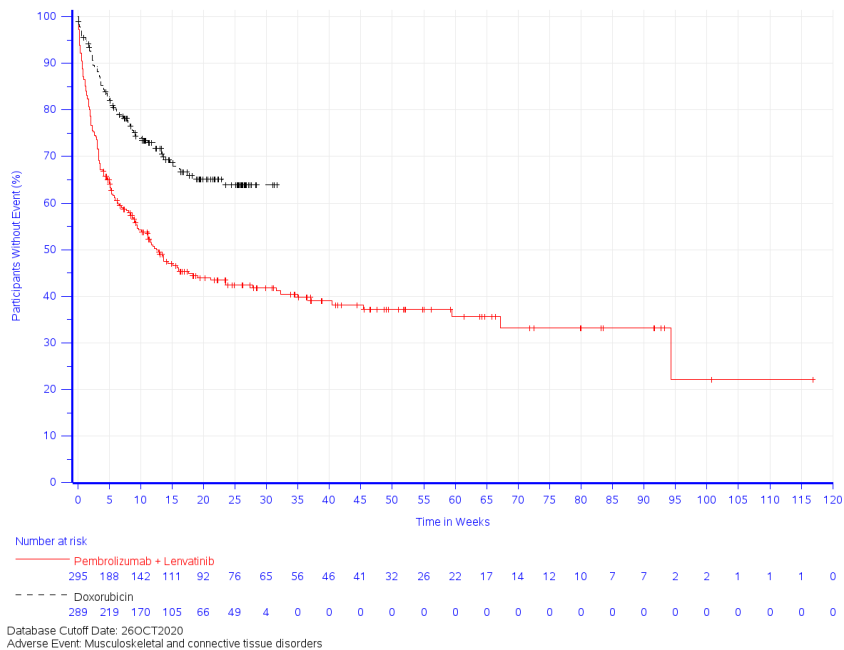


Abbildung 102: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

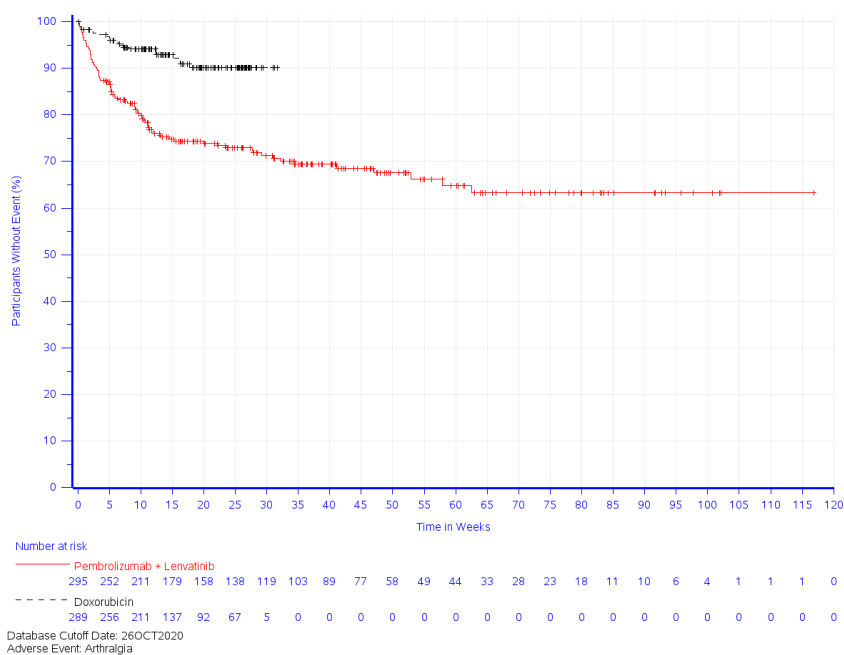


Abbildung 103: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Arthralgie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

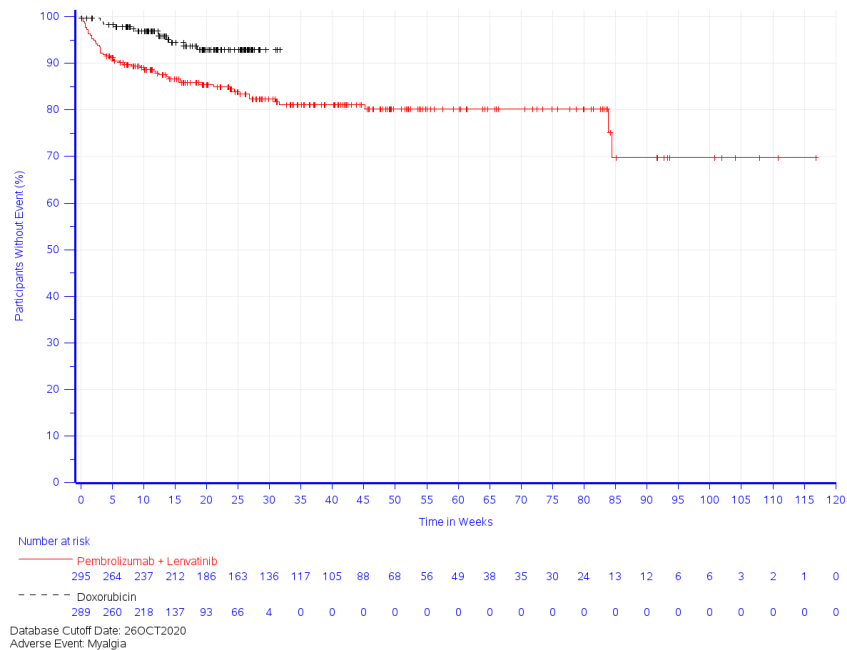


Abbildung 104: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Myalgie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

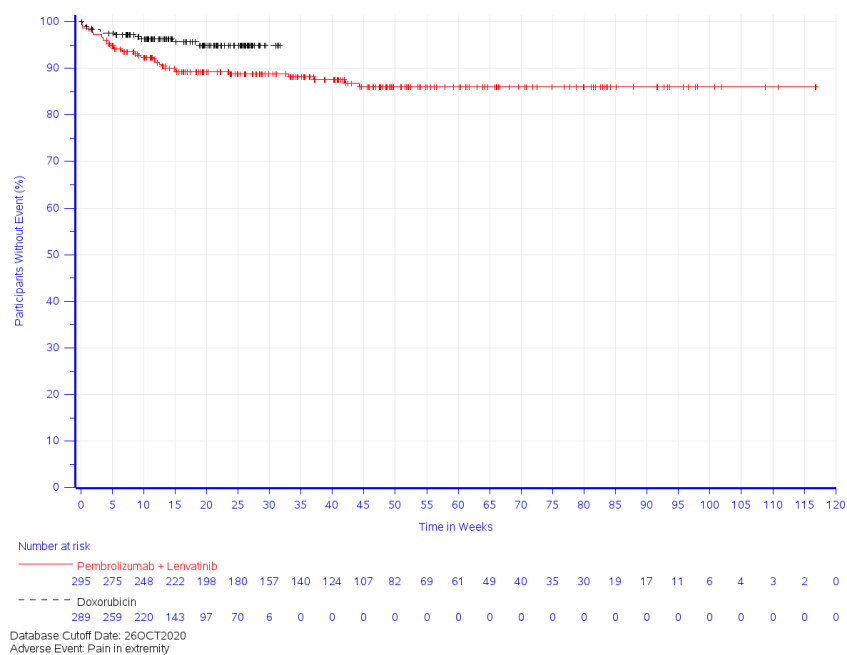


Abbildung 105: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Schmerz in einer Extremität für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Nervensystems (Abbildung 106) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,64 [1,24; 2,15]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,83 [1,79; 4,47]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib hinsichtlich des PT Kopfschmerzen.

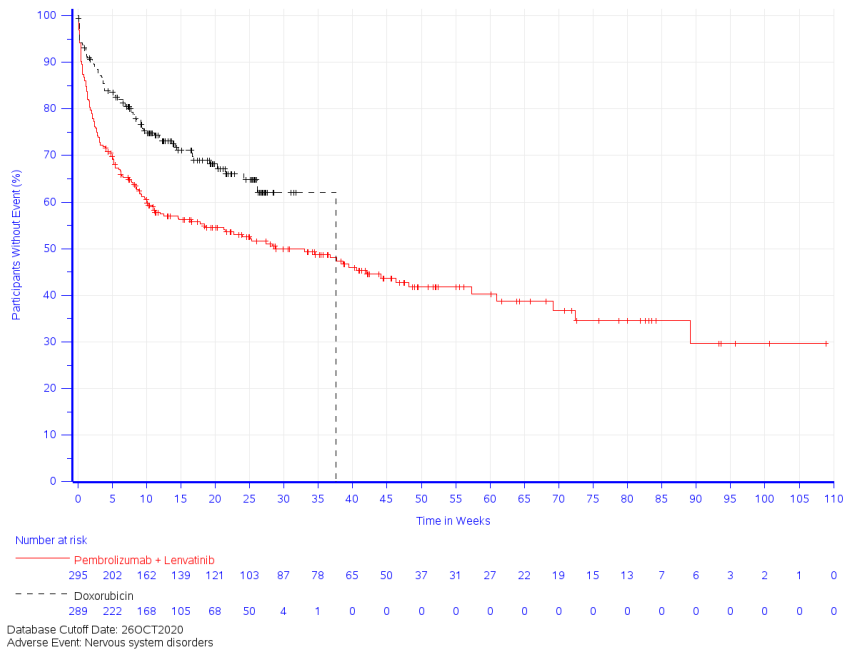


Abbildung 106: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

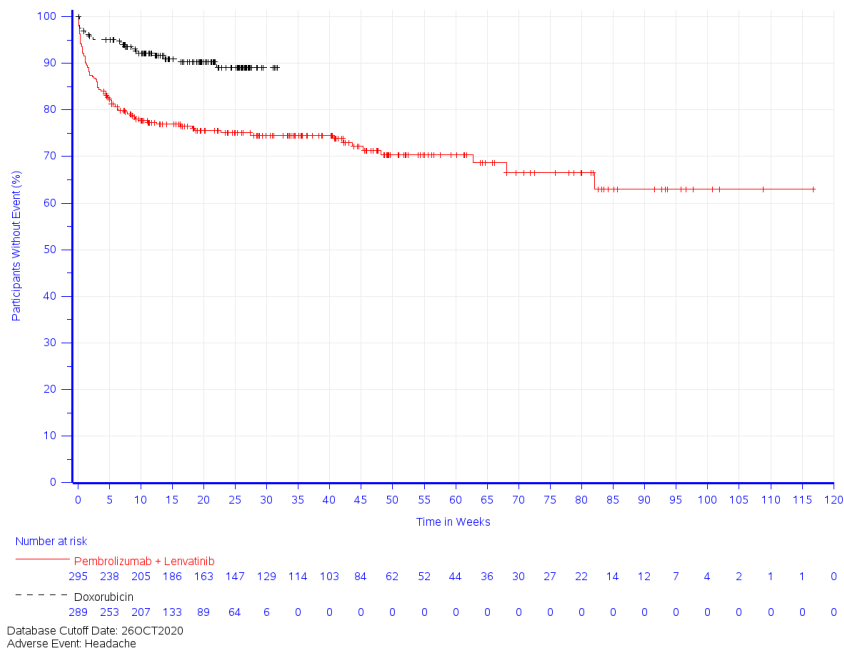


Abbildung 107: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Kopfschmerzen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Abbildung 108) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 3,53 [2,39; 5,20]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 8,29 [4,15; 16,56]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib hinsichtlich der PT Proteinurie.

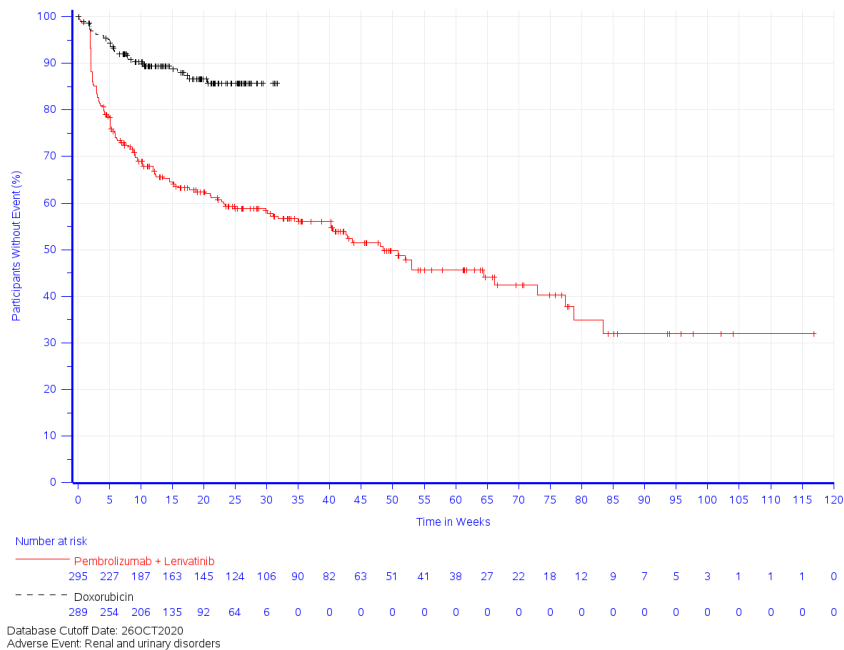


Abbildung 108: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

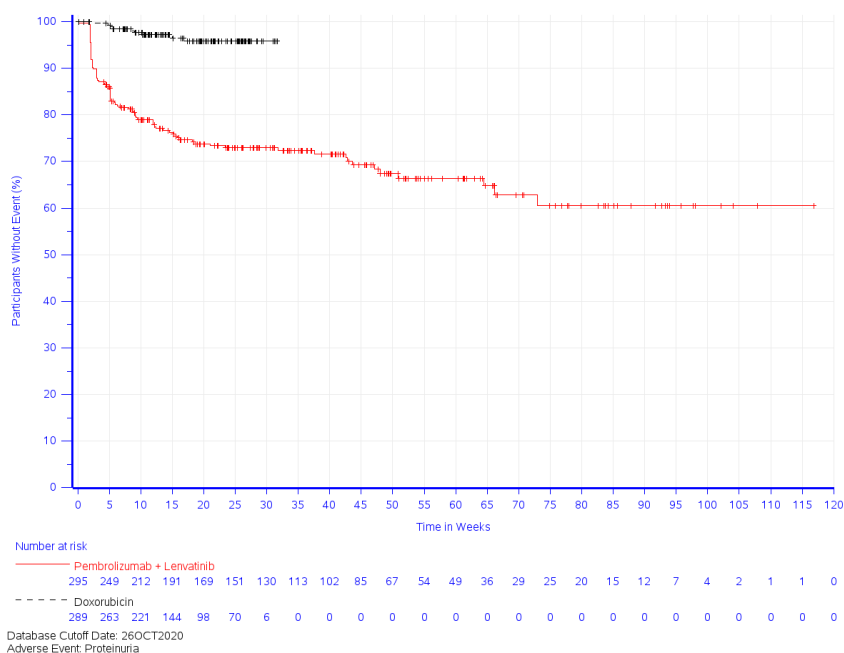


Abbildung 109: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Proteinurie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Abbildung 110) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,33 [1,20; 4,52]; $p = 0,012$; $p_{\text{adj}} = 0,025$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib.

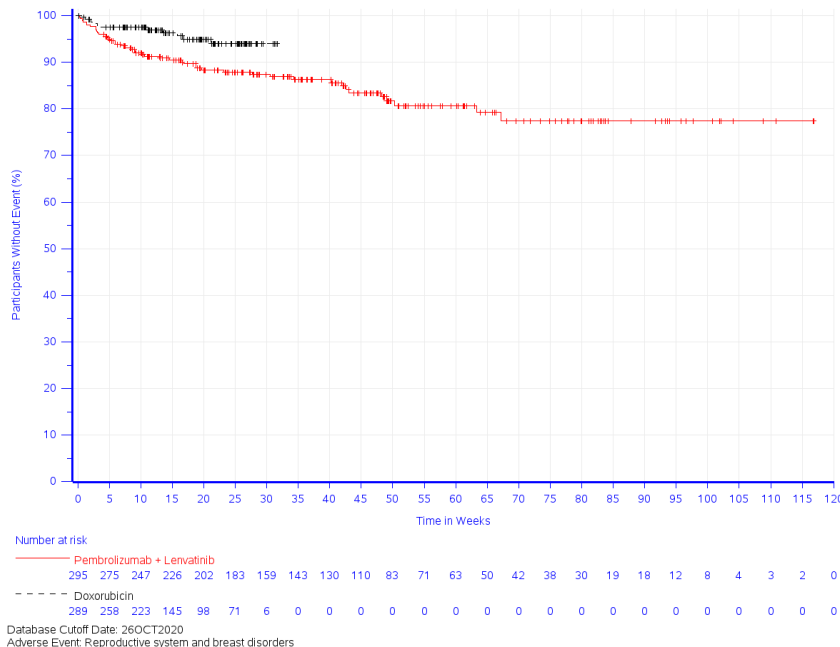


Abbildung 110: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Abbildung 111) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,50 [1,14; 1,96]; $p = 0,003$; $p_{\text{adj}} = 0,007$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib hinsichtlich folgender PTs:

- Dysphonie (HR [95 %-KI]: 31,36 [7,66; 128,30]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$)
- Epistaxis (HR [95 %-KI]: 3,82 [1,29; 11,27]; $p = 0,015$; $p_{\text{adj}} = 0,039$)

Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib hinsichtlich folgender PTs:

- Lungenembolie (HR [95 %-KI]: 0,37 [0,14; 0,98]; $p = 0,046$; $p_{\text{adj}} = 0,095$)

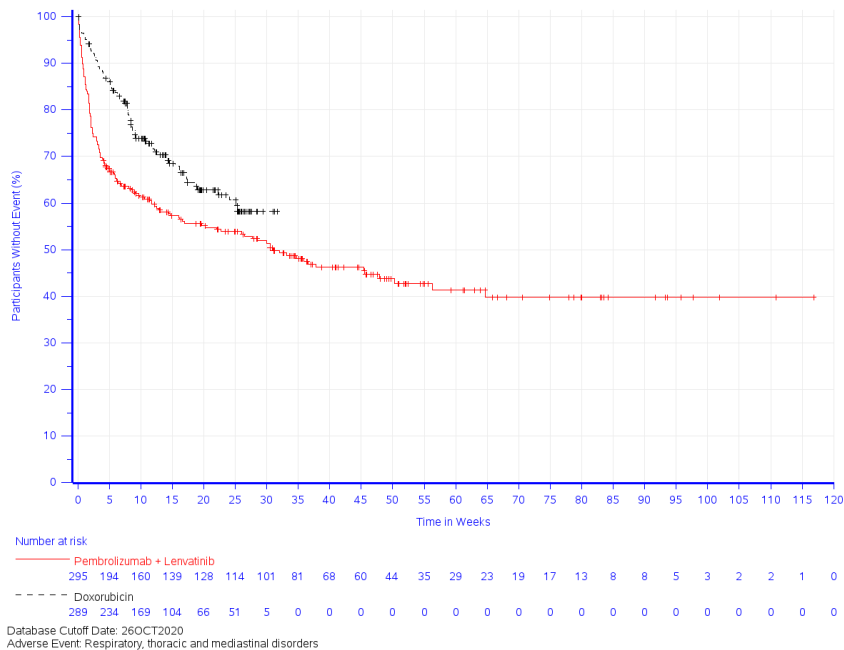


Abbildung 111: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

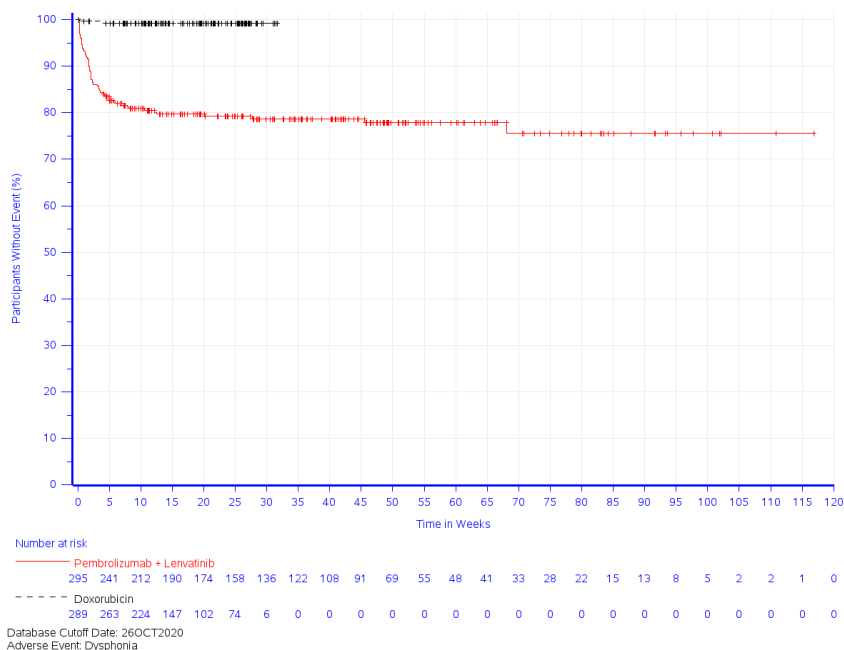


Abbildung 112: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dysphonie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

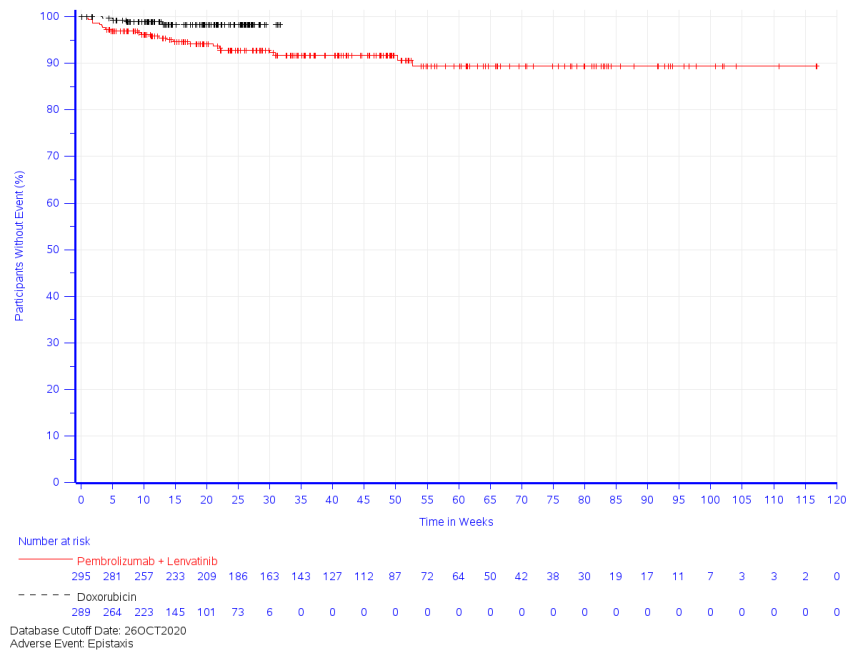


Abbildung 113: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Epistaxis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

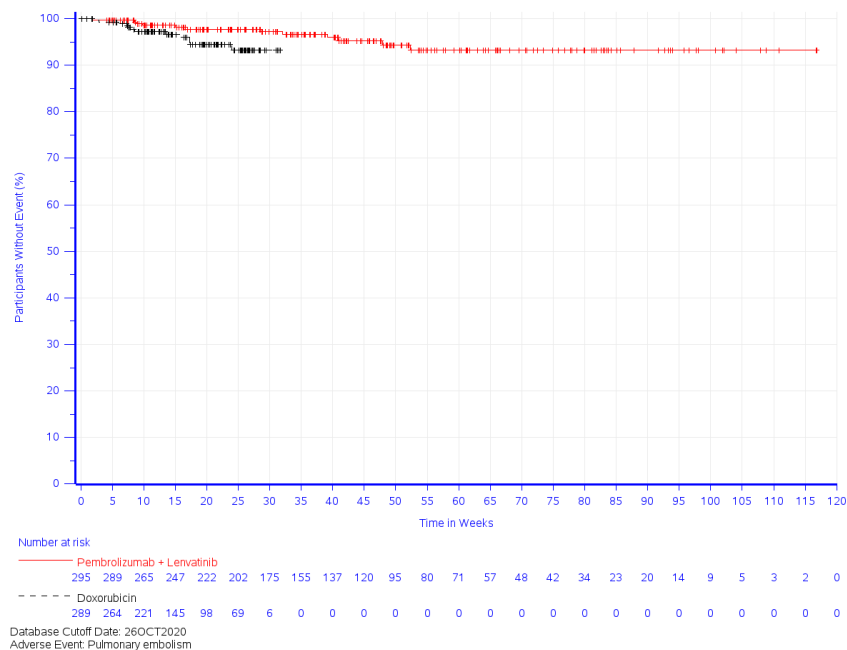


Abbildung 114: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Lungenembolie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zwischen den

Studienarmen kein signifikanter Unterschied. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib hinsichtlich folgender PTs:

- Alopexie (HR [95 %-KI]: 0,11 [0,06; 0,19]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$)
- Nagelfärbung (HR [95 %-KI]: 0,13 [0,03; 0,59]; $p = 0,008$; $p_{\text{adj}} = 0,023$)

Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib hinsichtlich folgender PTs:

- Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (HR [95 %-KI]: 15,13 [4,72; 48,47]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$)
- Juckreiz (HR [95 %-KI]: 3,10 [1,25; 7,69]; $p = 0,015$; $p_{\text{adj}} = 0,038$)
- Ausschlag (HR [95 %-KI]: 7,04 [2,77; 17,88]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$)
- Ausschlag makulo-papuloes (HR [95 %-KI]: n.a.; $p = 0,012$; $p_{\text{adj}} = 0,032$)

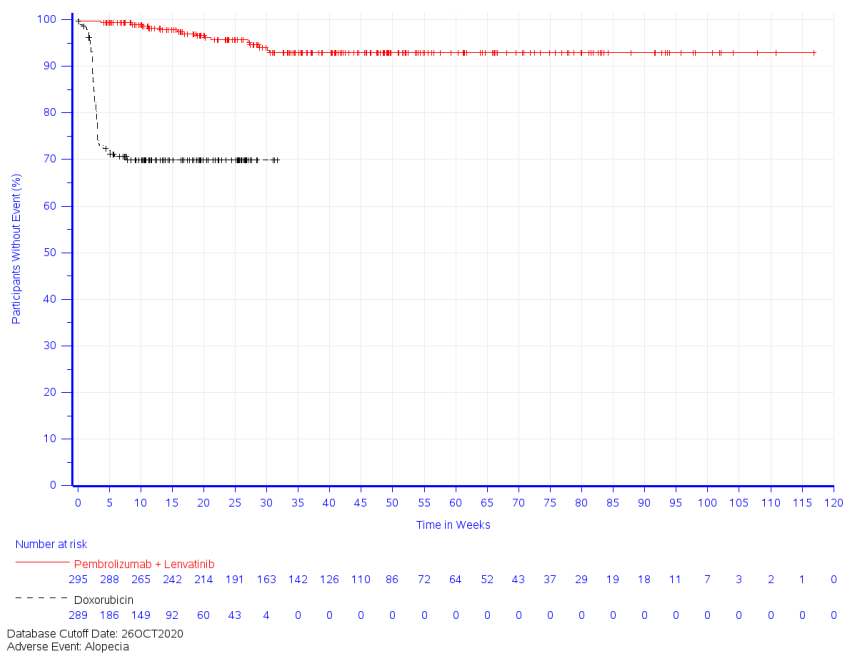


Abbildung 115: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Alopecie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

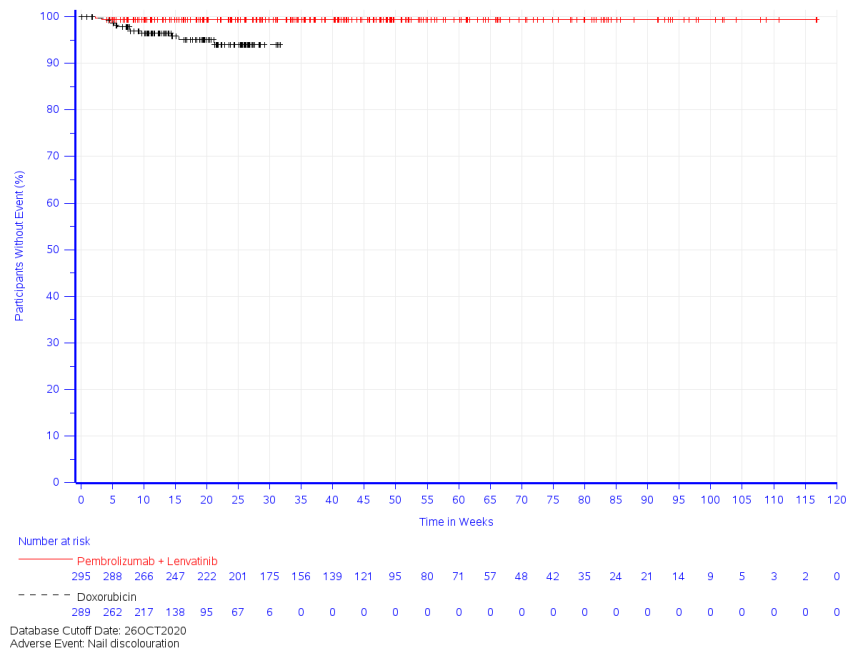


Abbildung 116: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Nagelverfärbung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

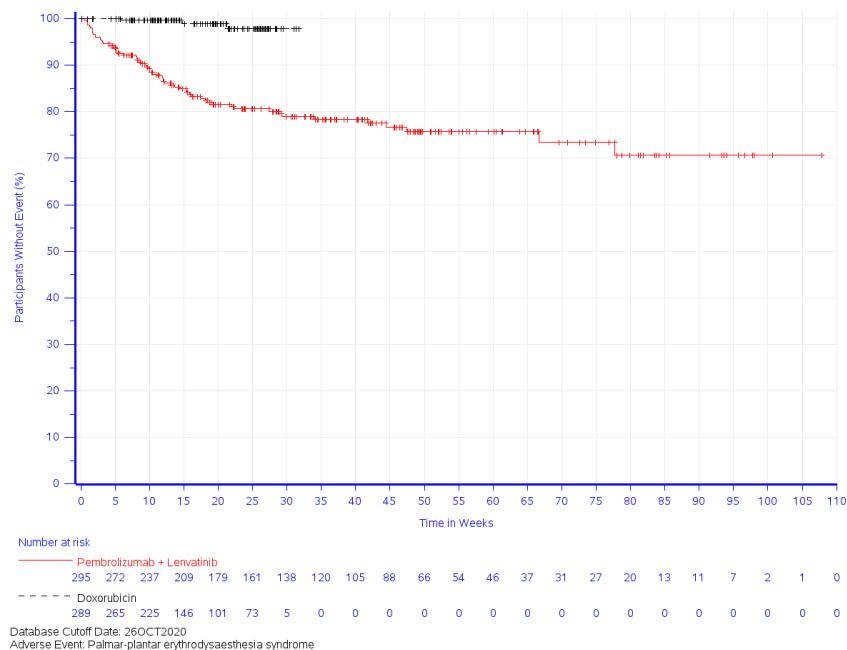


Abbildung 117: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

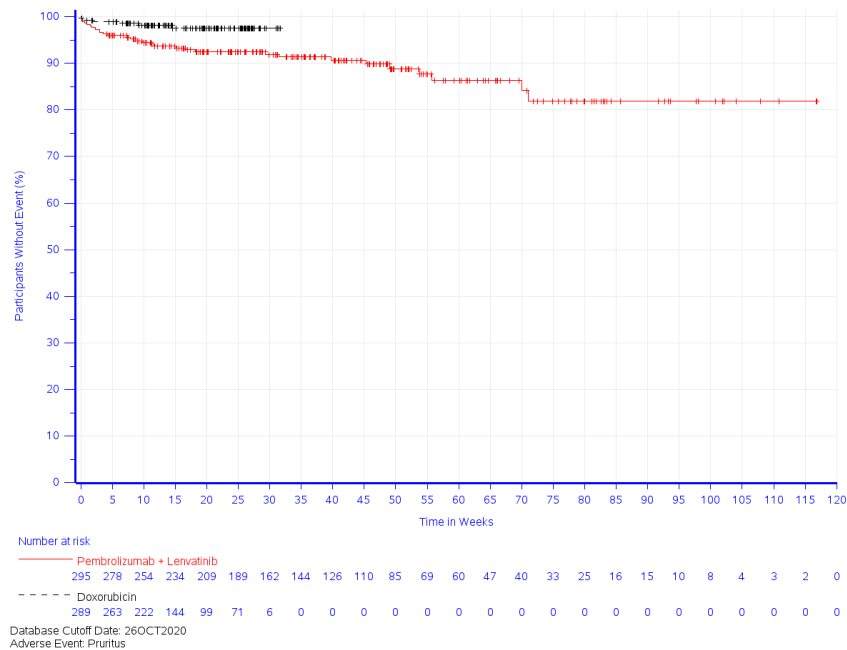


Abbildung 118: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Juckreiz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

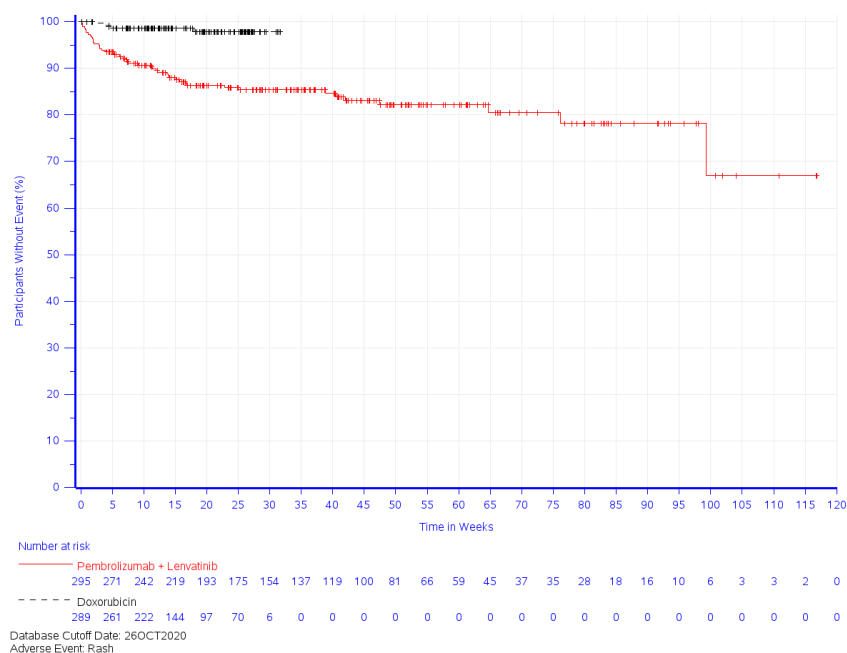


Abbildung 119: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

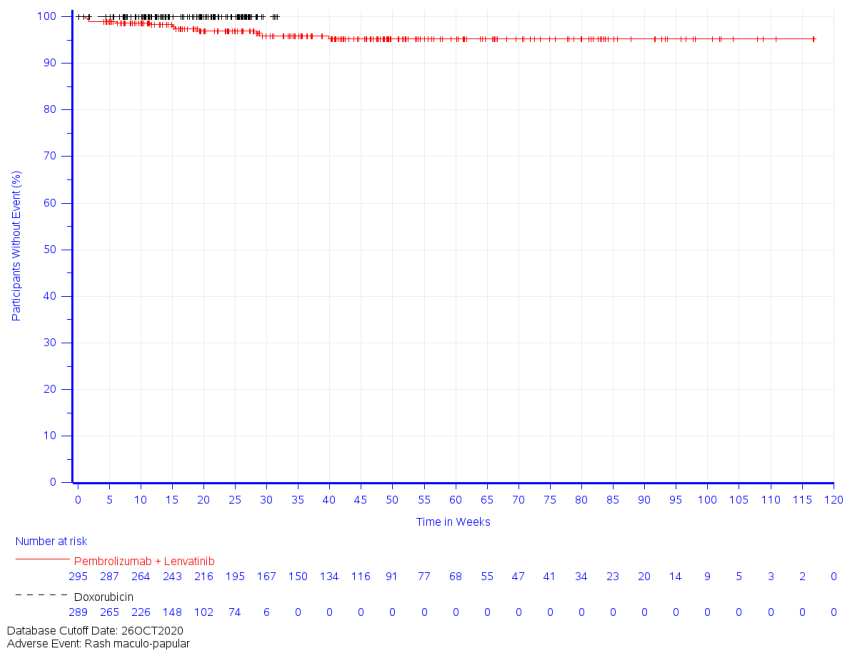


Abbildung 120: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag makulo-papuloes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Gefäßerkrankungen (Abbildung 121) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 5,12 [3,75; 6,98]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,32 [0,11; 0,93]; $p = 0,036$; $p_{\text{adj}} = 0,078$) zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib hinsichtlich der PT tiefe Venenthrombose. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 23,08 [12,55; 42,45]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib hinsichtlich der PT Hypertonie.

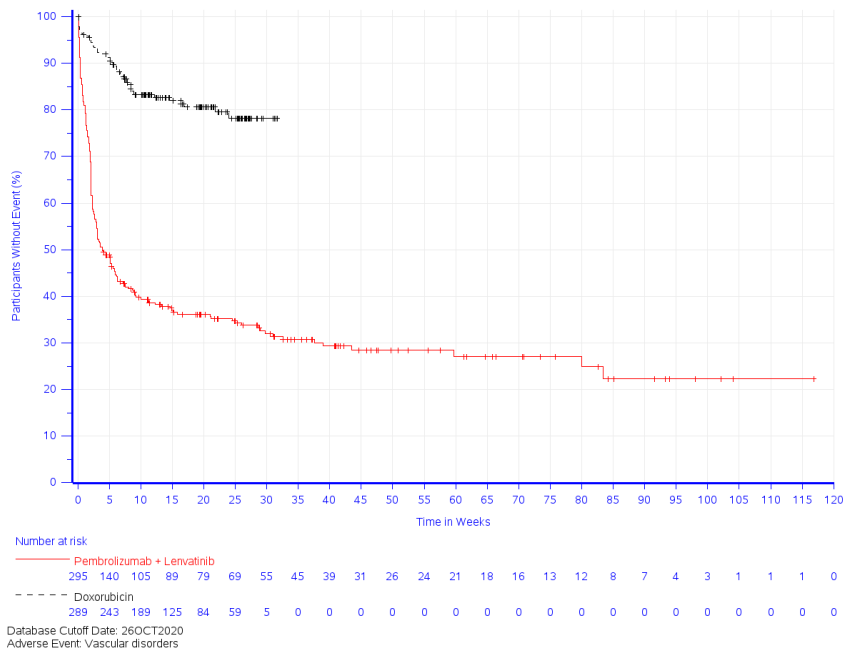


Abbildung 121: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Gefäßerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

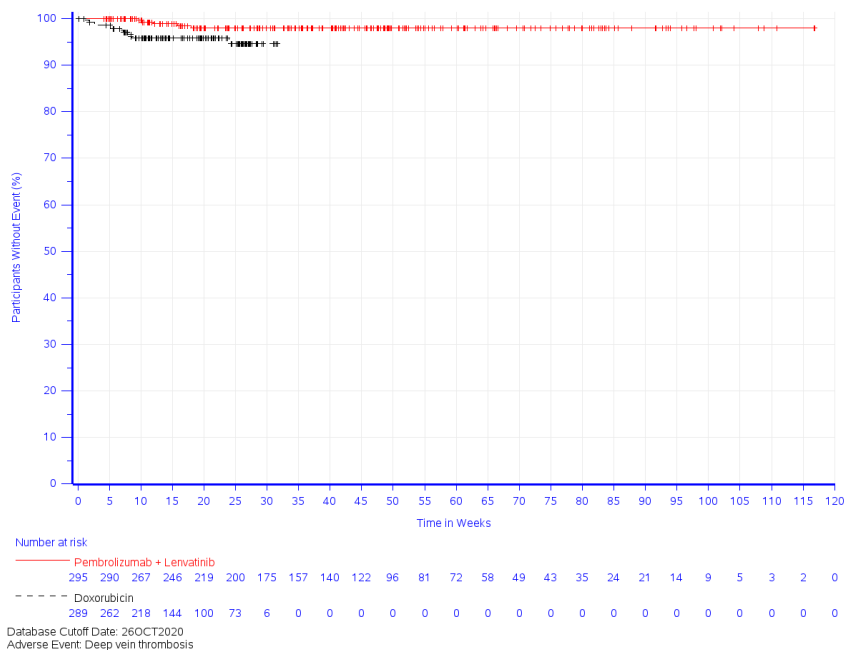


Abbildung 122: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Tiefe Venenthrombose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

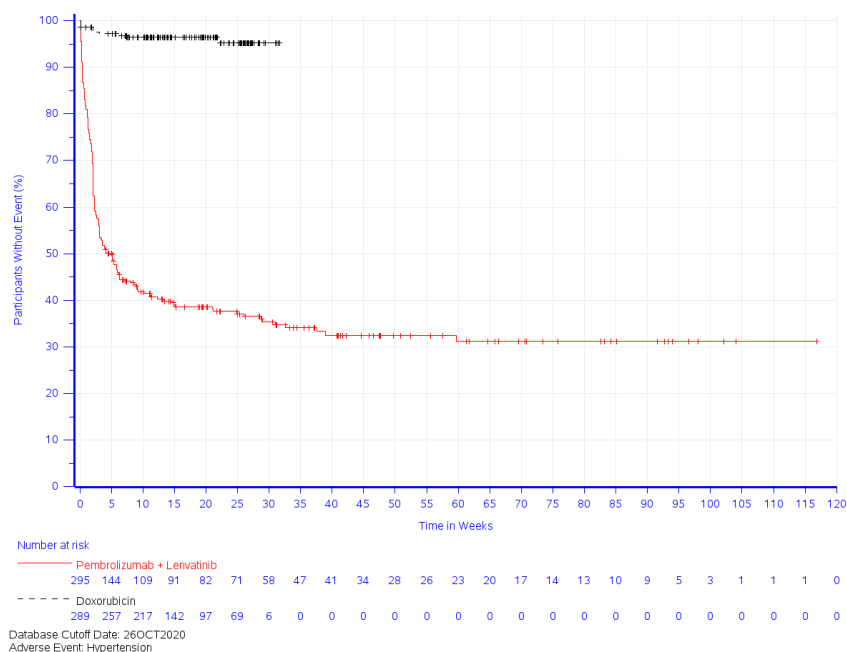


Abbildung 123: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypertonie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

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

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b (N ^c =295)		Doxorubicin ^b (N ^c =289)		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}	Adjustierter p-Wert ^h
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	29 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,19 [0,08; 0,45]	< 0,001	0,002
Febrile Neutropenie	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	15 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,07 [0,01; 0,43]	0,004	0,006
Herzerkrankungen	9 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,51 [0,20; 1,31]	0,164	0,225
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	44 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	16 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,13 [1,18; 3,82]	0,012	0,049
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	14 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,48; 2,05]	0,971	0,971
Leber- und Gallenerkrankungen	12 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	9,64 [1,25; 74,49]	0,030	0,066
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	45 (15,3)	Nicht erreicht [-; -]	22 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,61 [0,95; 2,71]	0,075	0,137
Harnwegsinfektion	12 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	8,91 [1,14; 69,54]	0,037	0,037
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	23 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	3,05 [1,23; 7,58]	0,016	0,049
Erkrankungen des Nervensystems	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,23 [0,49; 3,07]	0,661	0,791
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,43; 3,41]	0,719	0,791
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,44 [0,17; 1,18]	0,104	0,164
Gefäßerkrankungen	16 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	4,53 [1,30; 15,76]	0,018	0,049
Hypertonie	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,001	0,003

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020

b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population

d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten

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

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

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

h: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren.

FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 124) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,19 [0,08; 0,45]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,002$) zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,07 [0,01; 0,43]; $p = 0,004$; $p_{\text{adj}} = 0,006$) zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib hinsichtlich der PT febrile Neutropenie.

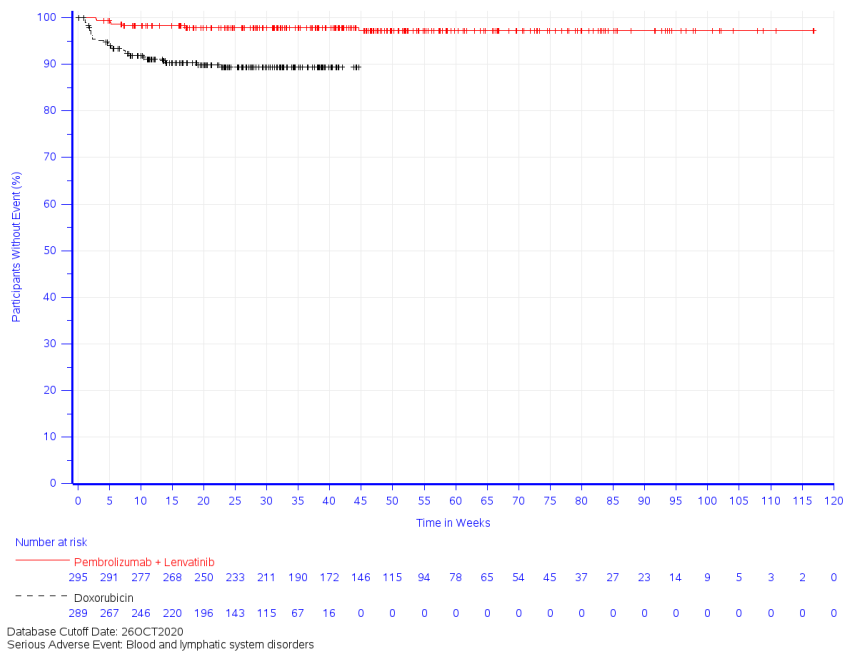


Abbildung 124: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

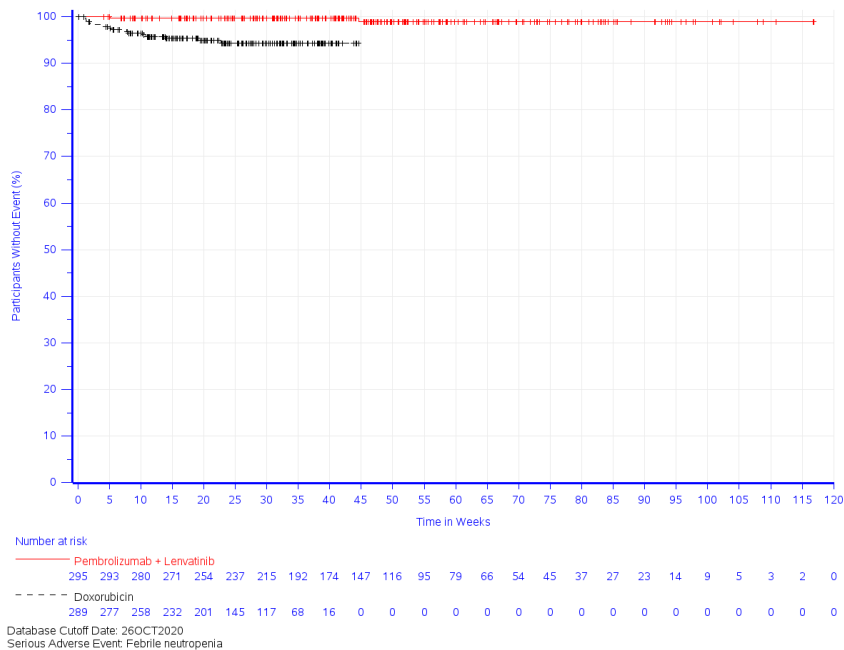


Abbildung 125: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Febrile Neutropenie für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abbildung 126) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,13 [1,18; 3,82]; $p = 0,012$; $p_{\text{adj}} = 0,049$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib.

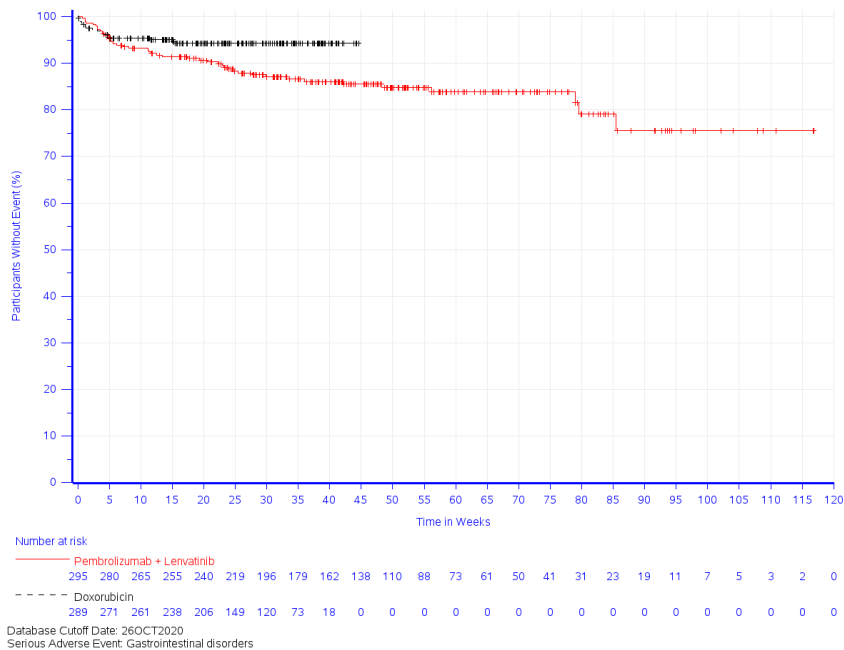


Abbildung 126: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Leber- und Gallenerkrankungen (Abbildung 127) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 9,64 [1,25; 74,49]; $p = 0,030$; $p_{\text{adj}} = 0,066$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib.

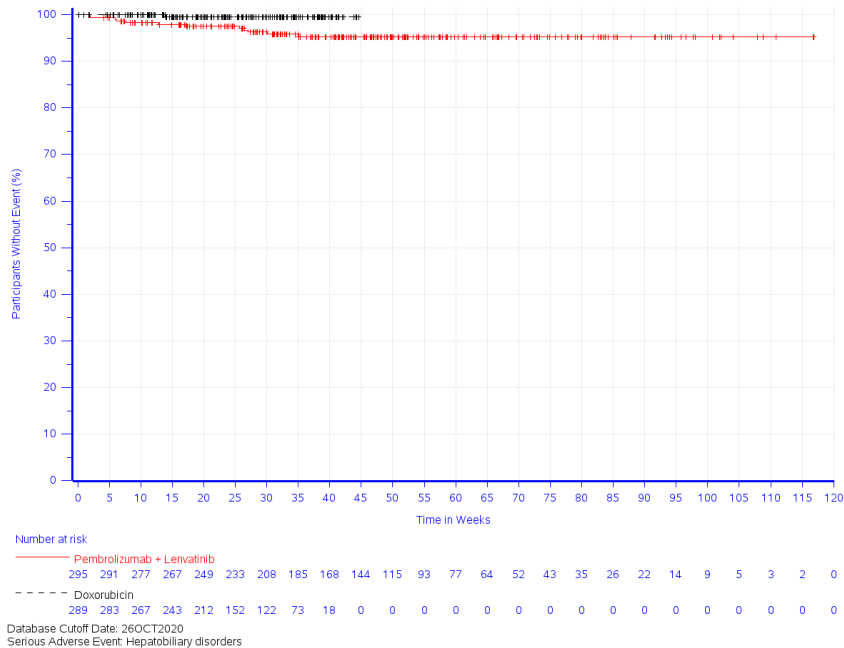


Abbildung 127: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Leber- und Gallenerkrankungen für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 8,91 [1,14; 69,54]; $p = 0,037$; $p_{adj} = 0,037$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib hinsichtlich der PT Harnwegsinfektion.

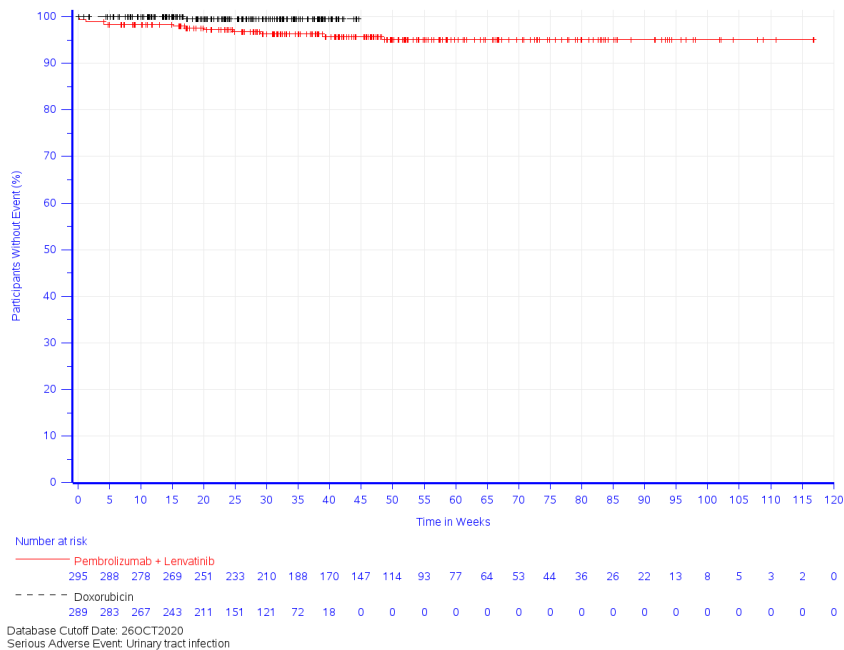


Abbildung 128: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Harnwegsinfektion für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Abbildung 129) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 3,05 [1,23; 7,58]; $p = 0,016$; $p_{\text{adj}} = 0,049$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib.

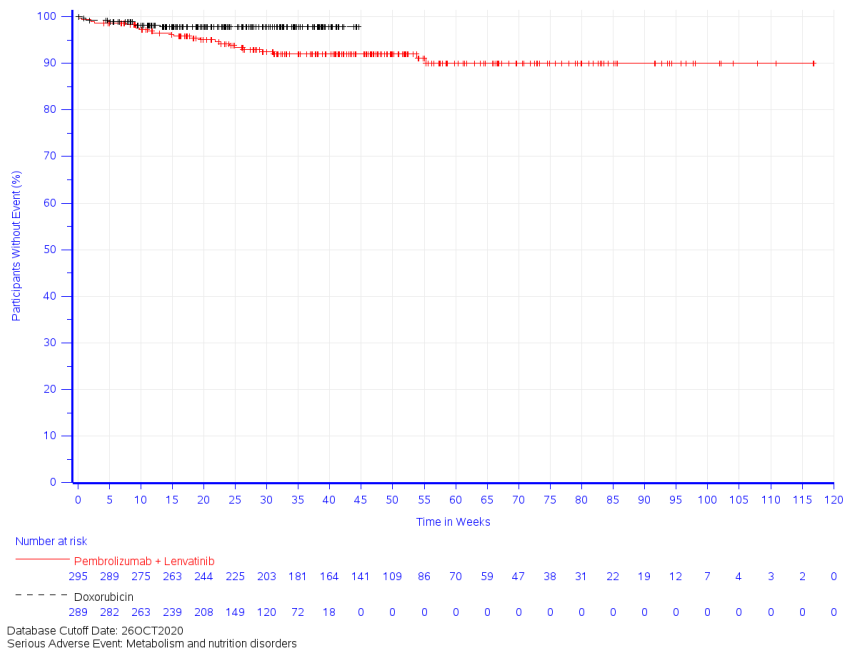


Abbildung 129: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Gefäßerkrankungen (Abbildung 130) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 4,53 [1,30; 15,76]; $p = 0,018$; $p_{\text{adj}} = 0,049$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n.a.; $p = 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,003$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib hinsichtlich dem PT Hypertonie.

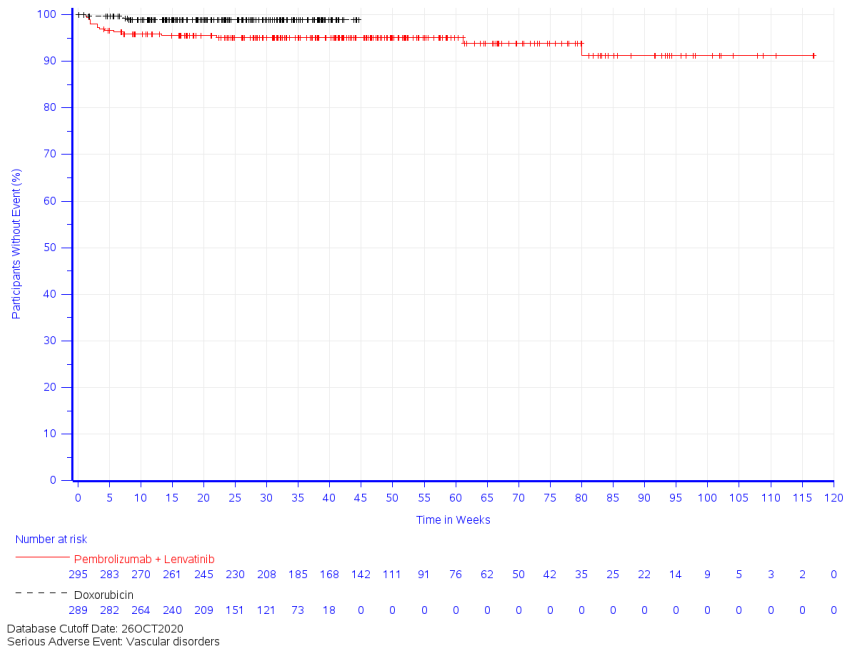


Abbildung 130: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Gefäßerkrankungen für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

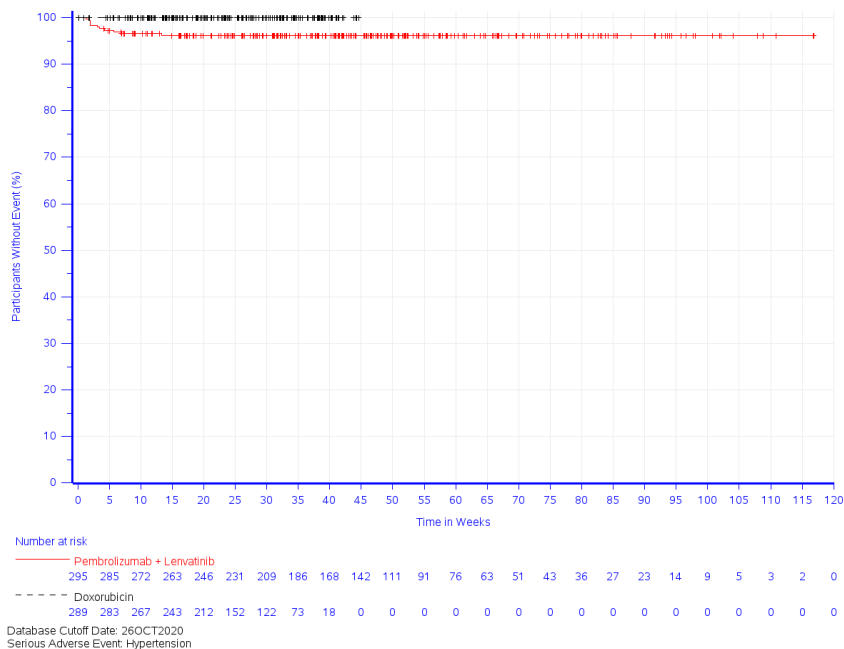


Abbildung 131: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypertonie für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

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

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b (N ^c =295)		Doxorubicin ^b (N ^c =289)		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{g,h}	Adjustierter p-Wert ^h
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	40 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]	142 (49,1)	12,6 [6,3; -]	0,16 [0,11; 0,24]	< 0,001	< 0,001
Anaemie	20 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	49 (17,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,29 [0,17; 0,50]	< 0,001	< 0,001
Febrile Neutropenie	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	21 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,04 [0,01; 0,28]	0,001	0,003
Leukopenie	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	29 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	< 0,001
Neutropenie	7 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	96 (33,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,05 [0,02; 0,11]	< 0,001	< 0,001
Herzerkrankungen	8 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,8)	Nicht erreicht [30,1; -]	0,17 [0,06; 0,53]	0,002	0,006
Endokrine Erkrankungen	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,021	0,049
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	74 (25,1)	Nicht erreicht [83,4; -]	33 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,24 [0,80; 1,93]	0,336	0,362
Diarrhö	19 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [0,43; 4,11]	0,616	n.s.
Uebelkeit	11 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,48 [0,49; 4,46]	0,489	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	49 (16,6)	Nicht erreicht [-; -]	36 (12,5)	Nicht erreicht [31,0; -]	0,84 [0,53; 1,34]	0,468	0,468
Asthenie	19 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	14 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,57 [0,25; 1,31]	0,184	n.s.
Erschöpfung	15 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	11 (3,8)	Nicht erreicht [31,0; -]	0,93 [0,41; 2,09]	0,859	n.s.
Leber- und Gallenerkrankungen	17 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	7,82 [1,00; 60,92]	0,050	0,070
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	53 (18,0)	Nicht erreicht [-; -]	24 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,30 [0,78; 2,17]	0,314	0,362
Harnwegsinfektion	14 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,53 [0,69; 9,28]	0,161	n.s.
Untersuchungen	98 (33,2)	81,0 [58,1; -]	104 (36,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,45 [0,33; 0,61]	< 0,001	< 0,001
Alaninaminotransferase erhöht	12 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,10 [0,55; 8,00]	0,279	0,298
Amylase erhöht	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	3,06 [0,65; 14,53]	0,159	0,195
Aspartataminotransferase erhöht	13 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	3,41 [0,73; 15,94]	0,118	0,158
Lipase erhöht	19 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,73 [0,59; 5,09]	0,318	0,318

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b (N ^c =295)		Doxorubicin ^b (N ^c =289)		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}	Adjustierter p-Wert ^h
Lymphozytenzahl erniedrigt	6 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	13 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,39 [0,15; 1,03]	0,057	0,083
Neutrophilenzahl erniedrigt	8 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	75 (26,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,06 [0,02; 0,13]	< 0,001	< 0,001
Gewicht erniedrigt	33 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	10,16 [1,34; 76,81]	0,025	0,044
Leukozytenzahl erniedrigt	6 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	37 (12,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,11 [0,04; 0,29]	< 0,001	< 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	77 (26,1)	Nicht erreicht [89,6; -]	22 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,21 [1,35; 3,60]	0,001	0,005
Appetit vermindert	28 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	8,42 [1,98; 35,90]	0,004	0,008
Hypokaliaemie	14 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,75 [0,66; 4,63]	0,261	0,298
Hyponatriaemie	14 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	3,45 [0,98; 12,20]	0,054	0,083
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	22 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	3,30 [1,11; 9,85]	0,032	0,057
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	36 (12,2)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,97 [0,94; 4,12]	0,073	0,093
Akute Nierenschädigung	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,71 [0,44; 6,72]	0,440	n.s.
Proteinurie	16 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	11,07 [1,44; 84,87]	0,021	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	18 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,44 [0,21; 0,96]	0,039	0,061
Lungenembolie	10 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,37 [0,13; 1,07]	0,067	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	19 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	5,15 [1,17; 22,62]	0,030	0,057
Gefäßerkrankungen	115 (39,0)	Nicht erreicht [59,7; -]	12 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	9,74 [5,36; 17,71]	< 0,001	< 0,001
Hypertonie	110 (37,3)	Nicht erreicht [68,3; -]	7 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	16,00 [7,44; 34,44]	< 0,001	< 0,001

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020

b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population

d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten

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

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

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

h: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b (N ^c =295)		Doxorubicin ^b (N ^c =289)		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}	Adjustierter p-Wert ^h
FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse							

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 132) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,16 [0,11; 0,24]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib hinsichtlich folgender PTs:

- Anämie (HR [95 %-KI]: 0,29 [0,17; 0,50]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$)
- Febrile Neutropenie (HR [95 %-KI]: 0,04 [0,01; 0,28]; $p = 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,003$)
- Leukopenie (HR [95 %-KI]: n.a.; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$)
- Neutropenie (HR [95 %-KI]: 0,05 [0,02; 0,11]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$)

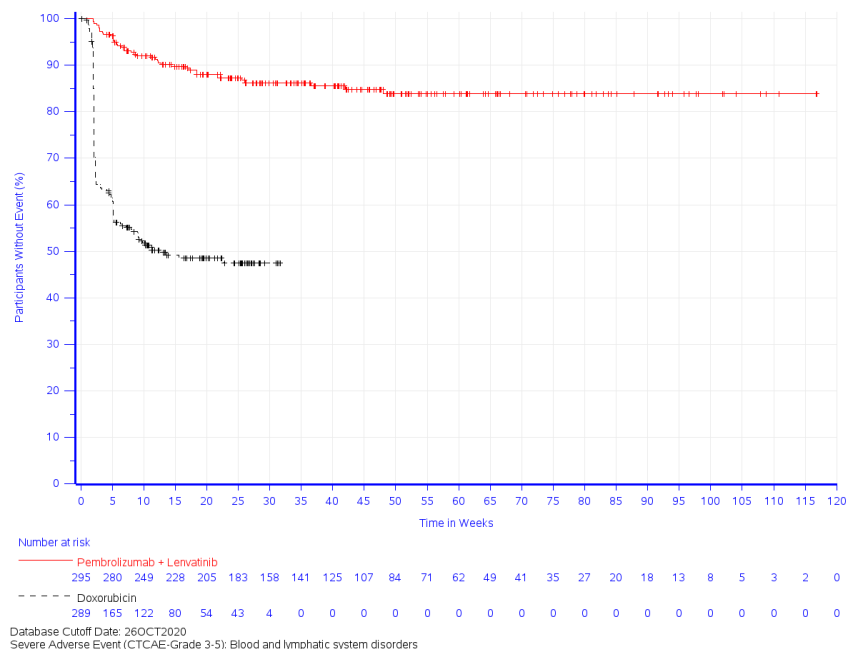


Abbildung 132: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

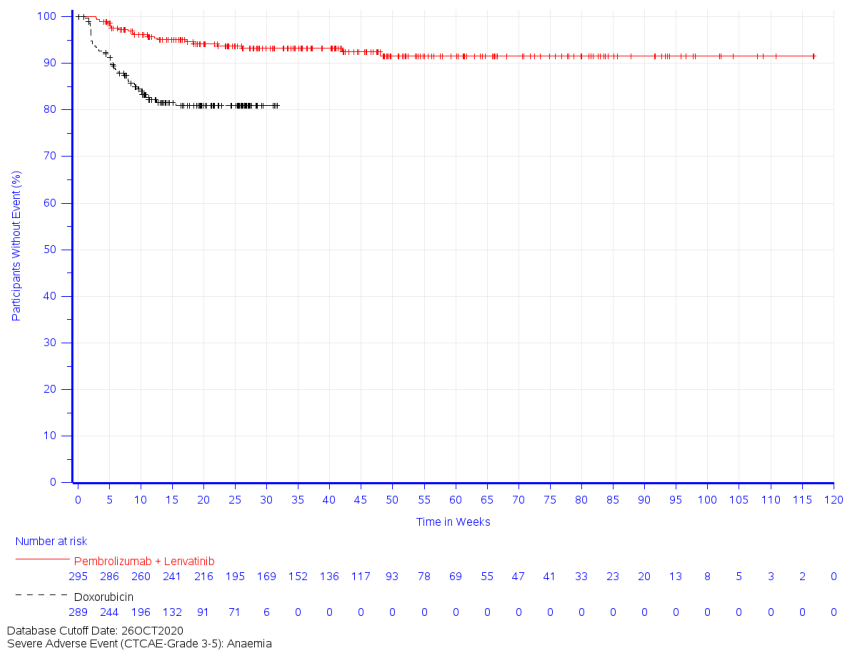


Abbildung 133: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

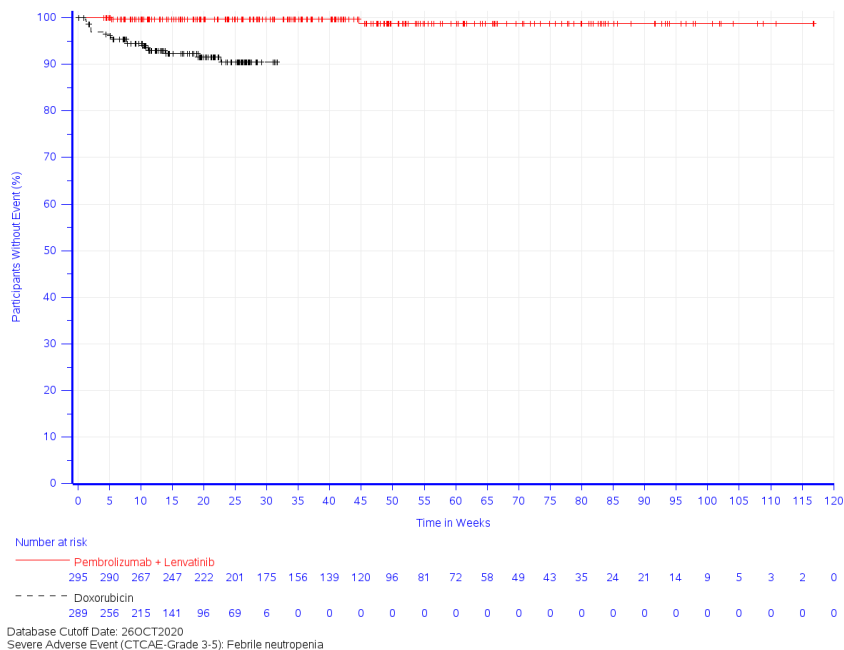


Abbildung 134: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Febrile Neutropenie für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775



Abbildung 135: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukopenie für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

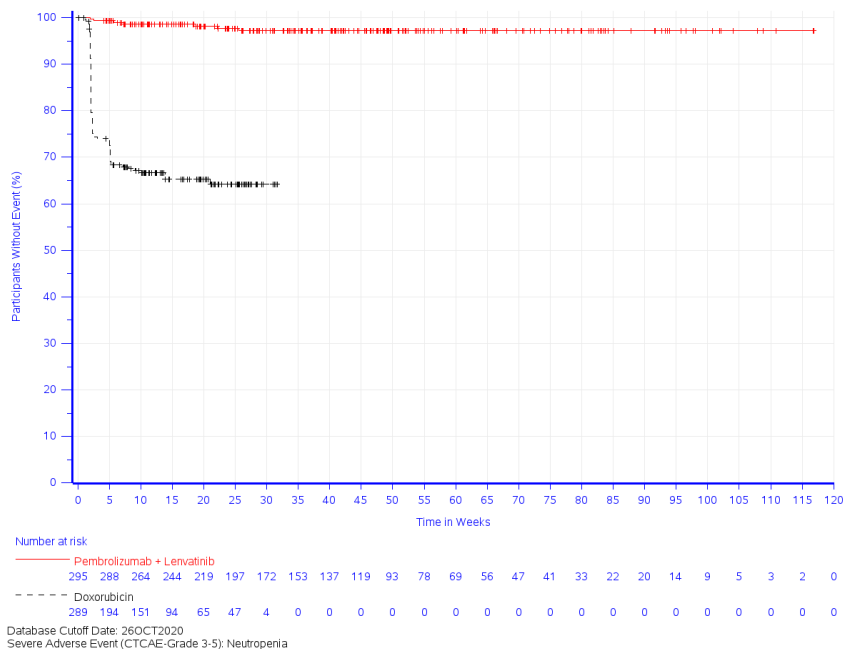


Abbildung 136: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutropenie für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Herzerkrankungen (Abbildung 137) zwischen den Studienarmen ein

signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,17 [0,06; 0,53]; $p = 0,002$; $p_{\text{adj}} = 0,006$) zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib.

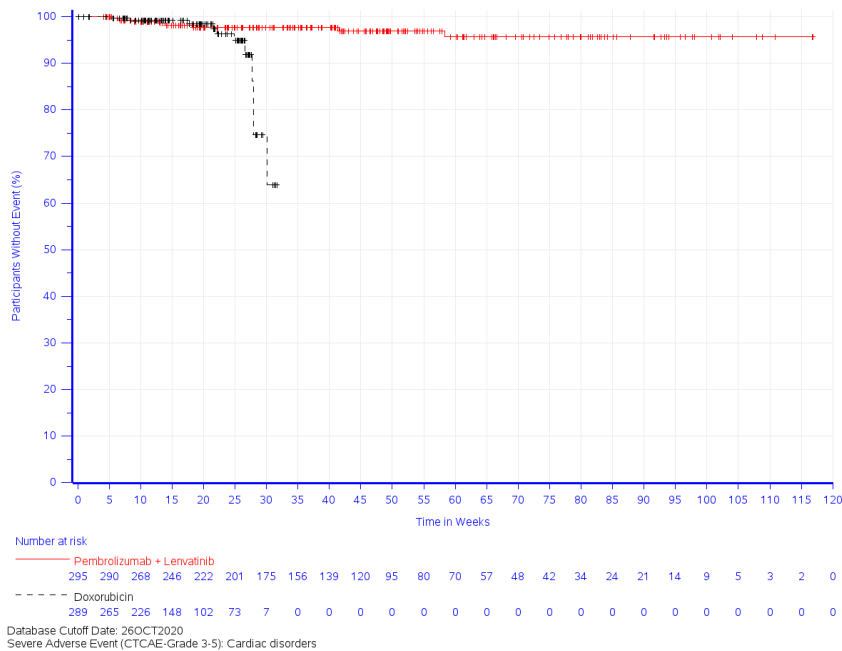


Abbildung 137: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Herzerkrankungen für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen (Abbildung 138) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n.a.; $p = 0,021$; $p_{\text{adj}} = 0,049$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib.

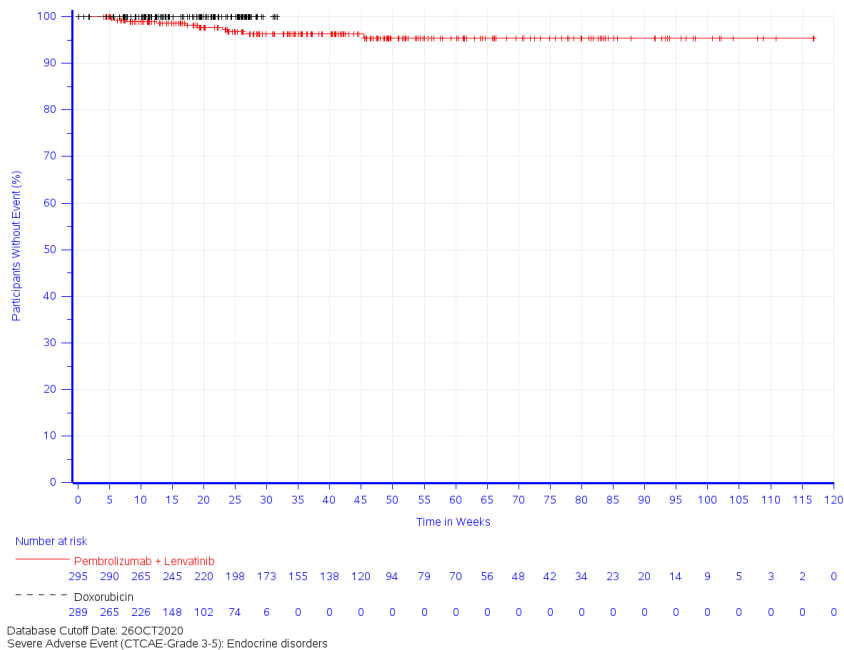


Abbildung 138: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Leber und Gallenerkrankungen (Abbildung 139) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 7,82 [1,00; 60,92]; $p = 0,050$; $p_{\text{adj}} = 0,070$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib.

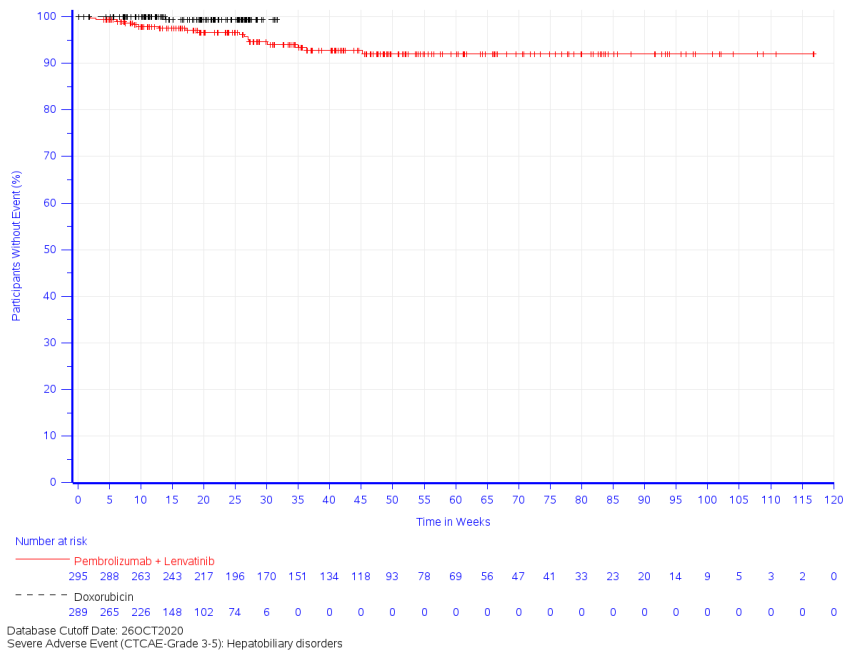


Abbildung 139: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Leber- und Gallenerkrankungen für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Abbildung 140) in der SOC Untersuchungen zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,33; 0,61]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib hinsichtlich folgender PTs:

- Neutrophilenzahl erniedrigt (HR [95 %-KI]: 0,06 [0,02; 0,13]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$)
- Leukozytenzahl erniedrigt (HR [95 %-KI]: 0,11 [0,04; 0,29]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$)

Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 10,16 [1,34; 76,81]; $p = 0,025$; $p_{\text{adj}} = 0,044$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib hinsichtlich der PT Gewicht erniedrigt.

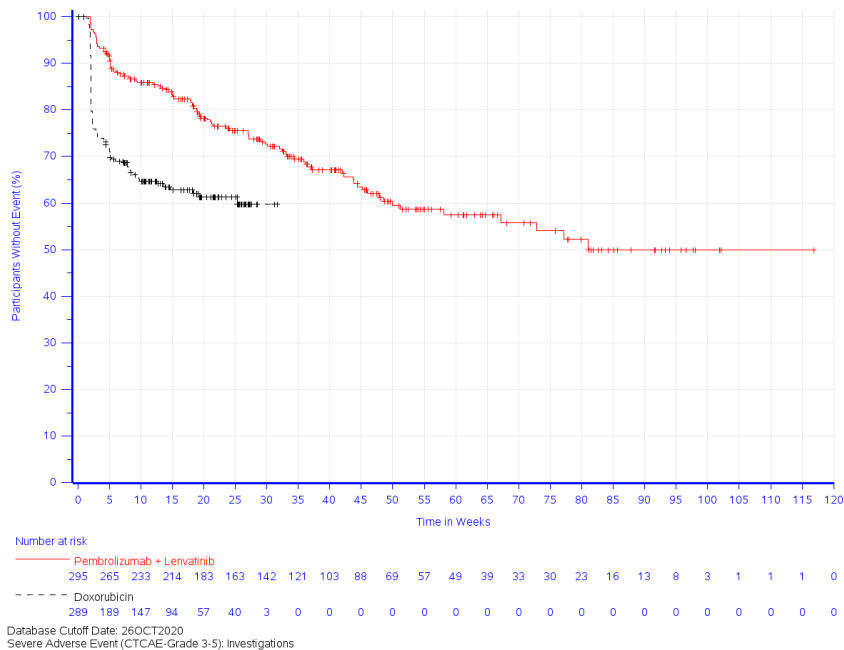


Abbildung 140: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

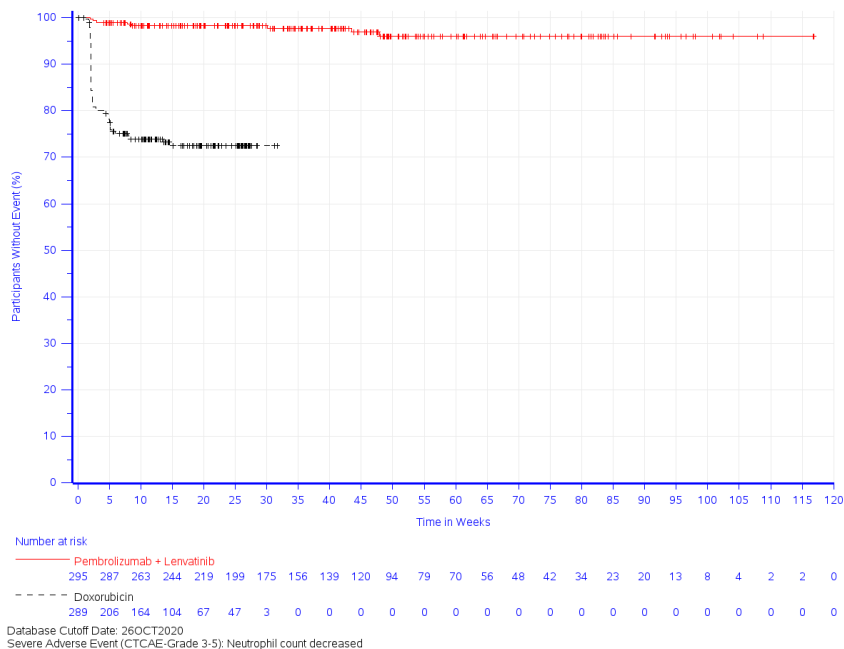


Abbildung 141: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

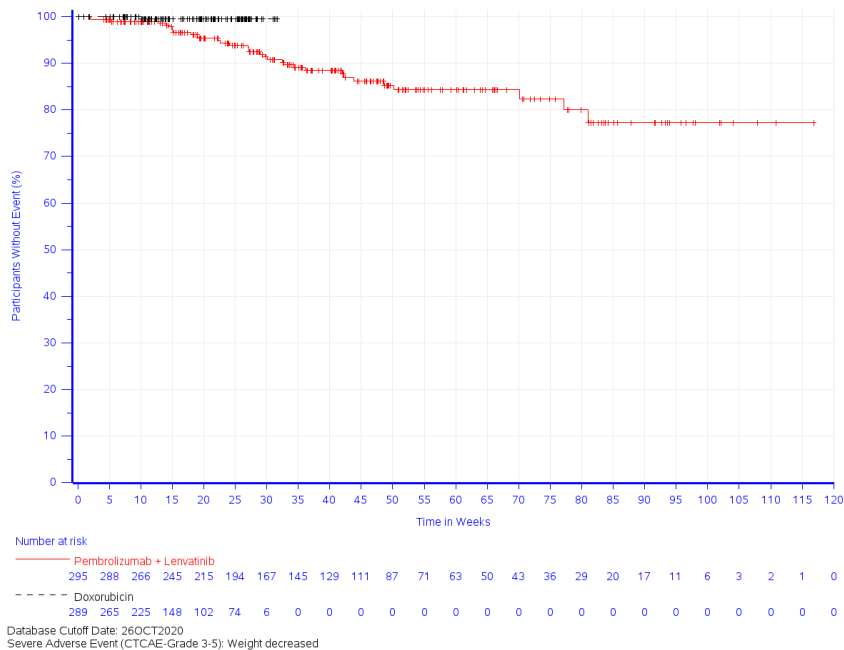


Abbildung 142: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Gewicht erniedrigt für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

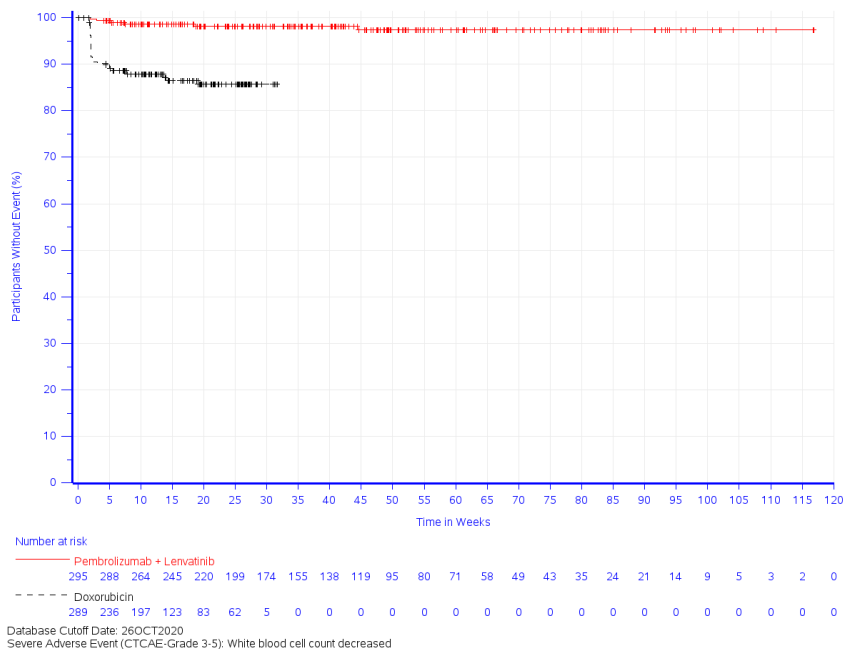


Abbildung 143: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukozytenzahl erniedrigt für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Abbildung 144) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,21 [1,35; 3,60]; $p = 0,001$;

$p_{\text{adj}} = 0,005$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 8,42 [1,98; 35,90]; $p = 0,004$; $p_{\text{adj}} = 0,008$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib hinsichtlich der PT Appetit vermindert.

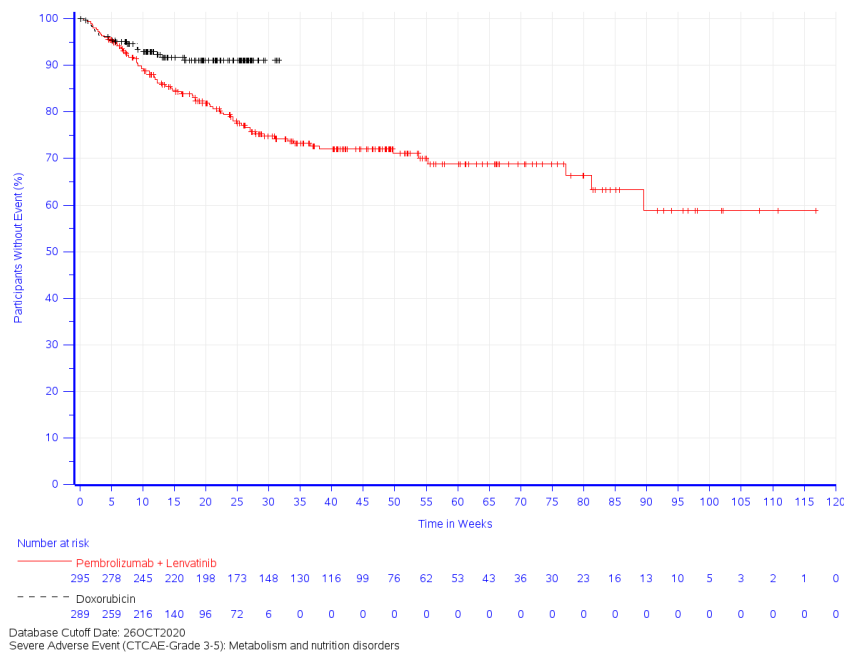


Abbildung 144: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

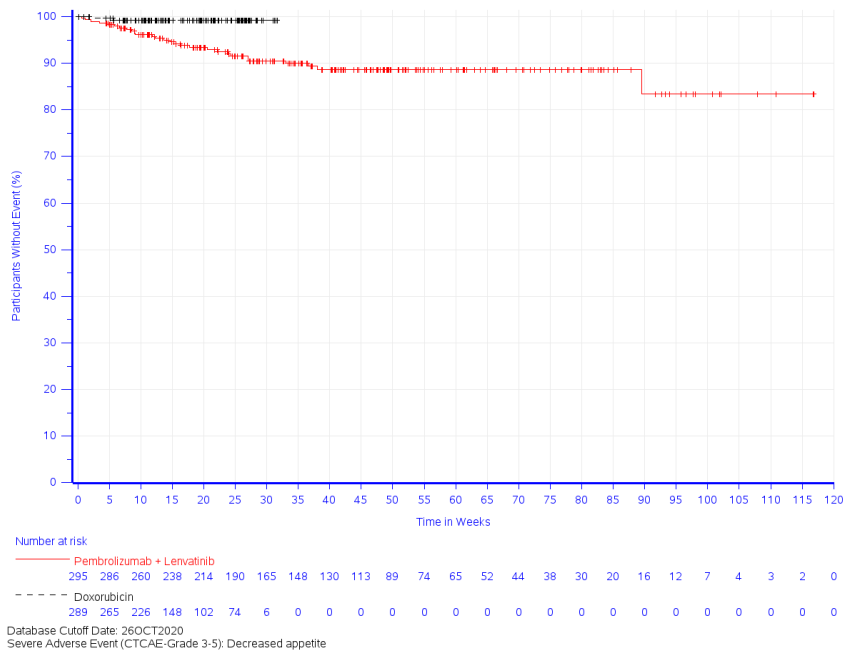


Abbildung 145: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Appetit vermindert für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Abbildung 146) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 3,30 [1,11; 9,85]; $p = 0,032$; $p_{\text{adj}} = 0,057$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 11,07 [1,44; 84,87]; $p < 0,021$; $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib hinsichtlich der PT Proteinurie (Abbildung 147).

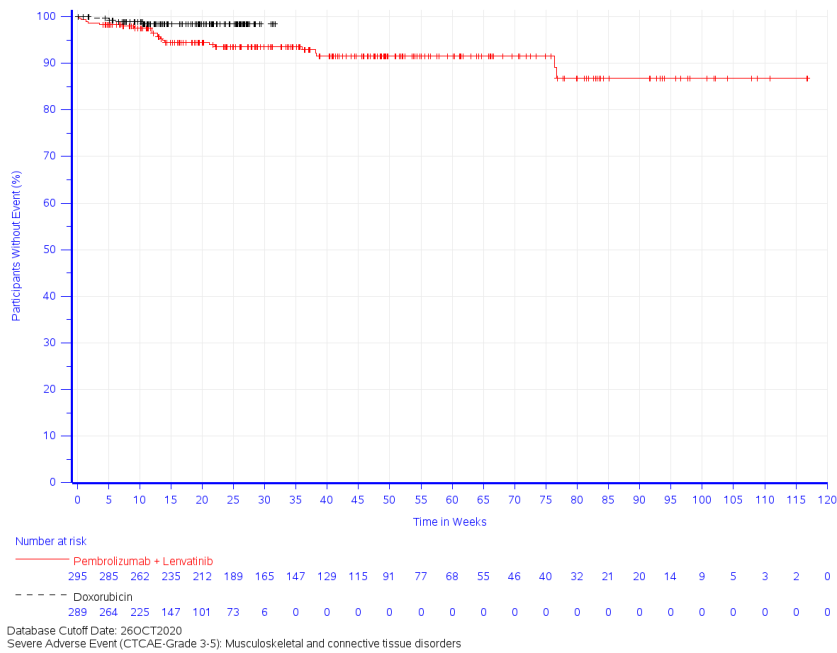


Abbildung 146: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

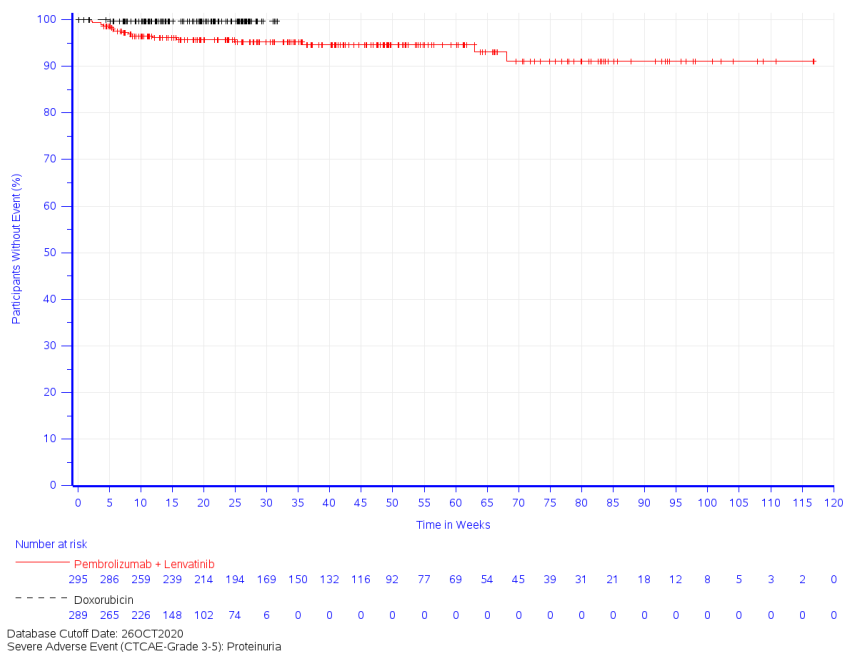


Abbildung 147: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Proteinurie für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Abbildung 148) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,21; 0,96]; $p = 0,039$; $p_{\text{adj}} = 0,061$) zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib.

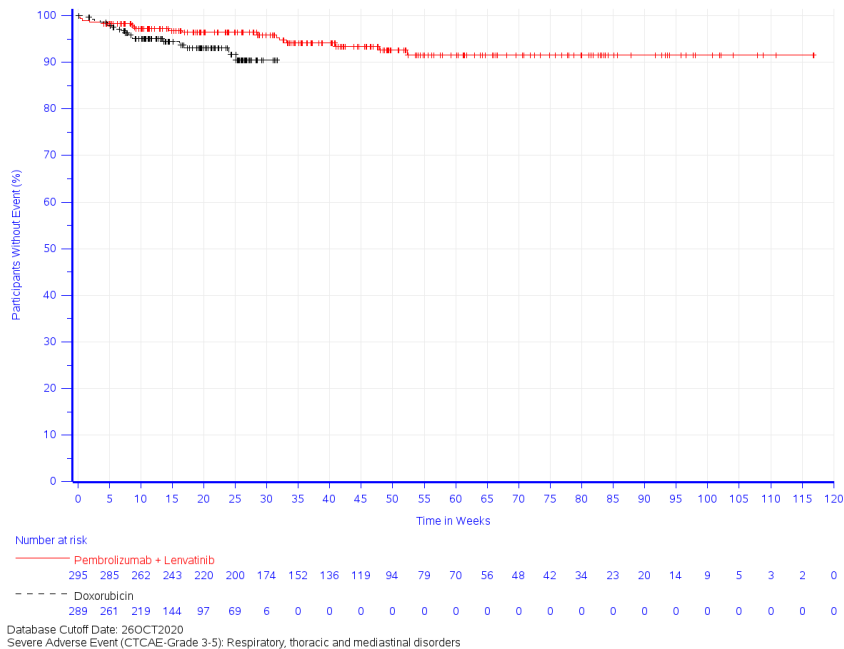


Abbildung 148: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Abbildung 149) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 5,15 [1,17; 22,62]; $p = 0,030$; $p_{\text{adj}} = 0,057$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib.

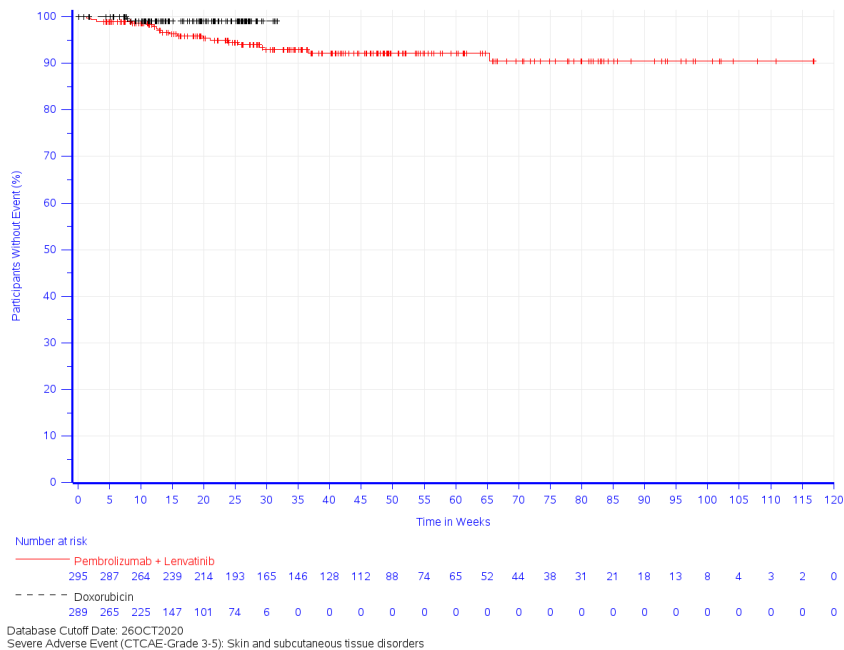


Abbildung 149: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Gefäßerkrankungen (Abbildung 150) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 9,74 [5,36; 17,71]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 16,00 [7,44; 34,44]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib hinsichtlich der PT Hypertonie (Abbildung 151).

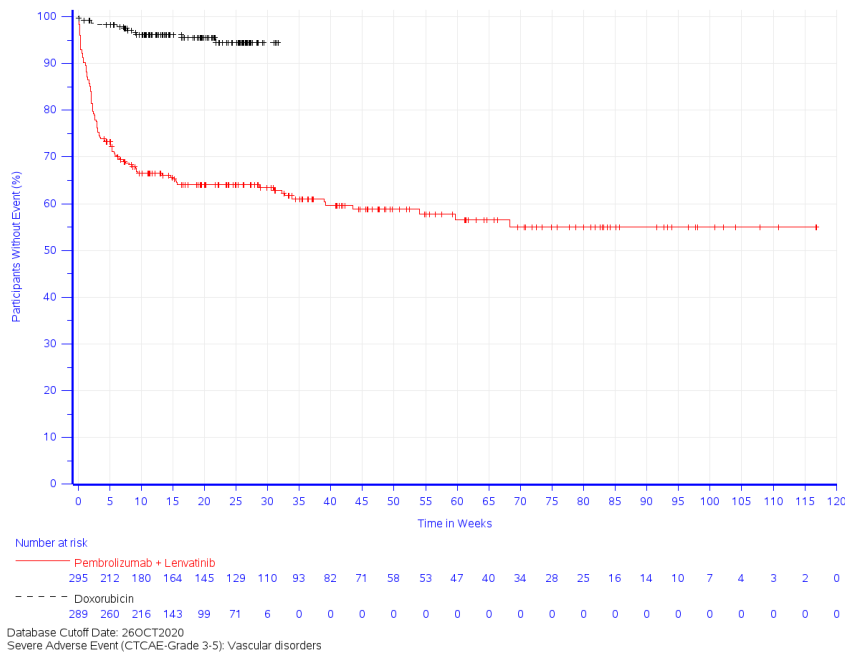


Abbildung 150: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Gefäßerkrankungen für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

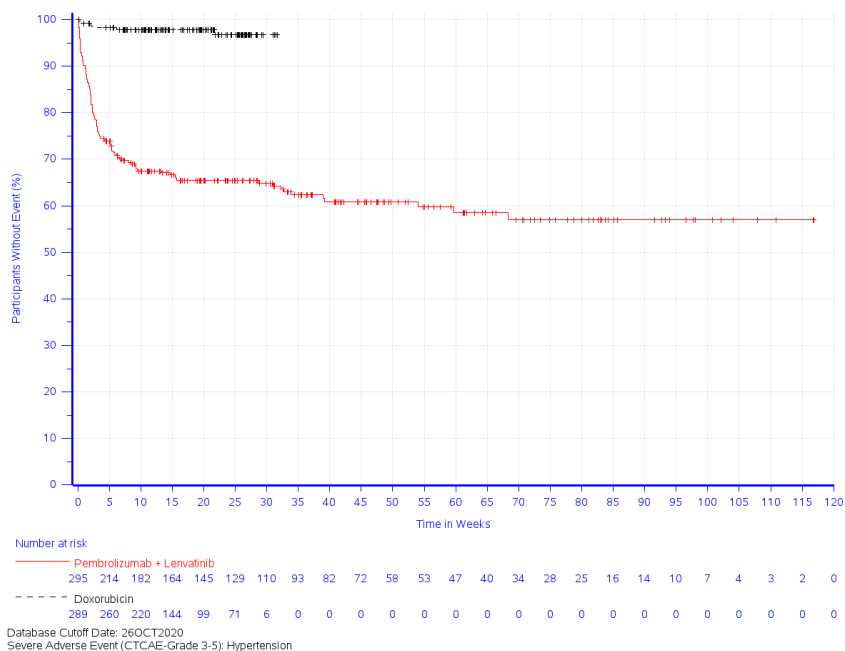


Abbildung 151: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypertonie für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 775

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 775 ^a Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b (N ^d = 295)	Doxorubicin ^b (N ^d = 289)
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	96 (32,5)	25 (8,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (1,0)	1 (0,3)
Anaemie	1 (0,3)	0 (0,0)
Febrile Neutropenie	1 (0,3)	0 (0,0)
Leukopenie	0 (0,0)	1 (0,3)
Neutropenie	0 (0,0)	1 (0,3)
Thrombozytopenie	0 (0,0)	1 (0,3)
Thrombotische Mikroangiopathie	1 (0,3)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	4 (1,4)	5 (1,7)
Akutes Koronarsyndrom	1 (0,3)	0 (0,0)
Akuter Myokardinfarkt	1 (0,3)	0 (0,0)
Herzinsuffizienz	0 (0,0)	1 (0,3)
Kardiotoxizität	0 (0,0)	1 (0,3)
Funktionsstörung des linken Ventrikels	0 (0,0)	1 (0,3)
Myokardinfarkt	1 (0,3)	0 (0,0)
Sinustachykardie	0 (0,0)	1 (0,3)
Toxische Kardiomyopathie	0 (0,0)	1 (0,3)
Kammerflimmern	1 (0,3)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	2 (0,7)	0 (0,0)
Iridozyklitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Makulaischaemie	1 (0,3)	0 (0,0)
Retinopathie	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24 (8,1)	4 (1,4)
Abdominalschmerz	3 (1,0)	0 (0,0)
Aszites	1 (0,3)	1 (0,3)
Kolitis	2 (0,7)	0 (0,0)
Kolonfistel	0 (0,0)	1 (0,3)
Diarrhö	5 (1,7)	1 (0,3)
Dyspepsie	1 (0,3)	0 (0,0)
Gastrointestinale Perforation	1 (0,3)	0 (0,0)
Gastrointestinale Toxizität	0 (0,0)	1 (0,3)
Intestinale Fistel	1 (0,3)	0 (0,0)
Darmobstruktion	3 (1,0)	0 (0,0)
Darmperforation	1 (0,3)	0 (0,0)
Dickdarmperforation	2 (0,7)	0 (0,0)
Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt	1 (0,3)	0 (0,0)
Perforation im unteren Gastrointestinaltrakt	1 (0,3)	0 (0,0)
Pankreatitis akut	1 (0,3)	0 (0,0)
Rektumperforation	1 (0,3)	0 (0,0)
Stomatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Erbrechen	2 (0,7)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (4,1)	8 (2,8)
Asthenie	6 (2,0)	1 (0,3)
Brustkorbbeschwerden	0 (0,0)	1 (0,3)
Schüttelfrost	1 (0,3)	0 (0,0)
Todesfall	2 (0,7)	1 (0,3)
Erschöpfung	1 (0,3)	2 (0,7)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (0,3)	0 (0,0)
Schleimhautentzündung	1 (0,3)	1 (0,3)
Multiorganversagen	0 (0,0)	2 (0,7)
Perforiertes Ulkus	1 (0,3)	0 (0,0)
Fieber	1 (0,3)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (1,7)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 775 ^a Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b (N ^d = 295)	Doxorubicin ^b (N ^d = 289)
Biliaere Obstruktion	1 (0,3)	0 (0,0)
Leberfunktion anomal	1 (0,3)	0 (0,0)
Hepatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Lebertoxizität	1 (0,3)	0 (0,0)
Immunvermittelte Hepatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,3)	0 (0,0)
Überempfindlichkeit	1 (0,3)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (2,7)	1 (0,3)
Enzephalitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Bakterielle Meningitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Peritonitis	2 (0,7)	0 (0,0)
Pneumonie	1 (0,3)	1 (0,3)
Postoperative Wundinfektion	1 (0,3)	0 (0,0)
Psoasabszess	1 (0,3)	0 (0,0)
Sepsis	1 (0,3)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,3)	0 (0,0)
Wunddehiszenz	1 (0,3)	0 (0,0)
Untersuchungen	12 (4,1)	2 (0,7)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (0,7)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	2 (0,7)	0 (0,0)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Lipase erhöht	2 (0,7)	0 (0,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,3)	1 (0,3)
Troponin erhöht	0 (0,0)	1 (0,3)
Gewicht erniedrigt	6 (2,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (2,7)	2 (0,7)
Appetit vermindert	5 (1,7)	0 (0,0)
Dehydratation	0 (0,0)	1 (0,3)
Hyperglykämie	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypokaliämie	1 (0,3)	1 (0,3)
Hypomagnesiämie	1 (0,3)	0 (0,0)
Diabetes mellitus Typ 1	1 (0,3)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3 (1,0)	0 (0,0)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	1 (0,3)	0 (0,0)
Myalgie	1 (0,3)	0 (0,0)
Myositis	1 (0,3)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	3 (1,0)	0 (0,0)
Kutanes T-Zell-Lymphom	1 (0,3)	0 (0,0)
Myelodysplastisches Syndrom	1 (0,3)	0 (0,0)
Plasmazellmyelom	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (3,7)	2 (0,7)
Hirnblutung	2 (0,7)	0 (0,0)
Hirnfarkt	1 (0,3)	0 (0,0)
Apoplektischer Insult	1 (0,3)	2 (0,7)
Schwindelgefühl	1 (0,3)	0 (0,0)
Dysgeusie	1 (0,3)	0 (0,0)
Enzephalitis autoimmun	1 (0,3)	0 (0,0)
Haemorrhagischer Schlaganfall	1 (0,3)	0 (0,0)
Myasthenia gravis	1 (0,3)	0 (0,0)
Optikusneuritis	1 (0,3)	0 (0,0)
Transitorische ischaemische Attacke	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (3,4)	1 (0,3)
Akute Nierenschädigung	3 (1,0)	0 (0,0)
Autoimmune Nephritis	1 (0,3)	0 (0,0)
Chronische Nierenerkrankung	2 (0,7)	0 (0,0)
Proteinurie	4 (1,4)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 775 ^a Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b (N ^d = 295)	Doxorubicin ^b (N ^d = 289)
Nierenversagen	0 (0,0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3 (1,0)	0 (0,0)
Fistel des weiblichen Geschlechtstrakts	2 (0,7)	0 (0,0)
Vaginale Blutung	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (3,1)	4 (1,4)
Aspiration	1 (0,3)	1 (0,3)
Atemnot	1 (0,3)	2 (0,7)
Belastungsdyspnoe	0 (0,0)	1 (0,3)
Pneumonitis	3 (1,0)	0 (0,0)
Lungenembolie	3 (1,0)	0 (0,0)
Respiratorische Insuffizienz	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (1,0)	2 (0,7)
Kalter Schweiss	0 (0,0)	1 (0,3)
Lichen planus	0 (0,0)	1 (0,3)
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	1 (0,3)	0 (0,0)
Hauterkrankung	1 (0,3)	0 (0,0)
Stevens-Johnson-Syndrom	1 (0,3)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	11 (3,7)	1 (0,3)
Aortenthrombose	1 (0,3)	0 (0,0)
Venoese Embolie	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypertonie	6 (2,0)	0 (0,0)
Hypotonie	3 (1,0)	1 (0,3)

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020
b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapieationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.
c: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einer oder mehreren Behandlungsgruppen > 0 % ist
d: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population
PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich hinsichtlich der Häufigkeit der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ein Unterschied. Die Inzidenzen betragen im Interventionsarm 32,5 % und im Kontrollarm 8,7 % und sind damit zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Die häufigsten SOC, auf deren Basis die Unterschiede beruhen, sind Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (8,1 % vs. 1,4 %), Untersuchungen (4,1 % vs. 0,7 %), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (3,4 % vs. 0,3 %), Erkrankungen des Nervensystems (3,7 % vs. 0,7 %) sowie Gefäßerkrankungen (3,7 % vs. 0,3 %) (Tabelle 4-77).

Für eine adäquate Interpretation dieses Ergebnisses ist es von Bedeutung, dass die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse unter Pembrolizumab + Lenvatinib 93 Wochen beträgt. Bereits zu Woche 35 stand keine Patientin der Kontrollgruppe mehr unter Risiko (Abbildung 67).

Die in diesem Dossier beobachteten Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT stimmen im Allgemeinen mit dem etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab, Lenvatinib und der Kombinationstherapie der beiden überein. Die Unterschiede zwischen der Kombinationstherapie von Lenvatinib und Pembrolizumab im Vergleich zur Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes hinsichtlich verschiedener SOC und PT sind aufgrund des sehr unterschiedlichen Sicherheitsprofils der Arzneimittel zu erwarten. Daher sind aus den Analysen des vorliegenden Nutzendossiers keine neuen Sicherheitssignale hervorgegangen.

Fazit zu den Nebenwirkungen

Das bei Patientinnen in der Studie KEYNOTE 775 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil der Einzelsubstanzen überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Diese abschließende Bewertung umfasst auch die Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

4.3.1.3.1.4.3 Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) - RCT

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 775	Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) zusammengefasst: • Schwerwiegende AEOSI • Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) <u>Schwerwiegende AEOSI</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden AEOSI. <u>Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren AEOSI nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.03). Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Die AEOSI wurden anhand einer prädefinierten Liste von PT ermittelt. Eine Auflistung dieser PT liegt dem Anhang 4-G bei. Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 26. Oktober 2020 (Interimsanalyse I, präspezifiziert) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 4.03) kodiert. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse basieren auf der Nutzenbewertungsrelevanten Population. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind in Anhang 4-G dargestellt. AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse

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

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

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 775						
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)						
Schwerwiegende AEOSI	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 775 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (24). Der Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) ist somit als niedrig anzusehen.

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie:	KEYNOTE	775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b			Doxorubicin ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b	
			Patienten mit Ereignis N ^c	Mediane Ereigniszeit in Wochen [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis N ^c	Mediane Ereigniszeit in Wochen [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Schwerwiegende AEOSI			295 30 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]		289 1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]		20,61 [2,79; 152,38]	0,003
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)			295 39 (13,2)	Nicht erreicht [-; -]		289 1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]		19,25 [2,61; 142,16]	0,004

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020
b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

Schwerwiegende AEOSI

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 20,61 [2,79; 152,38]; $p = 0,003$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht (Abbildung 152).

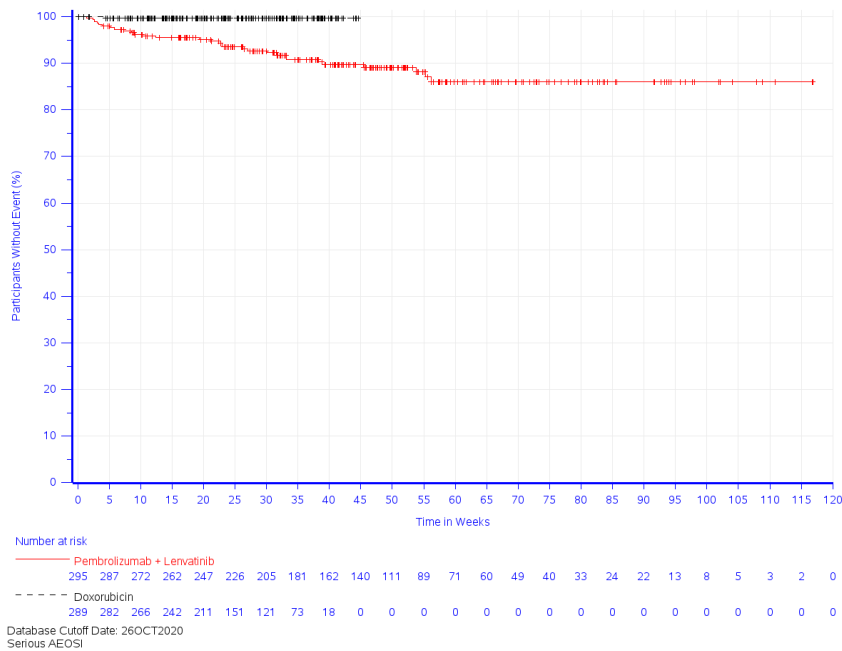


Abbildung 152: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 775

Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 19,25 [2,61; 142,16]; $p = 0,004$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht (Abbildung 153).

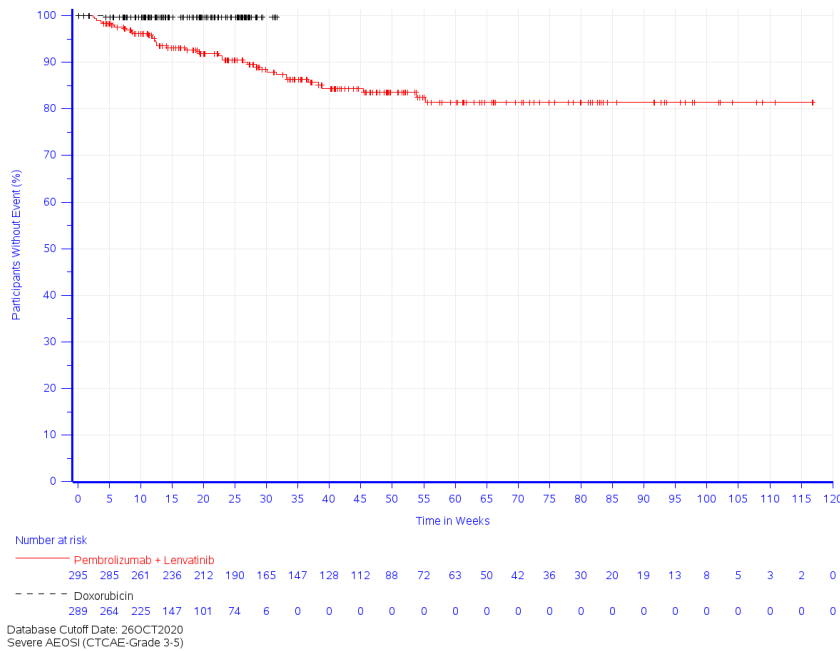


Abbildung 153: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 775

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

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

4.3.1.3.1.4.4 Klinisch signifikante unerwünschte Ereignisse (CSAE) - RCT

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

Tabelle 4-81: Operationalisierung des Endpunkts klinisch signifikante unerwünschte Ereignisse (CSAE)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 775	Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt klinisch signifikante unerwünschte Ereignisse (clinically significant adverse events - CSAE) zusammengefasst: • Schwerwiegende CSAE • Schwere CSAE (CTCAE-Grad 3-5) <u>Schwerwiegende CSAE</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden CSAE ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden CSAE. <u>Schwere CSAE (CTCAE-Grad 3-5)</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines schweren CSAE (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren CSAE nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.03). Patientinnen ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Die CSAE wurden anhand einer prädefinierten Liste von PT ermittelt. Eine Auflistung dieser PT liegt dem Anhang Anhang 4-G bei. Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 26. Oktober 2020 (Interimsanalyse I, präspezifiziert) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 4.03) kodiert. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse basieren auf der Nutzenbewertungsrelevanten Population. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind in Anhang 4-G dargestellt. CSAE: Klinisch signifikante unerwünschte Ereignisse; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse

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

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

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Klinisch signifikante unerwünschte Ereignisse (CSAE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 775						
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)						
Schwerwiegende CSAE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere CSAE (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. CSAE: Klinisch signifikante unerwünschte Ereignisse; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 775 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (24). Der Endpunkt Klinisch signifikante unerwünschte Ereignisse (CSAE) wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt Klinisch signifikante unerwünschte Ereignisse (CSAE) ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Klinisch signifikante unerwünschte Ereignisse (CSAE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie:	KEYNOTE	775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b		Doxorubicin ^b		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b	
			Patienten mit Ereignis N ^c	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^c	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Schwerwiegende CSAE			295 56 (19,0)	Nicht erreicht [-; -]	289 26 (9,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,73 [1,07; 2,78]	0,024
Schwere CSAE (CTCAE-Grad 3-5)			295 158 (53,6)	31,0 [15,9; 54,0]	289 43 (14,9)	Nicht erreicht [30,1; -]	3,54 [2,51; 4,99]	< 0,001

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020

b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population

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

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

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

CSAE: Klinisch Signifikante Unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

Schwerwiegende CSAE

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden CSAE ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,73 [1,07; 2,78]; $p = 0,024$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht (Abbildung 154).

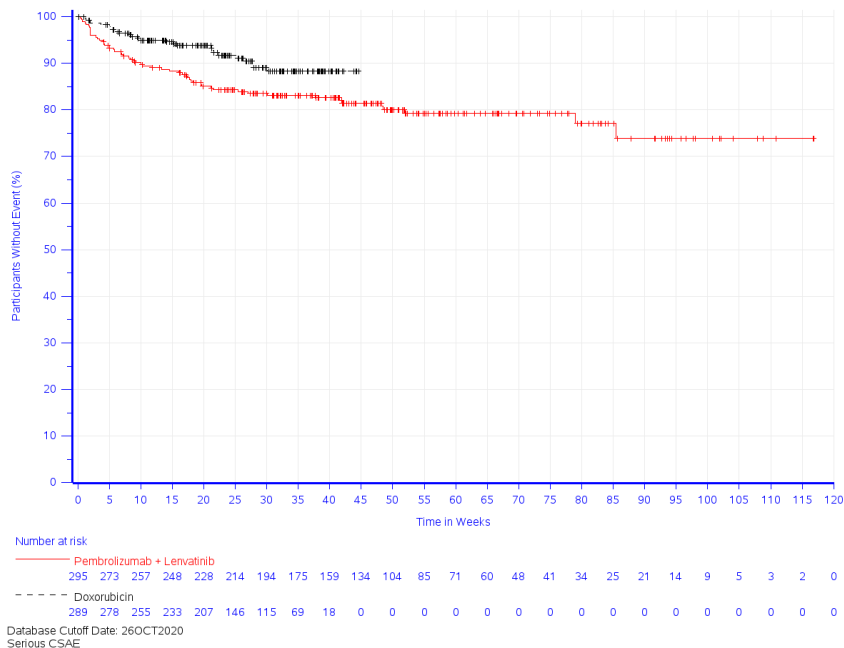


Abbildung 154: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende CSAE der Studie KEYNOTE 775

Schwere CSAE (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren CSAE (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 3,54 [2,51; 4,99]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Pembrolizumab + Lenvatinib bei 31 Wochen; unter der Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes wurde die mediane Ereigniszeit nicht erreicht (Abbildung 155).

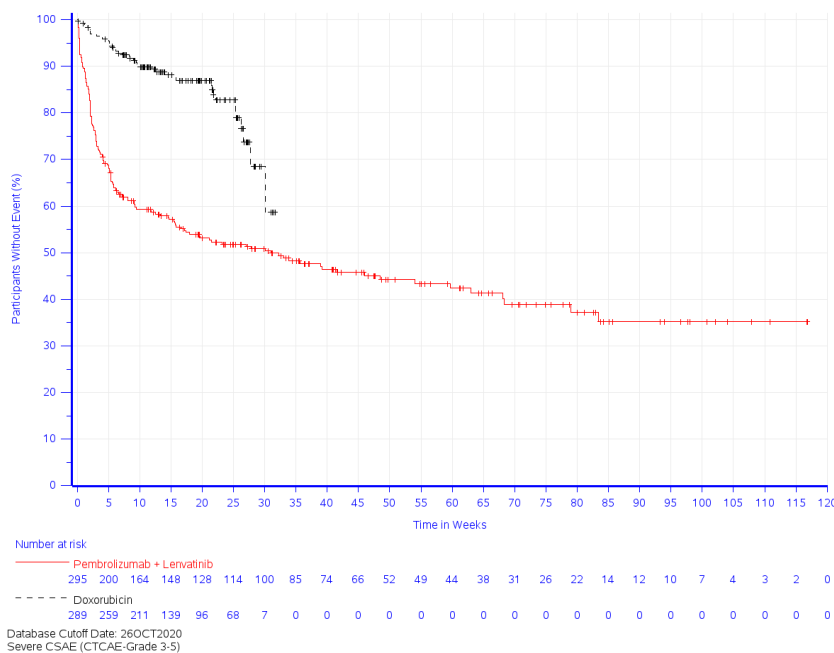


Abbildung 155: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere CSAE (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 775

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

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.²²

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Tabelle 4-84: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Region^f (Region 1 vs. Region 2)	ECOG Leistungs- status (0 vs. 1)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	MMR-Status (pMMR vs. dMMR)	Vorherige Strahlen- therapie des Beckens (Ja vs. Nein)	Histologie (Endometrioid vs. Nicht- Endometrioid)	Vorherige Therapie- linien (1 vs. 2 vs. ≥ 3)
KEYNOTE 775								
Mortalität								
Gesamtüberleben	•	•	•	•	•	•	•	•
Morbidität								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	n.d.
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	n.d.
Ergänzende Morbiditätsendpunkte ^a	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	n.d.
Nebenwirkungen								
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ^b	○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ^c	○ ^d	○ ^d	○ ^d	n.d.	○ ^d	○ ^d	n.d.	n.d.
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) ^e	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Region^f (Region 1 vs. Region 2)	ECOG Leistungs- status (0 vs. 1)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	MMR-Status (pMMR vs. dMMR)	Vorherige Strahlen- therapie des Beckens (Ja vs. Nein)	Histologie (Endometrioid vs. Nicht- Endometrioid)	Vorherige Therapie- linien (1 vs. 2 vs. ≥ 3)
KEYNOTE 775								
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. a: Ergänzende Morbiditätsendpunkte: Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens. b: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten: Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt, auf Subgruppenanalysen wird verzichtet. c: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT): Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT). Auf eine Darstellung von Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) wird verzichtet. d: Für SOC / PT werden Subgruppen dargestellt, falls folgende Kriterien erfüllt sind: - Jeweilige SOC / PT überschreitet Inzidenzgrenzen (siehe Abschnitt 4.2.5.5) - UND - Signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC / PT bei Betrachtung der Nutzenbewertungsrelevanten Population e: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI): Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5). Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt, auf Subgruppenanalysen wird verzichtet. f: Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Systemorganklasse; PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Queries								

Für die Studie KEYNOTE 775 wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht über das Vorgehen zur Auswahl der Endpunkte und der zugehörigen Subgruppenmerkmale ist Abschnitt 4.2.5.5 zu entnehmen. Die Matrix der Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-84 dargestellt.

Die Prüfung des Vorliegens einer möglichen Effektmodifikation erfolgte, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, innerhalb eines strukturierten, mehrstufigen Prozesses, dessen zentraler Ausgangspunkt die Durchführung eines geeigneten Interaktions- oder Homogenitätstests ist. Im vorliegenden Fall wurde hierfür ein Cox-Proportional-Hazard-Modell gewählt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Interaktionstests ist das Problem der Multiplizität zu beachten. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen – wie hier durch die Durchführung der Interaktionstests – eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ zu einem falsch positiven Ergebnis führt.

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen insgesamt 563 Testungen durchgeführt. Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ ist demnach statistisch mit etwa 28 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen.

Im Folgenden werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle untersuchten Subgruppen dargestellt. Entsprechend dem strukturierten, mehrstufigen Vorgehen zur Bewertung einer möglichen Effektmodifikation (Abbildung 1) erfolgt anschließend in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 eine ausführliche Ergebnisdarstellung für diejenigen Subgruppen, für die ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Die Ergebnisse der Subgruppen mit nicht signifikantem Interaktionstests ($p \geq 0,05$) werden der Vollständigkeit halber dem Nutzendossier in Anhang 4-G beigelegt.

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-85 bis Tabelle 4-92 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Mortalität**Gesamtüberleben**

Tabelle 4-85: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 775 für den Endpunkt Gesamtüberleben

Studie: KEYNOTE 775 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b							
	Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Region 1 vs. Region 2)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)	MMR-Status (pMMR vs. dMMR)	Vorherige Strahlentherapie des Beckens (Ja vs. Nein)	Histologie (Endometrioid vs. Nicht-Endometrioid)	Vorherige Therapielinien (1 vs. 2 vs. ≥3)
Mortalität								
Gesamtüberleben	0,761	0,638	0,328	0,373	0,033^c	0,461	0,817	0,645
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020 b: Nicht stratifiziertes Cox-Regressions-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) für alle Subgruppen bis auf die Subgruppe MMR-Status. Für die Subgruppe MMR-Status: Cox-Regressions-Modell stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens, mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: p-Wert der Interaktion < 0,05 dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MMR: Mismatch Repair; pMMR: Mismatch Repair Proficient; Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt								

Morbidität***Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod***

Tabelle 4-86: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 775 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Studie: KEYNOTE 775 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Region 1 vs. Region 2)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	MMR-Status (pMMR vs. dMMR)	Vorherige Strahlentherapie des Beckens (Ja vs. Nein)
Morbidität					
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	0,313	0,665	0,899	0,021^c	0,281
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020 b: Nicht stratifiziertes Cox-Regressions-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) für alle Subgruppen bis auf die Subgruppe MMR-Status. Für die Subgruppe MMR-Status: Cox-Regressions-Modell stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens, mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: p-Wert der Interaktion < 0,05 dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MMR: Mismatch Repair; pMMR: Mismatch Repair Proficient; Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt					

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

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Tabelle 4-87: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 775 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-EN24) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Studie: KEYNOTE 775 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^c				
	Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Region 1 vs. Region 2)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	MMR-Status (pMMR vs. dMMR)	Vorherige Strahlentherapie des Beckens (Ja vs. Nein)
Zeit bis zur ersten Verschlechterung^b					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen					
Erschöpfung	0,154	0,470	0,231	0,429	0,222
Übelkeit und Erbrechen	0,518	0,422	0,217	0,750	0,658
Schmerzen	0,093	0,544	0,306	0,769	0,822
Dyspnoe	0,719	0,149	0,131	0,643	0,133
Schlaflosigkeit	0,663	0,331	0,401	0,695	0,040^d
Appetitverlust	0,511	0,579	0,291	0,084	0,740
Verstopfung	0,590	0,252	0,073	0,551	0,114
Diarrhö	0,177	0,320	0,764	0,090	0,507
EORTC QLQ-EN24 Symptomskalen					
Lymphödem	0,885	0,342	0,464	0,939	0,814
Urologische Beschwerden	0,680	0,955	0,734	0,080	0,142
Gastrointestinale Beschwerden	0,453	0,767	0,011^d	0,445	0,131
Eingeschränkte Körperwahrnehmung	0,367	0,383	0,349	0,867	0,538
Sexuelle Probleme	0,932	0,751	0,573	n.a.	0,271
Rücken- und Beckenschmerzen	0,032^d	0,368	0,416	0,178	0,583
Kribbel-/Taubheitsgefühl	0,316	0,173	0,552	0,093	0,892
Muskulärer Schmerz	0,988	0,962	0,460	0,850	0,531
Haarausfall	0,679	0,380	0,282	0,638	0,479
Geschmacksveränderung	0,571	0,557	0,138	0,227	0,431
EQ-5D					
VAS (7 Punkte)	0,855	0,614	0,988	0,375	0,128
VAS (10 Punkte)	0,843	0,620	0,671	0,296	0,360
^a : Datenschnitt: 26. Oktober 2020 ^b : Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24, und bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 10 / 7 Punkte gegenüber Baseline für die EQ-5D VAS ^c : Nicht stratifiziertes Cox-Regressions-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) für alle Subgruppen bis auf die Subgruppe MMR-Status: Cox-Regressions-Modell stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens, mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) ^d : p-Wert der Interaktion < 0,05					

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

Studie: KEYNOTE 775 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^c				
	Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Region 1 vs. Region 2)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	MMR-Status (pMMR vs. dMMR)	Vorherige Strahlentherapie des Beckens (Ja vs. Nein)
Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^b					
dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; MMR: Mismatch Repair; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); pMMR: Mismatch Repair Proficient; Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Tabelle 4-88: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 775 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24)

Studie: KEYNOTE 775 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^c				
	Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Region 1 vs. Region 2)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	MMR-Status (pMMR vs. dMMR)	Vorherige Strahlentherapie des Beckens (Ja vs. Nein)
Zeit bis zur ersten Verschlechterung^b					
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus					
Globaler Gesundheitsstatus	0,149	0,895	0,677	0,163	0,059
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen					
Körperliche Funktion	0,760	0,032^d	0,047^d	0,223	0,107
Rollenfunktion	0,124	0,030^d	0,325	0,251	0,438
Emotionale Funktion	0,556	0,716	0,473	0,080	0,019^d
Kognitive Funktion	0,840	0,059	0,147	0,466	0,005^d
Soziale Funktion	0,827	0,874	0,957	0,905	0,430
EORTC QLQ-EN24 Funktionsskalen					
Sexuelles Interesse	0,385	0,660	0,396	0,206	0,716
Sexuelle Aktivität	0,993	0,957	0,937	0,201	0,257
Sexueller Genuss	0,127	0,471	0,641	n.a.	0,522
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020 b: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline c: Nicht stratifiziertes Cox-Regressions-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) für alle Subgruppen bis auf die Subgruppe MMR-Status. Für die Subgruppe MMR-Status: Cox-Regressions-Modell stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens, mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) d: p-Wert der Interaktion < 0,05 dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; MMR: Mismatch Repair; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); pMMR: Mismatch Repair Proficient; QoL: Quality of Life; Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt					

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

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Tabelle 4-89: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 775 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie: KEYNOTE 775 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Region 1 vs. Region 2)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	MMR-Status (pMMR vs. dMMR)	Vorherige Strahlentherapie des Beckens (Ja vs. Nein)
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten					
Unerwünschte Ereignisse	0,881	0,321	0,042^c	0,760	0,835
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,591	0,368	0,362	0,834	0,475
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,448	0,607	0,130	0,698	0,268
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0,315	0,554	0,574	0,795	0,670
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: p-Wert der Interaktion < 0,05 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MMR: Mismatch Repair; pMMR: Mismatch Repair Proficient; Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt					

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

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

Tabelle 4-90: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 775 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 775 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Region 1 vs. Region 2)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	MMR-Status (pMMR vs. dMMR)	Vorherige Strahlentherapie des Beckens (Ja vs. Nein)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^c					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,414	0,009^d	0,820	0,245	0,856
Anaemie	0,356	0,004^d	0,385	0,176	0,489
Febrile Neutropenie	0,726	0,194	0,234	0,294	0,148
Leukopenie	0,903	0,459	0,841	0,144	0,829
Neutropenie	0,976	0,017^d	0,309	0,292	0,381
Herzerkrankungen	0,669	0,346	0,993	0,654	0,008^d
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0,974	0,102	0,840	0,378	0,899
Endokrine Erkrankungen	0,837	0,500	0,200	0,160	0,110
Hyperthyreose	0,137	0,151	0,788	0,337	0,126
Hypothyreose	0,075	0,127	0,629	0,360	0,929
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,916	0,399	0,054	0,057	0,035^d
Diarrhö	0,201	0,810	0,581	0,848	0,348
Mundtrockenheit	0,924	0,988	0,984	0,098	0,803
Gastritis	0,581	0,470	0,454	0,268	0,084
Uebelkeit	0,021^d	0,270	0,006^d	0,273	0,126
Leber- und Gallenerkrankungen	0,827	0,399	0,123	0,346	0,050
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Harnwegsinfektion	0,379	0,875	0,004^d	0,583	0,506
Untersuchungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Alaninaminotransferase erhöht	0,389	0,865	0,994	0,545	0,386
Amylase erhöht	0,442	0,741	0,219	0,482	0,087
Aspartataminotransferase erhöht	0,940	0,476	0,807	0,509	0,065
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0,958	0,094	0,852	0,603	0,399
Cholesterin im Blut erhöht	0,831	0,677	0,978	0,334	0,487
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	n.c.	n.c.	n.c.	0,997	n.c.
Kreatinin im Blut erhöht	0,462	0,528	0,446	0,217	0,820
Thyreotropin im Blut erhöht	0,997	0,997	0,997	0,997	0,997
Lipase erhöht	0,587	0,390	0,191	0,987	0,035^d

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

Studie: KEYNOTE 775 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Region 1 vs. Region 2)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	MMR-Status (pMMR vs. dMMR)	Vorherige Strahlentherapie des Beckens (Ja vs. Nein)
Lymphozytenzahl erniedrigt	0,512	0,303	0,034^d	0,644	0,945
Neutrophilenzahl erniedrigt	0,707	0,037^d	0,673	0,026^d	0,334
Gewicht erniedrigt	0,059	0,341	0,445	0,856	0,976
Leukozytenzahl erniedrigt	0,528	0,589	0,515	0,328	0,433
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,160	0,867	0,627	0,617	0,199
Appetit vermindert	0,282	0,819	0,791	0,838	0,686
Hypertriglyzeridaemie	0,382	0,046^d	0,522	0,900	0,170
Hypomagnesiaemie	0,665	0,648	0,637	0,220	0,101
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,237	0,437	0,478	0,874	0,992
Arthralgie	0,087	0,575	0,751	0,572	0,856
Myalgie	0,151	0,092	0,052	0,110	0,049^d
Schmerz in einer Extremität	0,187	0,314	0,976	0,352	0,118
Erkrankungen des Nervensystems	0,825	0,010^d	0,466	0,337	0,113
Kopfschmerzen	0,181	0,052	0,185	0,912	0,092
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,801	0,333	0,136	0,808	0,147
Proteinurie	0,943	0,018^d	0,012^d	0,115	0,158
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0,246	0,335	0,315	0,357	0,900
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,744	0,811	0,864	0,294	0,431
Dysphonie	0,583	0,273	0,112	0,287	0,094
Epistaxis	0,967	0,645	0,748	0,274	0,680
Lungenembolie	0,547	0,824	0,824	0,804	0,070
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Alopezie	0,823	0,347	0,749	0,873	0,181
Nagelverfärbung	n.c.	n.c.	0,288	0,546	n.c.
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	0,023^d	0,018^d	0,096	0,327	0,124
Juckreiz	0,522	0,193	0,320	0,098	0,189
Ausschlag	0,749	0,916	0,899	0,973	0,245
Ausschlag makulo-papuloes	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Gefäßerkrankungen	0,902	0,211	0,040^d	0,726	0,185
Tiefe Venenthrombose	n.c.	0,610	0,342	0,370	0,962
Hypertonie	0,422	0,183	0,271	0,475	0,234

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020

b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

c: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)

d: p-Wert der Interaktion < 0,05

dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MMR: Mismatch Repair; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und

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

Studie: KEYNOTE 775 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Region 1 vs. Region 2)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	MMR-Status (pMMR vs. dMMR)	Vorherige Strahlentherapie des Beckens (Ja vs. Nein)
mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation; pMMR: Mismatch Repair Proficient; PT: Preferred Terms; Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt; SOC: Systemorganklasse					

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-91: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 775 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 775 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Region 1 vs. Region 2)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	MMR-Status (pMMR vs. dMMR)	Vorherige Strahlentherapie des Beckens (Ja vs. Nein)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^c					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,288	0,685	0,231	0,067	0,343
Febrile Neutropenie	n.c.	n.c.	0,258	0,298	0,129
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,031^d	0,565	0,261	0,787	0,882
Leber- und Gallenerkrankungen	n.c.	0,444	n.c.	n.c.	n.c.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Harnwegsinfektion	0,444	n.c.	n.c.	0,589	n.c.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,454	0,990	0,696	0,911	0,094
Gefäßerkrankungen	0,537	0,394	0,027^d	0,587	0,774
Hypertonie	n.c.	n.c.	n.c.	0,997	n.c.
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) d: p-Wert der Interaktion < 0,05 dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MMR: Mismatch Repair; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation; pMMR: Mismatch Repair Proficient; PT: Preferred Terms; Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt; SOC: Systemorganklasse					

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

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

Tabelle 4-92: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 775 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 775 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Region 1 vs. Region 2)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	MMR-Status (pMMR vs. dMMR)	Vorherige Strahlentherapie des Beckens (Ja vs. Nein)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)^c					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,248	0,161	0,652	0,182	0,717
Anaemie	0,004^d	0,097	0,401	0,489	0,724
Febrile Neutropenie	0,768	0,181	0,261	0,281	0,167
Leukopenie	0,997	0,997	0,997	0,997	0,997
Neutropenie	0,383	0,740	0,288	0,852	0,755
Herzerkrankungen	0,597	0,843	0,903	0,264	0,328
Endokrine Erkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Leber- und Gallenerkrankungen	0,145	0,395	0,334	0,515	n.c.
Untersuchungen	0,902	0,032^d	0,968	0,230	0,012^d
Neutrophilenzahl erniedrigt	0,624	0,066	0,863	0,191	0,627
Gewicht erniedrigt	0,295	0,208	0,193	0,537	0,228
Leukozytenzahl erniedrigt	0,394	0,261	0,510	0,420	0,852
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,824	0,770	0,220	0,093	0,497
Appetit vermindert	0,049^d	0,062	0,055	0,012^d	0,064
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0,704	0,049^d	0,535	0,318	0,245
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Proteinurie	0,318	n.c.	0,273	0,651	0,336
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,310	0,772	0,770	0,831	0,044^d
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,138	0,170	0,657	0,559	0,951
Gefäßerkrankungen	0,778	0,225	< 0,001^d	0,736	0,143
Hypertonie	0,085	0,109	0,049^d	0,867	0,154
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020					
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)					
c: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)					
d: p-Wert der Interaktion < 0,05					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MMR: Mismatch Repair; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation; pMMR: Mismatch Repair Proficient; PT: Preferred Terms; Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt; SOC: Systemorganklasse					

4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$)

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die folgenden Abschnitte enthalten die ausführliche Ergebnisdarstellung von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Entsprechend dem in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen strukturierten, mehrstufigen Vorgehen wird im nächsten Schritt anhand der Lage des Effektschätzers und des KI geprüft, ob eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens und damit eine bewertungsrelevante Effektmodifikation grundsätzlich vorliegen könnte. Ist dies der Fall, wird abschließend anhand der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Detailkriterien untersucht, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder etwa um ein falsch positives Ergebnis infolge des multiplen Testens handelt.

Die Kaplan-Meier-Kurven von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt, werden im Anhang 4-G dargestellt.

Mortalität**Gesamtüberleben**Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b			Doxorubicin ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b		p-Wert für Interaktions test ^g
Gesamtüberleben	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}	
MMR-Status									
pMMR	244	116 (47,5)	17,45 [14,85; 19,98]	255	165 (64,7)	10,68 [8,87; 12,09]	0,54 [0,43; 0,69]	< 0,001	0,033
dMMR	54	18 (33,3)	Nicht erreicht [-; -]	52	37 (71,2)	7,46 [4,40; 10,94]	0,28 [0,16; 0,50]	< 0,001	

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020

b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

c: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat, nutzenbewertungsrelevante Population

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

e: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate für die dMMR Subgruppe. Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens für die pMMR Subgruppe

f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

g: Cox-Regressions-Modell stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens, mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair; pMMR: Mismatch Repair Proficient

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach MMR-Status beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,033$ ergeben sich jedoch in beiden Subgruppen – pMMR und dMMR – ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib (pMMR: HR [95 %-KI]: 0,54 [0,43; 0,69]; $p < 0,001$; dMMR: HR [95 %-KI]: 0,28 [0,16; 0,50]; $p < 0,001$).

Morbidität**Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod**

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

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b			Doxorubicin ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b		p-Wert für Interaktions-test ^g
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}	
MMR-Status									
pMMR	244	155 (63,5)	9,99 [8,31; 11,96]	255	224 (87,8)	5,59 [4,86; 6,24]	0,40 [0,33; 0,50]	< 0,001	0,021
dMMR	54	24 (44,4)	Nicht erreicht [11,96; -]	52	46 (88,5)	4,73 [3,45; 6,74]	0,21 [0,12; 0,35]	< 0,001	

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020

b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

c: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat, nutzenbewertungsrelevante Population

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

e: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate für die dMMR Subgruppe. Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens für die pMMR Subgruppe

f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

g: Cox-Regressions-Modell stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens, mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair; pMMR: Mismatch Repair Proficient

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

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,021$ ergeben sich jedoch in beiden Subgruppen – pMMR und dMMR – ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib (pMMR: HR [95 %-KI]: 0,40 [0,33; 0,50]; $p < 0,001$; dMMR: HR [95 %-KI]: 0,21 [0,12; 0,35]; $p < 0,001$).

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand**EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit**

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

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b			Doxorubicin ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b		p-Wert für Interaktionstest ^h
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI] ^f	p-Wert ^{f,g}	
Vorherige Strahlentherapie des Beckens									
Ja	122	74 (60,7)	3,45 [1,48; 4,17]	118	50 (42,4)	4,14 [2,76; -]	1,33 [0,93; 1,92]	0,120	0,040
Nein	160	89 (55,6)	4,17 [2,79; 6,28]	149	75 (50,3)	3,65 [2,10; 5,09]	0,78 [0,57; 1,07]	0,121	

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020

b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population

d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline

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

f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate

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

h: Nicht stratifiziertes Cox-Regressions-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; KI: Konfidenzintervall

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach vorheriger Strahlentherapie des Beckens beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,040$ ergibt sich weder in der Subgruppe der Patientinnen, die eine vorherige Strahlentherapie des Beckens hatten, noch für die Patientinnen, die keine vorherige Strahlentherapie des Beckens hatten, ein statistisch signifikanter Unterschied.

EORTC QLQ-EN24: Symptomskala Gastrointestinale Beschwerden

Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Gastrointestinale Beschwerden des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 775 ^a		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b		Doxorubicin ^b		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b		p-Wert für Interaktionstest ^h	
EORTC QLQ-EN24 Gastrointestinale Beschwerden	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI] ^f p-Wert ^{f,g}		
ECOG-Leistungsstatus									
0	143	89 (62,2)	4,17 [2,89; 5,09]	133	47 (35,3)	5,82 [3,55; -]	1,24 [0,86; 1,79]	0,246	0,011
1	97	49 (50,5)	4,17 [2,14; 7,36]	100	53 (53,0)	2,76 [2,04; 4,17]	0,67 [0,45; 1,01]	0,054	
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020									
b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.									
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population									
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline									
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate									
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
h: Nicht stratifiziertes Cox-Regressions-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; KI: Konfidenzintervall									

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Gastrointestinale Beschwerden des EORTC QLQ-EN24 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus ableiten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,011$ ergibt sich weder in der Subgruppe der Patientinnen mit ECOG-Leistungsstatus 1 noch für Patientinnen mit ECOG-Leistungsstatus 0 ein statistisch signifikanter Unterschied.

EORTC QLQ-EN24: Symptomskala Rücken- und Beckenschmerzen

Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Rücken- und Beckenschmerzen des EORTC QLQ-EN24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 775 ^a		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b		Doxorubicin ^b		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b		p-Wert für Interaktionstest ^h
EORTC QLQ-EN24 Rücken- und Beckenschmerzen	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI] ^f p-Wert ^{f,g}	
Alter								
< 65	121	69 (57,0)	3,52 [2,10; 5,52]	114	35 (30,7)	6,24 [3,48; -]	1,57 [1,04; 2,39]	0,032
≥ 65	119	65 (54,6)	4,24 [2,79; 7,03]	119	56 (47,1)	3,45 [2,27; 5,06]	0,83 [0,57; 1,20]	0,311

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020

b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population

d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline

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

f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate

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

h: Nicht stratifiziertes Cox-Regressions-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items;

KI: Konfidenzintervall

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptomskala Rücken- und Beckenschmerzen des EORTC QLQ-EN24 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Alter ableiten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,032$ ergibt sich ein signifikanter Unterschied in der Subgruppe der Patientinnen < 65 Jahre zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib (HR [95 %-KI]: 1,57 [1,04; 2,39]; $p = 0,032$). In der Subgruppe der Patientinnen ≥ 65 Jahren zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab + Lenvatinib und Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität**EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion**

Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b			Doxorubicin ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b		p-Wert für Interaktionstest ^h
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI] ^f	p-Wert ^g	
Region									
Region 1	152	106 (69,7)	1,48 [1,38; 2,14]	152	97 (63,8)	2,04 [1,41; 2,20]	0,94 [0,71; 1,25]	0,663	0,032
Region 2	130	102 (78,5)	1,41 [1,41; 1,81]	115	65 (56,5)	2,60 [1,64; 4,21]	1,51 [1,10; 2,07]	0,010	
ECOG-Leistungsstatus									
0	171	132 (77,2)	1,41 [1,41; 1,74]	156	91 (58,3)	2,27 [2,07; 3,48]	1,35 [1,03; 1,77]	0,032	0,047
1	111	76 (68,5)	1,45 [1,38; 2,27]	111	71 (64,0)	1,45 [1,25; 2,14]	0,94 [0,68; 1,31]	0,721	

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020

b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population

d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline

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

f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate

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

h: Nicht stratifiziertes Cox-Regressions-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; KI: Konfidenzintervall; Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 lassen sich für folgende Subgruppen potenzielle Effektmodifikationen beobachten:

- Subgruppe nach Region (p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,032$)
- Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus (p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,047$)

Für Patientinnen aus der Subgruppe Region 2 (Rest der Welt) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib (HR [95 %-KI]: 1,51 [1,10; 2,07]; $p = 0,010$). In der Subgruppe der Patientinnen aus der Region 1 (Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel) zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab + Lenvatinib und Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes.

Für Patientinnen mit ECOG-Leistungsstatus 0 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib (HR [95 %-KI]: 1,35 [1,03; 1,77]; $p = 0,032$). In der Subgruppe der Patientinnen mit ECOG-Leistungsstatus 1 zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab + Lenvatinib und Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b			Doxorubicin ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b		p-Wert für Interaktionstest ^h
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI] ^f	p-Wert ^{f,g}	
Region									
Region 1	152	102 (67,1)	2,07 [1,41; 2,79]	152	107 (70,4)	1,41 [1,35; 2,07]	0,77 [0,58; 1,02]	0,065	0,030
Region 2	130	100 (76,9)	1,41 [0,99; 2,10]	115	70 (60,9)	1,51 [1,41; 2,83]	1,22 [0,90; 1,67]	0,207	

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020

b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population

d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline

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

f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate

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

h: Nicht stratifiziertes Cox-Regressions-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; KI: Konfidenzintervall; Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Region ableiten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,030$ ergibt sich in keiner der Subgruppen bezüglich Region ein statistisch signifikanter Unterschied.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b			Doxorubicin ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b		p-Wert für Interaktions-test ^h
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI] ^f	p-Wert ^{f,g}	
Vorherige Strahlentherapie des Beckens									
Ja	122	68 (55,7)	4,83 [3,02; 11,04]	118	42 (35,6)	6,31 [3,52; -]	1,15 [0,77; 1,72]	0,481	0,019
Nein	160	78 (48,8)	5,82 [4,17; 13,14]	149	70 (47,0)	2,76 [2,17; -]	0,67 [0,48; 0,94]	0,020	
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020									
b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.									
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population									
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline									
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate									
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
h: Nicht stratifiziertes Cox-Regressions-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)									
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; KI: Konfidenzintervall									

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Vorherige Strahlentherapie des Beckens ableiten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,019$ ergibt sich ein signifikanter Unterschied in der Subgruppe der Patientinnen, die keine vorherige Strahlentherapie des Beckens aufweisen, zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,48; 0,94]; $p = 0,020$). In der Subgruppe der Patientinnen, die eine vorherige Strahlentherapie des Beckens erhielten, zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab + Lenvatinib und Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b			Doxorubicin ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b		p-Wert für Interaktionstest ^h
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI] ^f	p-Wert ^{f,g}	
Vorherige Strahlentherapie des Beckens									
Ja	122	84 (68,9)	3,32 [2,14; 4,17]	118	49 (41,5)	4,24 [2,23; -]	1,28 [0,89; 1,84]	0,176	0,005
Nein	160	99 (61,9)	3,48 [2,17; 4,44]	149	94 (63,1)	2,10 [1,64; 2,50]	0,72 [0,53; 0,96]	0,025	
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020									
b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.									
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set, nutzenbewertungsrelevante Population									
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten einer Verringerung um mindestens 10 Punkten gegenüber Baseline									
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate									
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
h: Nicht stratifiziertes Cox-Regressions-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)									
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; KI: Konfidenzintervall									

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Vorherige Strahlentherapie des Beckens ableiten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,005$ ergibt sich ein signifikanter Unterschied in der Subgruppe der Patientinnen, die keine vorherige Strahlentherapie des Beckens aufweisen, zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,53; 0,96]; $p = 0,025$). In der Subgruppe der Patientinnen, die eine vorherige Strahlentherapie des Beckens erhielten, zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab + Lenvatinib und Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes.

Nebenwirkungen***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten***Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b			Doxorubicin ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b		p-Wert für Interaktionstest ^g
Unerwünschte Ereignisse	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}	
ECOG-Leistungsstatus									
0	175	175 (100,0)	0,6 [0,4; 1,0]	164	164 (100,0)	0,4 [0,3; 0,6]	0,77 [0,62; 0,96]	0,018	0,042
1	120	119 (99,2)	0,6 [0,4; 0,7]	125	123 (98,4)	0,6 [0,3; 1,0]	1,10 [0,85; 1,41]	0,479	

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020

b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population

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

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

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

g: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus ableiten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,042$ ergibt sich ein signifikanter Unterschied in der Subgruppe der Patientinnen mit ECOG-Leistungsstatus von 0 zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,62; 0,96]; $p = 0,018$). In der Subgruppe der Patientinnen, die einen ECOG-Leistungsstatus von 1 aufweisen, zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab + Lenvatinib und Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes.

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

Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Herzerkrankungen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Gefäßerkrankungen“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b			Doxorubicin ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b		p-Wert für Interaktionstest ^g
Unerwünschte Ereignisse	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}	
SOC ^h : Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
Region									
Region 1	165	49 (29,7)	Nicht erreicht [60,1; -]	168	116 (69,0)	3,4 [2,3; 5,1]	0,19 [0,13; 0,27]	< 0,001	0,009
Region 2	130	70 (53,8)	22,1 [12,4; 54,9]	121	90 (74,4)	2,3 [2,1; 4,9]	0,36 [0,26; 0,51]	< 0,001	
SOC ^h : Herzerkrankungen									
Vorherige Strahlentherapie des Beckens									
Ja	127	18 (14,2)	Nicht erreicht [-; -]	129	11 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,38; 1,91]	0,693	0,008
Nein	168	10 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	160	24 (15,0)	30,1 [28,0; -]	0,19 [0,08; 0,43]	< 0,001	
SOC ^h : Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Vorherige Strahlentherapie des Beckens									
Ja	127	119 (93,7)	2,7 [1,7; 3,4]	129	99 (76,7)	1,6 [0,7; 2,7]	0,97 [0,74; 1,27]	0,810	0,035
Nein	168	141 (83,9)	3,3 [2,7; 5,0]	160	131 (81,9)	1,0 [0,6; 1,7]	0,69 [0,54; 0,88]	0,003	
SOC ^h : Erkrankungen des Nervensystems									
Region									
Region 1	165	100 (60,6)	14,6 [8,0; 28,3]	168	47 (28,0)	Nicht erreicht [26,1; -]	2,13 [1,49; 3,04]	< 0,001	0,010
Region 2	130	55 (42,3)	61,0 [44,1; -]	121	36 (29,8)	37,6 [-; -]	1,13 [0,73; 1,75]	0,584	
SOC ^h : Gefäßerkrankungen									
ECOG-Leistungsstatus									
0	175	124 (70,9)	3,4 [2,3; 6,1]	164	23 (14,0)	Nicht erreicht [-; -]	6,91 [4,41; 10,82]	< 0,001	0,040
1	120	77 (64,2)	5,4 [3,0; 14,9]	125	28 (22,4)	Nicht erreicht [-; -]	3,63 [2,34; 5,62]	< 0,001	
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020									
b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.									
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population									
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)									
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
g: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert									

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b		Doxorubicin ^b		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b		p-Wert für Interaktionstest ^g
Unerwünschte Ereignisse	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e p-Wert ^{e,f}

anhand Likelihood Ratio Test)

h: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten, ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p < 0,05$) und der p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 ist

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt; SOC: Systemorganklasse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) lassen sich folgende potenzielle Effektmodifikationen beobachten:

- für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Subgruppe nach Region
- für die SOC „Herzerkrankungen“ in der Subgruppe nach vorheriger Strahlentherapie des Beckens
- für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ in der Subgruppe nach vorheriger Strahlentherapie des Beckens
- für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ in der Subgruppe nach Region
- für die SOC „Gefäßerkrankungen“ in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,009$ ergibt sich für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in beiden Subgruppen nach Region ein statistisch signifikanter Unterschied (Region 1: HR [95 %-KI]: 0,19 [0,13; 0,27]; $p < 0,001$; Region 2: HR [95 %-KI]: 0,36 [0,26; 0,51]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,008$ ergibt sich für die SOC „Herzerkrankungen“ in der Subgruppe der Patientinnen, die keine vorherige Strahlentherapie des Beckens erhalten haben, ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,19 [0,08; 0,43]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. In der Subgruppe der Patientinnen mit einer vorherigen Strahlentherapie des Beckens zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,035$ ergibt sich für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ in der Subgruppe der Patientinnen, die keine vorherige Strahlentherapie des Beckens erhalten haben, ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,54; 0,88]; $p = 0,003$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. In der Subgruppe der Patientinnen mit einer vorherigen Strahlentherapie des Beckens zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,010$ ergibt sich für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ in der Subgruppe der Patientinnen aus Region 1 ein statistisch signifikanter

Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,13 [1,49; 3,04]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. In der Subgruppe der Patientinnen aus Region 2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,040$ ergibt sich für die SOC „Gefäßerkrankungen“ in beiden Subgruppen nach ECOG-Leistungsstatus ein statistisch signifikanter Unterschied (ECOG-Leistungsstatus 0: HR [95 %-KI]: 6,91 [4,41; 10,82]; $p < 0,001$; ECOG-Leistungsstatus 1: HR [95 %-KI]: 3,63 [2,34; 5,62]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib.

Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die PT „Anämie“, „Neutropenie“, „Übelkeit“, „Harnwegsinfektion“, „Lipase erhöht“, „Lymphozytenzahl erniedrigt“, „Neutrophilenzahl erniedrigt“, „Hypertriglyzeridämie“, „Myalgie“, „Proteinurie“, „Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom“, mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b			Doxorubicin ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b		p-Wert für Interaktionstest ^g
Unerwünschte Ereignisse	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT ^h : Anämie									
Region									
Region 1	165	32 (19,4)	Nicht erreicht [-; -]	168	86 (51,2)	14,3 [7,3; -]	0,18 [0,12; 0,29]	< 0,001	0,004
Region 2	130	53 (40,8)	77,1 [35,6; -]	121	62 (51,2)	12,6 [5,3; -]	0,44 [0,30; 0,65]	< 0,001	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT ^h : Neutropenie									
Region									
Region 1	165	9 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	168	70 (41,7)	Nicht erreicht [9,1; -]	0,07 [0,03; 0,16]	< 0,001	0,017
Region 2	130	17 (13,1)	Nicht erreicht [-; -]	121	44 (36,4)	Nicht erreicht [21,0; -]	0,24 [0,13; 0,43]	< 0,001	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT ^h : Übelkeit									
Alter									
< 65	152	59 (38,8)	Nicht erreicht [43,9; -]	143	71 (49,7)	13,0 [2,3; -]	0,47 [0,33; 0,68]	< 0,001	0,021
≥ 65	143	84 (58,7)	18,0 [7,9; 27,3]	146	76 (52,1)	7,0 [3,1; -]	0,78 [0,57; 1,08]	0,132	
ECOG-Leistungsstatus									
0	175	82 (46,9)	45,3 [21,3; -]	164	94 (57,3)	3,1 [1,0; 13,0]	0,46 [0,34; 0,63]	< 0,001	0,006
1	120	61 (50,8)	27,0 [10,1; 72,3]	125	53 (42,4)	Nicht erreicht [8,3; -]	0,91 [0,62; 1,33]	0,623	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT ^h : Harnwegsinfektion									
ECOG-Leistungsstatus									
0	175	50 (28,6)	Nicht erreicht [-; -]	164	9 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	4,24 [2,06; 8,69]	< 0,001	0,004
1	120	33 (27,5)	Nicht erreicht [48,3; -]	125	21 (16,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,57; 1,84]	0,927	
SOC: Untersuchungen, PT ^h : Lipase erhöht									

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b			Doxorubicin ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b		p-Wert für Interaktionstest ^g
Unerwünschte Ereignisse	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}	
Vorherige Strahlentherapie des Beckens									
Ja	127	10 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	129	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,085	0,035
Nein	168	22 (13,1)	Nicht erreicht [-; -]	160	7 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,14 [0,88; 5,16]	0,092	
SOC: Untersuchungen, PT ^h : Lymphozytenzahl erniedrigt									
ECOG-Leistungsstatus									
0	175	12 (6,9)	Nicht erreicht [-; -]	164	10 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,74 [0,31; 1,80]	0,507	0,034
1	120	2 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	125	10 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,17 [0,04; 0,77]	0,022	
SOC: Untersuchungen, PT ^h : Neutrophilenzahl erniedrigt									
Region									
Region 1	165	4 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	168	42 (25,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,05 [0,02; 0,18]	< 0,001	0,037
Region 2	130	14 (10,8)	Nicht erreicht [-; -]	121	39 (32,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,24 [0,13; 0,45]	< 0,001	
MMR-Status									
pMMR	242	18 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	239	71 (29,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,17 [0,10; 0,30]	< 0,001	0,026
dMMR	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	50	10 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT ^h : Hypertriglyzeridämie									
Region									
Region 1	165	13 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	168	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,007	0,046
Region 2	130	32 (24,6)	Nicht erreicht [-; -]	121	6 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	3,32 [1,36; 8,12]	0,008	
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, PT ^h : Myalgie									
Vorherige Strahlentherapie des Beckens									
Ja	127	21 (16,5)	Nicht erreicht [83,9; -]	129	2 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	7,40 [1,71; 32,10]	0,007	0,049
Nein	168	31 (18,5)	Nicht erreicht [84,4; -]	160	12 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,04 [1,03; 4,02]	0,040	
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege, PT ^h : Proteinurie									
Region									
Region 1	165	41 (24,8)	Nicht erreicht [-; -]	168	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	37,80 [5,18; 275,79]	< 0,001	0,018
Region 2	130	46 (35,4)	Nicht erreicht [64,4; -]	121	8 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	4,56 [2,13; 9,76]	< 0,001	
ECOG-Leistungsstatus									
0	175	45 (25,7)	Nicht erreicht [73,0; -]	164	8 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	4,54 [2,12; 9,72]	< 0,001	0,012
1	120	42 (35,0)	Nicht erreicht [43,6; -]	125	1 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	39,27 [5,39; 286,33]	< 0,001	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, PT ^h : Palmar-plantares Erythroderma									
Alter									
< 65	152	37	Nicht erreicht	143	0	Nicht erreicht	n.a.	< 0,001	0,023

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b			Doxorubicin ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b		p-Wert für Interaktionstest ^g
Unerwünschte Ereignisse	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}	
≥ 65	143	(24,3) 24 (16,8)	[-; -] Nicht erreicht [-; -]	146	(0,0) 3 (2,1)	[-; -] Nicht erreicht [-; -]	[n.a.; n.a.] 6,12 [1,82; 20,62]	0,003	
Region									
Region 1	165	23 (13,9)	Nicht erreicht [-; -]	168	3 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	5,51 [1,64; 18,56]	0,006	0,018
Region 2	130	38 (29,2)	Nicht erreicht [66,7; -]	121	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	

a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020

b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.

c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population

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

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

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

g: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

h: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten, ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) und der p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 ist

dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); pMMR: Mismatch Repair Proficient; PT: Preferred Terms; Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt; SOC: Systemorganklasse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) lassen sich folgende potenzielle Effektmodifikationen beobachten:

- für den PT Anämie (SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) in der Subgruppe nach Region
- für den PT Neutropenie (SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) in der Subgruppe nach Region
- für den PT Übelkeit (SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) in der Subgruppe nach Alter und nach ECOG-Leistungsstatus
- für den PT Harnwegsinfektion (SOC: Infektionen und Parasitäre Erkrankungen) in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus
- für den PT Lipase erhöht (SOC: Untersuchungen) in der Subgruppe nach vorheriger Strahlentherapie des Beckens
- für den PT Lymphozytenzahl erniedrigt (SOC: Untersuchungen) in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus
- für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt (SOC: Untersuchungen) in der Subgruppe nach Region und MMR-Status
- für den PT Hypertriglyzeridämie (SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) in der Subgruppe nach Region

- für den PT Myalgie (SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen) in der Subgruppe nach vorheriger Strahlentherapie des Beckens
- für den PT Proteinurie (SOC: Erkrankungen der Niere und Harnwege) in der Subgruppe nach Region und nach ECOG-Leistungsstatus
- für den PT Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) in der Subgruppe nach Alter und Region.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,004$ ergibt sich für den PT Anämie (SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) in beiden Subgruppen nach Region ein statistisch signifikanter Unterschied (Region 1: HR [95 %-KI]: 0,18 [0,12; 0,29]; $p < 0,001$; Region 2: HR [95 %-KI]: 0,44 [0,30; 0,65]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,017$ ergibt sich für den PT Neutropenie (SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) in beiden Subgruppen nach Region ein statistisch signifikanter Unterschied (Region 1: HR [95 %-KI]: 0,07 [0,03; 0,16]; $p < 0,001$; Region 2: HR [95 %-KI]: 0,24 [0,13; 0,43]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,021$ ergibt sich für den PT Übelkeit (SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) in der Subgruppe der Patientinnen, die jünger als 65 Jahre sind, ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,33; 0,68]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. In der Subgruppe der Patientinnen ≥ 65 Jahren zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Weiterhin ergibt sich für den PT Übelkeit bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,006$ in der Subgruppe der Patientinnen mit ECOG-Leistungsstatus 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,34; 0,63]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. In der Subgruppe der Patientinnen mit ECOG-Leistungsstatus 1 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für den PT Harnwegsinfektion (SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen) ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,004$ in der Subgruppe der Patientinnen mit ECOG-Leistungsstatus 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 4,24 [2,06; 8,69]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. In der Subgruppe der Patientinnen mit ECOG-Leistungsstatus 1 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,035$ ergibt sich für den PT Lipase erhöht (SOC: Untersuchungen) in beiden Subgruppen nach vorheriger Strahlentherapie des Beckens kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den PT Lymphozytenzahl erniedrigt (SOC: Untersuchungen) ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,034$ in der Subgruppe der Patientinnen mit ECOG-Leistungsstatus 1 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,17 [0,04; 0,77];

p = 0,022) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. In der Subgruppe der Patientinnen mit ECOG-Leistungsstatus 0 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,037 ergibt sich für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt (SOC: Untersuchungen) in beiden Subgruppen nach Region ein statistisch signifikanter Unterschied (Region 1: HR [95 %-KI]: 0,05 [0,02; 0,18]; p < 0,001; Region 2: HR [95 %-KI]: 0,24 [0,13; 0,45]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. Für den gleichen PT zeigt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,026 in beiden Subgruppen nach MMR-Status ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib (pMMR: HR [95 %-KI]: 0,17 [0,10; 0,30]; p < 0,001; dMMR: HR [95 %-KI]: n.a.; p < 0,001).

Für den PT Hypertriglyzeridämie (SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) zeigt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,046 in beiden Subgruppen nach Region ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib (Region 2: HR [95 %-KI]: 3,32 [1,36; 8,12]; p = 0,008; Region 1: HR [95 %-KI]: n.a.; p = 0,007).

Für den PT Myalgie (SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen) zeigt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,049 in beiden Subgruppen nach vorheriger Strahlentherapie des Beckens ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib (Patientinnen mit einer vorherigen Strahlentherapie: HR [95 %-KI]: 7,40 [1,71; 32,10]; p = 0,007; Patientinnen mit keiner vorherigen Strahlentherapie: HR [95 %-KI]: 2,04 [1,03; 4,02]; p = 0,040).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,018 ergibt sich für den PT Proteinurie (SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege) in beiden Subgruppen nach Region ein statistisch signifikanter Unterschied (Region 1: HR [95 %-KI]: 37,80 [5,18; 275,79]; p < 0,001; Region 2: HR [95 %-KI]: 4,56 [2,13; 9,76]; p < 0,001) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. Für den gleichen PT zeigt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,012 in beiden Subgruppen nach ECOG-Leistungsstatus ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib (ECOG-Leistungsstatus 0: HR [95 %-KI]: 4,54 [2,12; 9,72]; p < 0,001; ECOG-Leistungsstatus 1: HR [95 %-KI]: 39,27 [5,39; 286,33]; p < 0,001).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,023 ergibt sich für den PT Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom (SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) in beiden Subgruppen nach Alter ein statistisch signifikanter Unterschied (< 65 Jahre: HR [95 %-KI]: n.a.; p < 0,001; ≥ 65 Jahre: HR [95 %-KI]: 6,12 [1,82; 20,62]; p = 0,003) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. Für den gleichen PT zeigt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,018 in beiden Subgruppen nach Region ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib (Region 1: HR [95 %-KI]: 5,51 [1,64; 18,56]; p = 0,006; Region 2: HR [95 %-KI]: n.a.; p < 0,001).

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Gefäßerkrankungen“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b			Doxorubicin ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b		p-Wert für Interaktionstest ^g	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}		
SOC ^h : Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts										
Alter										
< 65	152	28 (18,4)	Nicht erreicht [-; -]	143	5 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	4,18 [1,59; 10,98]	0,004	0,031	
≥ 65	143	16 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	146	11 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,53; 2,56]	0,707		
SOC ^h : Gefäßerkrankungen										
ECOG-Leistungsstatus										
0	175	10 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	164	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,002	0,027	
1	120	6 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	125	3 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,32 [0,29; 5,89]	0,720		
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020										
b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.										
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population										
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten										
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)										
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)										
g: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)										
h: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten, ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) und der p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 ist										
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); SOC: Systemorganklasse										

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ergibt sich für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,031$ in der Subgruppe der Patientinnen, die jünger als 65 Jahre sind, ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 4,18 [1,59; 10,98]; $p = 0,004$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. In der Subgruppe der Patientinnen ≥ 65 Jahren zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,027$ ergibt sich für die SOC „Gefäßerkrankungen“ in der Subgruppe der Patientinnen mit ECOG-Leistungsstatus von 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n.a.; $p = 0,002$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. Für die Subgruppe der Patientinnen mit ECOG-Leistungsstatus von 1 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für die SOC „Untersuchungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und „Gefäßerkrankungen“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b			Doxorubicin ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b		p-Wert für Interaktionstest ^g
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}	
SOC ^h : Untersuchungen									
Region									
Region 1	165	37 (22,4)	Nicht erreicht [72,9; -]	168	56 (33,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,31 [0,19; 0,50]	< 0,001	0,032
Region 2	130	61 (46,9)	46,0 [32,0; 81,0]	121	48 (39,7)	Nicht erreicht [18,3; -]	0,61 [0,40; 0,92]	0,018	
Vorherige Strahlentherapie des Beckens									
Ja	127	40 (31,5)	77,1 [67,1; -]	129	29 (22,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,35; 1,04]	0,071	0,012
Nein	168	58 (34,5)	Nicht erreicht [47,9; -]	160	75 (46,9)	19,1 [8,1; -]	0,37 [0,26; 0,55]	< 0,001	
SOC ^h : Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen									
Region									
Region 1	165	12 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	168	4 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,99 [0,62; 6,36]	0,247	0,049
Region 2	130	10 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	121	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,021	
SOC ^h : Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Vorherige Strahlentherapie des Beckens									
Ja	127	4 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	129	10 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,17 [0,04; 0,72]	0,016	0,044
Nein	168	13 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	160	8 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,30; 2,11]	0,644	
SOC ^h : Gefäßerkrankungen									
ECOG-Leistungsstatus									
0	175	77 (44,0)	68,3 [33,9; -]	164	2 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	37,42 [9,17; 152,72]	< 0,001	< 0,001
1	120	38 (31,7)	Nicht erreicht [-; -]	125	10 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	4,13 [2,05; 8,33]	< 0,001	
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020									
b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.									
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population									
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)									
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
g: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)									
h: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten, ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) und der p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 ist									
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not									

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b		Doxorubicin ^b		Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b		p-Wert für Interaktionstest ^g	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^e
applicable (nicht anwendbar); Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt; SOC: Systemorganklasse								

applicable (nicht anwendbar); Region 1: Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel; Region 2: Rest der Welt; SOC: Systemorganklasse

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) lassen sich folgende potenzielle Effektmodifikationen beobachten:

- für die SOC „Untersuchungen“ in der Subgruppe nach Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens
- für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ in der Subgruppe nach Region
- für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ in der Subgruppe nach vorheriger Strahlentherapie des Beckens
- für die SOC „Gefäßerkrankungen“ in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,032$ ergibt sich für die SOC „Untersuchungen“ in beiden Subgruppen nach Region ein statistisch signifikanter Unterschied (Region 1: HR [95 %-KI]: 0,31 [0,19; 0,50]; $p < 0,001$; Region 2: HR [95 %-KI]: 0,61 [0,40; 0,92]; $p = 0,018$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,012$ ergibt sich für die gleiche SOC in der Subgruppe der Patientinnen, die keine vorherige Strahlentherapie des Beckens erhalten haben, ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,37 [0,26; 0,55]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. In der Subgruppe der Patientinnen mit einer vorherigen Strahlentherapie des Beckens zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,049$ ergibt sich für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ in der Subgruppe der Patientinnen nach Region 2 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n.a.; $p = 0,021$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. In der Subgruppe der Patientinnen nach Region 1 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,044$ ergibt sich für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ in der Subgruppe der Patientinnen, die eine vorherige Strahlentherapie des Beckens erhalten haben, ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,17 [0,04; 0,72]; $p = 0,016$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. In der Subgruppe der Patientinnen ohne vorherige Strahlentherapie des Beckens zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p < 0,001$ ergibt sich für die SOC „Gefäßerkrankungen“ in beiden Subgruppen nach ECOG-Leistungsstatus ein statistisch signifikanter Unterschied (ECOG-Leistungsstatus 0: HR [95 %-KI]: 37,42 [9,17; 152,72];

$p < 0,001$; ECOG-Leistungsstatus 1: HR [95 %-KI]: 4,13 [2,05; 8,33]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib.

Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) für die PT „Anämie“, „Neutropenie“, „Übelkeit“, „Harnwegsinfektion“, „Lipase erhöht“, „Lymphozytenzahl erniedrigt“, „Neutrophilenzahl erniedrigt“, „Hypertriglyzeridämie“, „Myalgie“, „Proteinurie“, „Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom“, mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib ^b			Doxorubicin ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib ^b vs. Doxorubicin ^b		p-Wert für Interaktionstest ^g	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}		
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT ^h : Anämie										
Alter										
< 65	152	16 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	143	21 (14,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,50 [0,25; 0,98]	0,045	0,004	
≥ 65	143	4 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	146	28 (19,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,12 [0,04; 0,34]	< 0,001		
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT ^h : Appetit vermindert										
Alter										
< 65	152	11 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	143	2 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	3,19 [0,68; 15,05]	0,143	0,049	
≥ 65	143	17 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	146	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,001		
MMR-Status										
pMMR	242	22 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	239	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,012	
dMMR	53	6 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	50	2 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,83 [0,35; 9,50]	0,470		
SOC: Gefäßerkrankungen, PT ^h : Hypertonie										
ECOG-Leistungsstatus										
0	175	74 (42,3)	Nicht erreicht [39,0; -]	164	2 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	36,04 [8,83; 147,18]	< 0,001	0,049	
1	120	36 (30,0)	Nicht erreicht [-; -]	125	5 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	7,91 [3,09; 20,23]	< 0,001		
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020										
b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.										
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated, nutzenbewertungsrelevante Population										
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten										
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)										
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)										
g: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)										
h: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten, ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) und der p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 ist										
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dMMR: Mismatch Repair Deficient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; MMR: Mismatch Repair; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); pMMR: Mismatch Repair Proficient; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse										

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE 3-5) (SOC und PT) lassen sich folgende potenzielle Effektmodifikationen beobachten:

- für den PT Anämie (SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) in der Subgruppe nach Alter

- für den PT Appetit vermindert (SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) in der Subgruppe nach Alter und MMR-Status
- für den PT Hypertonie (SOC: Gefäßerkrankungen) in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,004$ ergibt sich für den PT Anämie (SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) in beiden Subgruppen nach Alter ein statistisch signifikanter Unterschied (< 65 Jahre: HR [95 %-KI]: 0,50 [0,25; 0,98]; $p = 0,045$; ≥ 65 Jahre: HR [95 %-KI]: 0,12 [0,04; 0,34]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,049$ ergibt sich für den PT Appetit vermindert (SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) in der Subgruppe der Patientinnen mit einem Alter von mindestens 65 Jahren ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n.a.; $p = 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. In der Subgruppe der Patientinnen mit einem Alter unter 65 Jahren zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,012$ ergibt sich für den gleichen PT in der Subgruppe der Patientinnen mit pMMR-Status ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n.a.; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. In der Subgruppe der Patientinnen mit dMMR-Status zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,049$ ergibt sich für den PT Hypertonie (SOC: Gefäßerkrankungen) in beiden Subgruppen nach ECOG-Leistungsstatus ein statistisch signifikanter Unterschied (ECOG-Leistungsstatus 0: HR [95 %-KI]: 36,04 [8,83; 147,18]; $p < 0,001$; ECOG-Leistungsstatus 1: HR [95 %-KI]: 7,91 [3,09; 20,23]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib.

Fazit zu den Subgruppenanalysen

In den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen positive Interaktionstests ohne erkennbare Tendenz vor; es ist daher davon auszugehen, dass diese quantitativer Natur sind. In der Gesamtschau besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine Effektmodifikation erklären könnte. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird daher nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen. Da sich keine statistisch signifikanten, entgegengesetzten Effekte innerhalb der Subgruppen über die verschiedenen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte hinweg zeigen, werden die Ergebnisse der nutzenbewertungsrelevanten Population für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

KEYNOTE 775***Publikation***

Nicht zutreffend.

Studienbericht

A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with Advanced Endometrial Cancer. (37)

Studienregistereinträge***ClinicalTrials.gov***

NCT03517449 - Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With Advanced Endometrial Cancer (MK-3475-775/E7080-G000-309 Per Merck Standard Convention [KEYNOTE-775]) (30). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03517449>.

EU Clinical Trials Register

2017-004387-35 - A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with Advanced Endometrial Cancer. (31) Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004387-35>.

ICTRP Search Portal

NCT03517449 - Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With Advanced Endometrial Cancer (MK-3475-775/E7080-G000-309 Per Merck Standard Convention [KEYNOTE-775]) (32). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03517449>.

EUCTR2017-004387-35-ES - Phase 3 study of lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer (33). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004387-35-ES>.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

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

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-110: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-112: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.4.4.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-113: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-114: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-116: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.4.4.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-117: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-118: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.4.4.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse

die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib wird auf Grundlage der offenen, multizentrischen, randomisierten und aktiv-kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 775 vorgenommen.

Die KEYNOTE 775 bezieht sich auf die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie. Neben dem Gesamtüberleben und dem Progressionsfreiem Überleben als primäre Endpunkte der Studie, stehen auch weitere patientenrelevante Endpunkte zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab als Kombinationstherapie.

Im Rahmen des Kontrollarms der Therapie nach Maßgabe des Arztes konnte der Prüfarzt bereits vor Randomisierung eine der Optionen Doxorubicin oder Paclitaxel für jede eingeschlossene Patientin individuell wählen. Die bestverfügbare Evidenz stellt die Schnittmenge der in der Studie KEYNOTE 775 eingesetzten Vergleichstherapie mit der vom G-BA festgelegten zVT dar und besteht in der Subpopulation jener Patientinnen, für die seitens des Prüfarztes eine Monotherapie mit Doxorubicin ausgewählt wurde. Somit wird für das vorliegende Dossier die Doxorubicin-Subpopulation als Bestandteil der Therapie nach Maßgabe des Arztes herangezogen (2) und bildet die nutzenbewertungsrelevante Population.

MSD erbringt für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1.3). Gemäß der Verfo des G-BA entspricht die Studie KEYNOTE 775 der Evidenzstufe Ib (8). Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, sodass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2). Auf Endpunktebene kann im Hinblick auf das Gesamtüberleben, die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod und den Nebenwirkungen von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist, bedingt durch das nicht verblindete Studiendesign und die potenziell informative Zensierung, eine geringere Ergebnissicherheit anzunehmen.

Insgesamt erlaubt die Studie KEYNOTE 775 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein Hinweis für den Zusatznutzen von Pembrolizumab ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,39; 0,61]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Das Sterberisiko für die Patientinnen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm ist um

51,0 % verringert. Die Überlebenszeit liegt bei Patientinnen, die mit Pembrolizumab + Lenvatinib behandelt wurden, im Median bei 18,5 Monaten und bei Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhalten haben, bei 10,0 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 12/18 beträgt 64,1 %/52,7 % im Interventionsarm und 42,1 %/20,5 % im Kontrollarm.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patientinnen konnte erheblich durch eine Behandlung mit der Kombinationstherapie verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für die Therapie Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber der Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes.

Morbidität

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes (HR [95 %-KI]: 0,36 [0,30; 0,44]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patientinnen, die mit Pembrolizumab + Lenvatinib behandelt wurden, bei 11,1 Monaten und bei Patientinnen, die die Vergleichsintervention erhalten haben, bei 5,5 Monaten. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie wird ergänzend dargestellt und zeigt vergleichbare Ergebnisse.

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

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen Atemnot (Dyspnoe) (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,52; 0,88]; $p = 0,003$) sowie Verstopfung (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,55; 0,89]; $p = 0,003$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. In der Symptomskala Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,46 [1,14; 1,87]; $p = 0,003$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-EN24, lässt sich in der Symptomskala negatives Körperbild (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,41; 0,70]; $p < 0,001$), Haarausfall (HR [95 %-KI]: 0,12 [0,09; 0,17]; $p < 0,001$)

sowie Geschmacksveränderung (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,58; 0,91]; $p = 0,006$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib feststellen. In der Symptomskala muskulärer Schmerz zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,33 [1,03; 1,72]; $p = 0,028$) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-EN24 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der VAS des EQ-5D zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und wegen der potenziell informativen Zensurierung als hoch zu bewerten.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich, dass durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom von einer deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Vergleich zur zVT ausgegangen werden kann. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod konnte verdoppelt werden im Vergleich zu einer Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes. Im Hinblick auf die Krankheitssymptomatik und den Gesundheitszustand stehen sich die deutliche Hinauszögerung der Symptome Dyspnoe, negatives Körperbild, Haarverlust sowie Geschmacksveränderung und die Verschlechterung des Symptoms muskulärer Schmerz gegenüber. Es ist hervorzuheben, dass für Patientinnen der Verlust der Haare und das „Nicht-Wohlfühlen in und mit dem eigenen Körper“ bedeutende Symptome sind, die sich bei einer Vermeidung/Verzögerung positiv auf das Wohlbefinden und den Krankheitsverlauf auswirken. Das Hinauszögern des unangenehmen und bedrohlichen Symptoms der Dyspnoe unter der Kombinationstherapie kann weiterhin als bedeutender Vorteil für betroffene Patientinnen genannt werden. Unter einer Behandlung mit Pembrolizumab + Lenvatinib zeigten die Patientinnen früher eine Verschlechterung bezüglich des Symptoms Diarrhö, unter der Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes früher eine Verschlechterung des Symptoms Verstopfung.

Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen beträchtlichen Ausmaßes** für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber der Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes.

Ergänzende Morbiditätsendpunkte

Die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen werden als ergänzende Morbiditätsendpunkte dargestellt und zeigen ebenfalls Ergebnisse zugunsten der Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. Diese Analysen bestätigen die klinische Relevanz der Kombinationstherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in keiner der Funktionsskalen des EORTC QLQ-EN24 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib und Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) ist aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber einer Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes als **nicht belegt** anzusehen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei dem Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,58; 0,83]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses liegt bei Patientinnen, die mit Pembrolizumab + Lenvatinib behandelt wurden, im Median bei 5,1 Wochen und bei Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhalten haben, bei 2,3 Wochen.

Bei dem Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (HR [95 %-KI]: 2,23 [1,41; 3,55]; $p < 0,001$) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Für eine adäquate Interpretation dieses Ergebnisses ist es von Bedeutung, dass die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse unter Pembrolizumab + Lenvatinib 93 Wochen beträgt. Bereits zu Woche 35 stand keine Patientin der Kontrollgruppe mehr unter Risiko, da die Patientinnen bis zu diesem Zeitpunkt entweder ein unerwünschtes Ereignis erlitten, das zum Studienabbruch führte, oder die Patientinnen wegen Krankheitsprogression, Tod oder einem anderen Grunde, der zum Abbruch der Studie oder der Studienmedikation führte, zensiert wurden. Daher wurde der Median unter Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes nicht erreicht.

In der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurde kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt.

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

In der Gesamtschau zeigt sich unter einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib eine relevante Vermeidung schwerer Nebenwirkungen gegenüber einer Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes. Dagegen zeigt sich eine erhöhte Abbruchrate unter Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zum Kontrollarm, die allerdings aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Behandlungsarmen vorsichtig zu interpretieren ist. Insgesamt stimmt das in der Studie KEYNOTE 775 beobachtete Sicherheitsprofil mit dem etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab, Lenvatinib und der Kombinationstherapie der beiden überein. Die Unterschiede zwischen der Kombinationstherapie von Lenvatinib und Pembrolizumab im Vergleich zur Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes sind aufgrund des sehr unterschiedlichen Sicherheitsprofils der Arzneimittel zu erwarten. Daher sind aus den Analysen des vorliegenden Nutzendossiers keine neuen Sicherheitssignale hervorgegangen.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist ein **Zusatznutzen** für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber einer Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes als **nicht belegt** anzusehen.

Weitere Auswertungen bezüglich Nebenwirkungen

Die Endpunkte unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden ergänzend dargestellt.

Ebenfalls werden schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) und schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) sowie schwerwiegende klinisch signifikante unerwünschte Ereignisse (CSAE) und schwere CSAE (CTCAE-Grad 3-5), die im Zusammenhang mit einer Lenvatinib-Therapie stehen, ergänzend dargestellt.

Gesamtfazit

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 775 zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber der Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.

Für Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die während oder nach Platinhaltiger Therapie einen Fortschritt der Erkrankung gezeigt haben, stehen bis dato nur eingeschränkt Therapieoptionen zur Verfügung und Doxorubicin ist für diese Patientinnen die einzige zugelassene und empfohlene Chemotherapie.

Durch die erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zu Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes konnte eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom erreicht werden. Zusätzlich können statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Hier ist eine deutliche Hinauszögerung der Krankheitssymptomatik zu erkennen. Darüber hinaus konnte eine deutliche Verzögerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod erreicht werden, was für die Patientinnen einen großen Vorteil hinsichtlich des Auftretens von körperlichen und psychosozialen Belastungen bedeutet. Für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen. Das beobachtete Sicherheitsprofil ist in der Gesamtschau mit den bekannten Sicherheitsprofilen der jeweiligen Monotherapien sowie der Kombinationstherapie vergleichbar; es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib steht Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie eine wirksame und verträgliche Therapieoption zur Verfügung. Es handelt sich daher um eine nachhaltige und gegenüber einer Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes **bisher nicht erreichte große Verbesserung** des therapielevanten Nutzens nach 5. Kapitel § 5 Absatz (Abs.) 7 Satz 1 VerfO des G-BA.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-119: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²³, Molenberghs 2010²⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

²³ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-236. Stand: 30. Oktober 2020
3. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2021;31(1):12-39.
4. Eisai GmbH. Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln. Stand: November 2021.
5. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG), und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom. Version 1. 2018.
6. Ethier JL, Desautels DN, Amir E, MacKay H. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol. 2017;147(1):158-66.
7. Bausch Health Ireland Limited. Fachinformation MEGESTAT 160 mg Tabletten. Stand: August 2020.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zuletzt geändert am 15. Juli 2021. In Kraft getreten am 28. August 2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf. [Zugriff am: 16.09.2021]
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG - Allgemeine Methoden Version 6.0. Stand: 05. November. 2020. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-6-0.pdf>. [Zugriff am: 16.09.2021]
10. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
11. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2630/2018-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lenvatinib-D-379.pdf. [Zugriff am: 16.09.2021]
12. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/205/95 Rev. 6 - Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products. Stand: 05 Januar. 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf. [Zugriff am: 16.09.2021]

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80 Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Stand: 21. November 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_version_1-1_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf. [Zugriff am: 17.09.2021]
14. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-76.
15. Greimel E, Nordin A, Lanceley A, Creutzberg CL, van de Poll-Franse LV, Radisic VB, et al. Psychometric validation of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module (EORTC QLQ-EN24). Eur J Cancer. 2011;47(2):183-90.
16. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
17. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. BMC Cancer. 2011;11:353.
18. Hjerbstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. J Clin Oncol. 1995;13(5):1249-54.
19. Osoba D, Aaronson N, Zee B, Sprangers M, te Velde A. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group. Qual Life Res. 1997;6(2):103-8.
20. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139-44.
21. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics. 2007;25(5):365-84.
22. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.
23. EuroQol Research Foundation. EQ-5D Terminology. 2021. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/support/terminology/>. [Zugriff am: 16.09.2021]
24. Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 17.09.2021]
25. Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. Stat Med. 1985;4(2):213-26.
26. Benjamini Y., Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: a Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. Journal of the Royal Statistical Society. 1995;57:289-300.
27. Mehrotra DV, Adewale AJ. Flagging clinical adverse experiences: reducing false discoveries without materially compromising power for detecting true signals. Stat Med. 2012;31(18):1918-30.
28. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf. [Zugriff am: 17.09.2021]

29. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e. V. G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 2004. Verfügbar unter: https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf. [Zugriff am: 01.10.2021]
30. ClinicalTrials.gov. NCTNCT03517449 - Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With Advanced Endometrial Cancer (MK-3475-775/E7080-G000-309 Per Merck Standard Convention [KEYNOTE-775]). 2021. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03517449>. [Zugriff am: 01.10.2021]
31. EU-CTR. 2017-004387-35 - A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with Advanced Endometrial Cancer. 2021. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004387-35>. [Zugriff am: 01.10.2021]
32. ICTRP. NCT03517449 - Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With Advanced Endometrial Cancer (MK-3475-775/E7080-G000-309 Per Merck Standard Convention [KEYNOTE-775]). 2021. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03517449>. [Zugriff am: 01.10.2021]
33. ICTRP. EUCTR2017-004387-35-ES - Phase 3 study of lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. 2021. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004387-35-ES>. [Zugriff am: 01.10.2021]
34. ClinicalTrials.gov. A Phase 3 Randomized, Open-Label, Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for First-line Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (LEAP-001). 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04865289>. [Zugriff am: 01.10.2021]
35. EU-CTR. A Phase 3 Randomized, Open-Label, Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for First-line Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (LEAP-001). 2021. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003009-24. [Zugriff am: 01.10.2021]
36. ICTRP. A Phase 3 Randomized, Open-Label, Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for First-line Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (LEAP-001). 2021. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04865289>. [Zugriff am: 01.10.2021]
37. Eisai Inc. 155 Tice Boulevard. Woodcliff Lake. New Jersey 07677. USA. A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with Advanced Endometrial Cancer. 2021.
38. Hexal AG. Fachinformation Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml. Stand: August 2020.
39. STADApharm GmbH. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) DOXO-cell® 10 mg/50 mg/150 mg Injektionslösung. Stand: Juni 2021.

40. Eisai Inc. 155 Tice Boulevard Woodcliff Lake New Jersey 07677 US. A Multicenter, Open label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with Advanced Endometrial Cancer - Amendment No: 775-08. 2021.
41. Fayers PM., Aaronson NK., Bjordal K., Groenvold M., Curran D., Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 2001.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.10.2021	
Zeitsegment	1947 to 2021 September 30	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (10)– Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp uterus tumor/ or exp endometrioid carcinoma/	239587
2	(cancer* or carcinom* or tumo* or neoplas* or malig*).mp.	6225999
3	(endom* or uter* or corpu*).mp.	822930
4	2 and 3	311350
5	1 or 4	327722
6	exp Pembrolizumab/	22741
7	(Keytruda* or Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475*).mp. or 1374853-91-4.rn.	23956
8	6 or 7	23956
9	5 and 8	987
10	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1999394
11	9 and 10	104

Datenbankname		Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		01.10.2021
Zeitsegment		1946 to September 30, 2021
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (10)– Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Uterine Neoplasms/	137330
2	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	4447417
3	(endom* or uter* or corpu*).mp.	517598
4	2 and 3	193487
5	1 or 4	193491
6	(Keytruda* or Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	6172
7	5 and 6	137
8	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1023347
9	7 and 8	12

Datenbankname		EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		01.10.2021
Zeitsegment		September 2021
Suchfilter		Kein Suchfilter verwendet
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Uterine Neoplasms/	3894
2	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	265755
3	(endom* or uter* or corpu*).mp.	36314
4	2 and 3	11672
5	1 or 4	11672
6	(Keytruda* or Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	2091
7	5 and 6	59

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.10.2021
Suchstrategie	Advanced Search Condition or disease: endometrial OR uterus OR uterine OR corpus uteri Intervention/treatment: Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475
Treffer	56

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.10.2021
Suchstrategie	(Endometrial OR Uterine OR Uterus) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR (MK 3475) OR MK3475 OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475)
Treffer	21

Studienregister	ICTRP Advanced Search
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	01.10.2021
Suchstrategie	Advanced Search Condition: endometrium OR endometrial OR uterus OR uterine OR corpus OR corpus uteriIntervention: Pembrolizumab OR Keytruda OR Lambrolizumab OR MK3475 OR MK-3475 OR MK 3475 OR SCH900475 OR SCH-900475 OR SCH 900475
Treffer	63 records for 38 trials

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
(1)	Taylor, M. H., Schmidt, E. V., Dutcus, C., Pinheiro, E. M., Funahashi, Y., Lubiniecki, G., Rasco, D. 2021. The LEAP program: lenvatinib plus pembrolizumab for the treatment of advanced solid tumors. Future Oncol. Vol. 17, pages 637-648	Nicht E7

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	56	55 (Nr. 1-55)	1
EU-CTR	21	20 (Nr. 56-77)	1
ICTRP	38	36 (Nr. 76-111)	2
Summe	115	111	4

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT01174121	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174121	Nicht E1
(2)	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722	Nicht E6
(3)	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393248	Nicht E2
(4)	NCT02521844	A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of ETC-1922159 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02521844	Nicht E2
(5)	NCT02549209	Pembro/Carbo/Taxol in Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02549209	Nicht E2
(6)	NCT02628067	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628067	Nicht E2
(7)	NCT02630823	MK-3475 Immunotherapy in Endometrial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630823	Nicht E2
(8)	NCT02635360	Pembrolizumab and Chemoradiation Treatment for Advanced Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635360	Nicht E2
(9)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748	Nicht E2
(10)	NCT02728830	A Study of Pembrolizumab on the Tumoral Immunoprofile of Gynecologic Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728830	Nicht E2

(11)	NCT02853318	Pembrolizumab, Bevacizumab, and Cyclophosphamide in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853318	Nicht E2
(12)	NCT02899793	Pembrolizumab in Ultramutated and Hypermutated Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02899793	Nicht E2
(13)	NCT03006887	Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Participants With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887	Nicht E6
(14)	NCT03144466	A Study of Pembrolizumab And Platinum With Radiotherapy in Cervix Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144466	Nicht E2
(15)	NCT03192059	Study of Pembrolizumab, Radiation and Immune Modulatory Cocktail in Cervical/Uterine Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03192059	Nicht E2
(16)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667	Nicht E2
(17)	NCT03276013	Pembrolizumab in Combination With Doxorubicin in Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03276013	Nicht E6
(18)	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352	Nicht E2
(19)	NCT03310567	A Study of Pembrolizumab in Combination With Epcadostat in Women With Recurrent/Metastatic Endometrial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310567	Nicht E2
(20)	NCT03367871	Combination Pembrolizumab, Chemotherapy and Bevacizumab in Patients With Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03367871	Nicht E2

(21)	NCT03444376	The Combination of GX-188E Vaccination and Pembrolizumab in Patients With HPV 16 and/or 18+ Advanced Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03444376	Nicht E2
(22)	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454451	Nicht E2
(23)	NCT03514121	FPA150 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514121	Nicht E2
(24)	NCT03635567	Efficacy and Safety Study of First-line Treatment With Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Women With Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (MK-3475-826/KEYNOTE-826). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03635567	Nicht E1
(25)	NCT03694834	Window of Opportunity Study of Pembrolizumab in Early Stage, High Grade Obesity-driven Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03694834	Nicht E2
(26)	NCT03786081	Safety and Efficacy of Tisotumab Vedotin Monotherapy & in Combination With Other Cancer Agents in Subjects With Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03786081	Nicht E2
(27)	NCT03835819	A Phase 2 Study of Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853) and Pembrolizumab in Endometrial Cancer (EC). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03835819	Nicht E2
(28)	NCT03849469	A Study of XmAb®22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469	Nicht E1
(29)	NCT03884101	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for Endometrial Carcinoma (ENGOT-en9 / MK-7902-001). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03884101	Nicht E3
(30)	NCT03914612	Testing the Addition of the Immunotherapy Drug Pembrolizumab to the Usual Chemotherapy Treatment (Paclitaxel and Carboplatin) in Stage III-IV or Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03914612	Nicht E2

(31)	NCT03932409	Frontline Immunotherapy Combined With Radiation and Chemotherapy in High Risk Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03932409	Nicht E2
(32)	NCT04014530	Pembrolizumab With Ataluren in Patients With Metastatic pMMR and dMMR Colorectal Carcinoma or Metastatic dMMR Endometrial Carcinoma: the ATAPEMBRO Study. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04014530	Nicht E2
(33)	NCT04197219	Pembrolizumab With Axitinib in Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04197219	Nicht E2
(33)	NCT04214067	Testing the Addition of the Immunotherapy Drug, Pembrolizumab, to the Usual Radiation Treatment for Newly Diagnosed Early Stage High Intermediate Risk Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04214067	Nicht E2
(35)	NCT04221945	Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) For The Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer (MK-3475-A18/KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04221945	Nicht E2
(36)	NCT04230954	Cabozantinib Plus Pembrolizumab for Recurrent, Persistent and/or Metastatic Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04230954	Nicht E2
(37)	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113	Nicht E2
(38)	NCT04238988	Carboplatin-Paclitaxel-Pembrolizumab in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04238988	Nicht E2
(39)	NCT04262089	Neo-adjuvant Pembrolizumab in dMMR/ POLE-EDM Uterine Cancer Patients: a Feasibility Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04262089	Nicht E6
(40)	NCT04278144	A First-in-human Study Using BDC-1001 in Advanced HER2-Expressing Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04278144	Nicht E2

(41)	NCT04357873	Efficacy of Immunotherapy Plus a Drug in Patients With Progressive Advanced Mucosal Cancer of Different Locations. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04357873	Nicht E2
(42)	NCT04460456	A Study of SBT6050 Alone and in Combination With PD-1 Inhibitors in Subjects With Advanced HER2 Expressing Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460456	Nicht E2
(43)	NCT04483544	Pembrolizumab and Olaparib in Cervical Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04483544	Nicht E2
(44)	NCT04611139	Pilot Trial of SP-2577 Plus Pembrolizumab in Select Gynecologic Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04611139	Nicht E2
(45)	NCT04634877	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy in Participants With Newly Diagnosed Endometrial Cancer After Surgery With Curative Intent (MK-3475-B21 / KEYNOTE-B21 / ENGOT-en11 / GOG-3053). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04634877	Nicht E2
(46)	NCT04641728	Pembrolizumab Plus Olaparib in Patients With Recurrent Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04641728	Nicht E2
(47)	NCT04652076	GYNecological Cancers Treated With NETrin mAbs in Combination With Chemotherapy and /or Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04652076	Nicht E2
(48)	NCT04712851	Pembrolizumab for the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04712851	Nicht E2
(49)	NCT04781088	Lenvatinib, Pembrolizumab, and Paclitaxel for the Treatment of Recurrent Endometrial, Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04781088	Nicht E2
(50)	NCT04865289	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for Endometrial Carcinoma (ENGOT-en9 / MK-7902-001) - China Extension Study. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04865289	Nicht E7

(51)	NCT04865887	Pembrolizumab and Lenvatinib in Advanced Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04865887	Nicht E6
(52)	NCT04919629	APL-2 and Pembrolizumab Versus APL-2, Pembrolizumab and Bevacizumab Versus Bevacizumab Alone for the Treatment of Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer and Malignant Effusion. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04919629	Nicht E2
(53)	NCT05007106	MK-7684A With or Without Other Anticancer Therapies in Participants With Selected Solid Tumors (MK-7684A-005). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05007106	Nicht E2
(54)	NCT05036681	A Phase II Study of Futibatinib and Pembrolizumab in Metastatic Microsatellite Stable Endometrial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05036681	Nicht E2
(55)	NCT05039801	IACS-6274 With or Without Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05039801	Nicht E2
EU-CTR			
(56)	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17	Nicht E1
(57)	2012-004907-10	A Multi-Center, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Patients with Adv [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10	Nicht E1
(58)	2015-002067-41	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41	Nicht E2
(60)	2016-001569-97	A phase II Investigation of Pembrolizumab (Keytruda) in combination with radiation and an immune modulatory cocktail in patients with cervical and uterine cancer.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001569-97	Nicht E2

(61)	2016-003447-11	A Phase 2, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety Using Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-145) in Patients with Recurrent, Metastatic or Persistent Cervical Carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003447-11	Nicht E2
(62)	2016-004372-22	A Phase 1-2 Study of Ti-061 Alone and in combination with other anti-cancer agents in Patients with Advanced Malignancies. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004372-22	Nicht E2
(63)	2017-000300-26	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26	Nicht E6
(64)	2017-002824-26	Phase II trial of Pembrolizumab in combination with Doxorubicin in Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer (TOPIC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002824-26	Nicht E2
(65)	2017-004168-36	A phase II study of pembrolizumab in patients with advanced gynaecological clear cell cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004168-36	Nicht E2
(67)	2017-004752-34	Study of pembrolizumab combined with ataluren in Patients with metastatic pMMR and dMMR colorectal cancer adenocarcinomas or metastatic dMMR endometrial carcinoma: the ATAPEMBRO study.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004752-34	Nicht E2
(68)	2017-004758-40	A Phase 1b/2 Open-Label Trial of Tisotumab Vedotin (HuMax®-TF-ADC) Monotherapy and in Combination with Other Agents in Subjects with Recurrent or Stage IVB Cervical Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004758-40	Nicht E7
(69)	2018-001440-53	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Placebo for the First-Line Treatment of Persistent, Recurrent, or [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001440-53	Nicht E2

(70)	2018-003009-24	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for First-line Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (LEAP- [...]). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003009-24	Nicht E7
(71)	2019-000318-12	MITO CERV 3:Phase II study on Carboplatin-Paclitaxel-Pembrolizumab in neoadjuvant treatment of locally advanced cervical cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000318-12	Nicht E2
(72)	2019-002247-23	Single arm phase II study on Pembrolizumab in preneoplastic high grade HPV-related vulvar and cervical lesions. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002247-23	Nicht E2
(73)	2019-004046-16	A Phase 1/2 First-in-Human Study of the Safety and Efficacy of IMC-F106C as a Single Agent and in Combination with Checkpoint Inhibitors in HLA-A*02:01-Positive Participants with Advanced PRAME-Pos [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004046-16	Nicht E2
(74)	2020-000138-16	A Phase 2b, Open-label, Single-arm, Multi-centre Study Assessing the Efficacy and Safety of Adavosertib as Treatment for Recurrent or Persistent Uterine Serous Carcinoma (ADAGIO). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000138-16	Nicht E2
(75)	2020-000172-38	A randomised, multicentre, open label, Phase I/II study to evaluate the safety (Phase I - safety run in), clinical and biological activity (Phase II) of a humanized monoclonal antibody targeting Ne [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000172-38	Nicht E2
(76)	2020-003424-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination With Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy for the Treatment of Newly Diagnosed High-Risk Endom [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003424-17	Nicht E2

(77)	2021-001009-56	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Basket Study of MK-7684A, a Coformation of Vibostolimab (MK-7684) with Pembrolizumab (MK-3475), With or Without Other Anticancer Therapies in Participants with Se [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001009-56	Nicht E2
ICTRP			
(76)	EUCTR2015-002067-41-DE	PhII Trial of Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002067-41-DE	Nicht E2
(77)	EUCTR2016-001569-97-BE	A phase II Investigation of Pembrolizumab (Keytruda) in combination with radiation and an immune modulatory cocktail in patients with cervical and uterine cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001569-97-BE	Nicht E2
(78)	EUCTR2017-000300-26-ES	Phase 1b/2 Trial of Drugs Lenvatinib and Pembrolizumab in Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES	Nicht E6
(79)	EUCTR2017-002824-26-ES	Phase II trial of Pembrolizumab in combination with Doxorubicin in Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer (TOPIC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002824-26-ES	Nicht E2
(80)	EUCTR2017-004168-36-GB	A clinical study testing the effectiveness of an immunotherapy cancer drug called pembrolizumab, in patients who have progressed with gynaecological cancer, called clear cell cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004168-36-GB	Nicht E2
(81)	EUCTR2017-004752-34-NL	Combining Ataluren with immunotherapy for the treatment of colorectal and endometrial cancer: the ATAPEMBRO study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004752-34-NL	Nicht E2

(82)	EUCTR2019-004046-16-GB	Phase 1/2 Study of IMC-F106C in Advanced PRAME-Positive Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004046-16-GB	Nicht E2
(83)	EUCTR2020-000172-38-FR	GYNecological cancers treated with NETrin Abs in combination with chemotherapy and/or Pembrolizumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000172-38-FR	Nicht E2
(84)	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722	Nicht E2
(85)	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393248	Nicht E2
(86)	NCT02501096	Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501096	Nicht E6
(87)	NCT02549209	Pembro/Carbo/Taxol in Endometrial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02549209	Nicht E2
(88)	NCT02630823	MK-3475 Immunotherapy in Endometrial Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02630823	Nicht E2
(89)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748	Nicht E2
(90)	NCT02728830	A Study of Pembrolizumab on the Tumoral Immunoprofile of Gynecologic Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02728830	Nicht E2

(91)	NCT02899793	Pembrolizumab in Ultramutated and Hypermutated Endometrial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02899793	Nicht E2
(92)	NCT03192059	Study of Pembrolizumab, Radiation and Immune Modulatory Cocktail in Cervical/Uterine Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03192059	Nicht E2
(93)	NCT03276013	Pembrolizumab in Combination With Doxorubicin in Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03276013	Nicht E2
(94)	NCT03310567	A Study of Pembrolizumab in Combination With Epacadostat in Women With Recurrent/Metastatic Endometrial Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310567	Nicht E2
(95)	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451	Nicht E2
(96)	NCT03514121	FPA150 in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03514121	Nicht E2
(97)	NCT03694834	Window of Opportunity Study of Pembrolizumab in Early Stage, High Grade Obesity-driven Endometrial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03694834	Nicht E2
(98)	NCT03835819	A Phase 2 Study of Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853) and Pembrolizumab in Endometrial Cancer (EC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03835819	Nicht E2
(99)	NCT03884101	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for Endometrial Carcinoma (ENGOT-en9 / MK-7902-001). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03884101	Nicht E3

(100)	NCT03914612	Testing the Addition of the Immunotherapy Drug Pembrolizumab to the Usual Chemotherapy Treatment (Paclitaxel and Carboplatin) in Stage III-IV or Recurrent Endometrial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03914612	Nicht E2
(101)	NCT03932409	Frontline Immunotherapy Combined With Radiation and Chemotherapy in High Risk Endometrial Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03932409	Nicht E2
(102)	NCT04014530	Pembrolizumab With Ataluren in Patients With Metastatic pMMR and dMMR Colorectal Carcinoma or Metastatic dMMR Endometrial Carcinoma: the ATAPEMBRO Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04014530	Nicht E2
(103)	NCT04197219	Pembrolizumab With Axitinib in Recurrent Endometrial Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04197219	Nicht E2
(104)	NCT04214067	Testing the Addition of the Immunotherapy Drug, Pembrolizumab, to the Usual Radiation Treatment for Newly Diagnosed Early Stage High Intermediate Risk Endometrial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04214067	Nicht E2
(105)	NCT04221945	Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) For The Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer (MK-3475-A18/KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04221945	Nicht E2
(106)	NCT04262089	Neo-adjuvant Pembrolizumab in dMMR/ POLE-EDM Uterine Cancer Patients: a Feasibility Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04262089	Nicht E6
(107)	NCT04611139	Pilot Trial of SP-2577 Plus Pembrolizumab in Select Gynecologic Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04611139	Nicht E2

(108)	NCT04652076	GYNecological Cancers Treated With NETrin mAbs in Combination With Chemotherapy and /or Pembrolizumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04652076	Nicht E2
(109)	NCT04781088	Lenvatinib, Pembrolizumab, and Paclitaxel for the Treatment of Recurrent Endometrial, Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04781088	Nicht E2
(110)	NCT04865289	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for Endometrial Carcinoma (ENGOT-en9 / MK-7902-001) - China Extension Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04865289	Nicht E7
(111)	NL7574	Pembrolizumab With Ataluren in Patients With Metastatic pMMR and dMMR Colorectal Cacinoma or Metastatic dMMR Endometrial Carcinoma: the ATAPEMBRO Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.10.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL7574	Nicht E2

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-120 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-120 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-120 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 775

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes bestehend aus Doxorubicin oder Paclitaxel bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom. Die primären Ziele der Studie sind die Überlegenheit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes bezüglich PFS und OS zu zeigen. H₁: Die Kombination aus Lenvatinib und Pembrolizumab ist bei pMMR-Patientinnen hinsichtlich PFS gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes überlegen. H₂: Die Kombination aus Lenvatinib und Pembrolizumab ist bei pMMR-Patientinnen hinsichtlich OS gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes überlegen. H₃: Die Kombination aus Lenvatinib und Pembrolizumab ist bei pMMR-Patientinnen hinsichtlich ORR gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes überlegen. H₄: Die Kombination aus Lenvatinib und Pembrolizumab ist bei Patientinnen hinsichtlich PFS gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes überlegen. H₅: Die Kombination aus Lenvatinib und Pembrolizumab ist bei Patientinnen hinsichtlich OS gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes überlegen. H₆: Die Kombination aus Lenvatinib und Pembrolizumab ist bei Patientinnen hinsichtlich ORR gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes überlegen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, offene Phase-III Studie Geeignete Patientinnen wurden mit Zuteilungsverhältnis 1:1 in folgende Behandlungsgruppen randomisiert: • Arm A: Lenvatinib 20 mg QD in Kombination mit Pembrolizumab 200 mg Q3W • Arm B: Therapie nach Maßgabe des Arztes bestehend aus entweder Doxorubicin 60 mg/m² Q3W oder Paclitaxel 80 mg/m² einmal wöchentlich für 3 Wochen, danach 1 Woche Unterbrechung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 01 am 21. März 2018 (Länderspezifisch für Deutschland) Berücksichtigung der länderspezifischen Anforderungen an HIV/HBV/HCV-Tests und Schwangerschaftstests beim Screening Amendment 02 am 06. Juni 2018 (Länderspezifisch für Großbritannien) Berücksichtigung der länderspezifischen Anforderungen an HIV/HBV/HCV-Tests beim Screening und bei der Verhütung. Amendment 03 am 31. August 2018 Amendment, um Klarheit über die Anzahl der vorherigen Behandlungslinien zu schaffen, die für die Studie in Frage kommen. Amendment 04 am 01. Oktober 2018 (Länderspezifisch für Deutschland) Änderung, um den länderspezifischen Anforderungen an HIV/HBV/HCV-Tests und Schwangerschaftstests Rechnung zu tragen und die in Amendment 03 vorgenommenen Änderungen zu übernehmen, um Klarheit in Bezug auf die Anzahl der vorherigen Behandlungslinien zu schaffen, die für die Teilnahme an der Studie erforderlich sind. Amendment 05 am 02. Oktober 2018 (Länderspezifisch für Großbritannien) Änderung, um den länderspezifischen Anforderungen an HIV/HBV/HCV-Tests zu berücksichtigen und die in Amendment 03 vorgenommenen Änderungen zu übernehmen, um Klarheit in Bezug auf die Anzahl der vorherigen Behandlungslinien zu schaffen, die für die Teilnahme an der Studie erforderlich sind. Amendment 06 am 18. Februar 2020 Überarbeitung des statistischen Analyseplans, um eine Interim-Wirksamkeitsanalyse zur Bewertung der Überlegenheit von PFS und OS hinzuzufügen. Amendment 07 am 12. Juni 2020 Überarbeitung des statistischen Analyseplans, um den Zeitplan für die Interim-Wirksamkeitsanalyse zu ändern in Absprache mit den Gesundheitsbehörden. Amendment 08 am 15. Juni 2021

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Um einen Behandlungswechsel von TPC zu Levatinib + Pembrolizumab zum Zeitpunkt einer Progression zu ermöglichen und die Interimsanalyse 2 zu entfernen, da die Zielvorgaben für diese Analyse (einschließlich der finalen PFS-Analyse) bereits eingetreten sind.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Histologisch bestätigtes Endometriumkarzinom • Dokumentierter Nachweis von fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Endometriumkarzinom • Röntgenologischer Nachweis einer Krankheitsprogression nach einer vorherigen systemischen, platinbasierten Chemotherapie-Behandlung (es gibt keine Einschränkung bezüglich einer vorherigen Hormontherapie) • Bereitstellung einer frischen oder archivierten Tumorprobe zur Bestimmung des MMR-Status • Hatte mindestens eine messbare Zielläsion gemäß RECIST 1.1, einschließlich einer nicht-nodalen Zielläsion ≥ 1 cm im längsten Durchmesser und LN-Läsion mit $\geq 1,5$ cm in der Achse • ECOG-Status von 0 oder 1 <u>Ausschlusskriterien:</u> • Karzinosarkom (bösartiger gemischter Müllerscher Tumor), endometriales Leiomyosarkom und endometriale Stromasarkome • ZNS-Metastasen, es sei denn, die Patientin hat eine lokale Therapie abgeschlossen und hat die Verwendung von Kortikosteroiden für diese Indikation für mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung in dieser Studie beendet • Eine gastrointestinale Malabsorption, eine gastrointestinale Anastomose oder eine andere Erkrankung, die die Absorption von Lenvatinib beeinträchtigen könnte • Eine bestehende gastrointestinale oder nicht gastrointestinale Fistel Grad ≥ 3 • Eine signifikante kardiovaskuläre Beeinträchtigung innerhalb von 12 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation • Patientin hatte eine Diagnose von Immunschwäche oder eine chronische systemische Steroidtherapie erhalten (äquivalent einer Dosierung von mehr als

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		10 mg Prednison pro Tag) oder eine andere Form der Immunsuppressive Therapie innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments • Eine aktive Autoimmunerkrankung (mit Ausnahme von Psoriasis), die eine systemische Behandlung in den letzten 2 Jahren erforderte. Eine Substitutionstherapie wird nicht als eine Form der systemischen Behandlung betrachtet • Mehr als eine vorherige systemische Chemotherapie (außer adjuvant oder neoadjuvant) für Endometriumkarzinom erhalten. Patientinnen können insgesamt bis zu zwei platinbasierte Chemotherapien erhalten haben, solange eine davon in der neoadjuvanten oder adjuvanten Behandlung verabreicht wurde • Vorherige Behandlung, die auf die VEGF-gesteuerte Angiogenese abzielt, einem Anti-PD-1, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Mittel • Urinprotein ≥ 1 g/24 h • Verlängerung des QTc-Intervalls auf >480 ms • Die LVEF lag unterhalb des institutionellen (oder lokalen Labor-) Normalbereichs, bestimmt durch MUGA oder ECHO
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 167 Zentren in 21 Ländern durchgeführt: Argentinien, Australien, Brasilien, Kanada, Kolumbien, Frankreich, Deutschland, Irland, Israel, Italien, Japan, Korea, Mexiko, Neuseeland, Polen, Russland, Spanien, Taiwan, Türkei, Großbritannien und USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Arm A:</u> Lenvatinib 20 mg QD in Kombination mit Pembrolizumab 200 mg Q3W <u>Arm B:</u> Therapie nach Maßgabe des Arztes bestehend aus entweder Doxorubicin 60 mg/m² Q3W oder Paclitaxel 80 mg/m² einmal wöchentlich für 3 Wochen, danach 1 Woche Unterbrechung
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Zielkriterien/Endpunkte • PFS, definiert als die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression bestimmt durch BICR gemäß RECIST 1.1 oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. • OS, definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache Sekundäre Zielkriterien/Endpunkte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• ORR, definiert als der Anteil an Patientinnen, die mindestens ein partielles Ansprechen (CR + PR) bestimmt durch BICR gemäß RECIST 1.1 erreichen • Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 • Sicherheit • Pharmakokinetik von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab • Clearance und AUC von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde basierend auf den primären Endpunkten PFS und OS geschätzt. Insgesamt sollten ca. 780 Patientinnen (einschließlich 660 Patientinnen mit pMMR und 120 Patientinnen mit dMMR) im Verhältnis 1:1 randomisiert werden. Die Studie ist so ausgelegt, dass sie eine Power von 90% hat, um einen statistisch signifikanten Unterschied für OS bei einseitigem $\alpha=0,0245$ festzustellen. Als Ergebnis wird die Studie auch mindestens eine Power von 99% haben, um einen statistisch signifikanten Unterschied für PFS bei einseitigem $\alpha=0,0005$ festzustellen. Unter der Annahme einer Rekrutierungsperiode von 19 Monaten und einer Follow-up-Phase von 24 Monaten werden insgesamt 660 Patientinnen benötigt, um 526 Todesfälle bis zum Zeitpunkt von 43 Monaten nach Randomisierung der ersten Patientin, festzustellen. Für OS werden insgesamt 526 Todesfälle benötigt um einen statistisch signifikanten Unterschied bei einem $\alpha=0,0245$ mit einer Power von 90% festzustellen unter folgenden Annahmen: 1) Die HR beträgt 0,75 (medianes OS 16,4 Monate in Arm A und 12,3 Monate in Arm B), 2) die erste Interim-Analyse wird durchgeführt wenn in etwa 368 Todesfälle beobachtet wurden, 3) die zweite Interim-Analyse wird durchgeführt wenn in etwa 463 Todesfälle beobachtet wurden, 4) die Lan-DeMets-Spending Funktion mit Entscheidungsgrenzen nach O'Brien-Fleming wird verwendet. Die finale PFS-Analyse ist geplant während der ersten Interim-Analyse für OS. Insgesamt werden 564 PFS-Ereignisse, die beobachtet werden müssen, um einen statistisch signifikanten Unterschied auf α-Niveau von 0,0005 mit einer Power >99% unter der Annahme, dass die Hazard Ratio 0,55 beträgt (medianes PFS 7,3 Monate in Arm A und 4,0 Monate in Arm B).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Neben der finalen Analyse sind zwei Interim-Analysen geplant. Die Interim-Analysen werden von einem unabhängigen entblindeten Statistiker und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Programmierer durchgeführt. Die Ergebnisse der Analysen werden durch ein externes DMC geprüft. Eine Analyse hinsichtlich des PFS wird ausschließlich für das erste Interim durchgeführt. Dies wird auch die finale Analyse für den PFS sein. OS-Analysen werden für die beiden Interim und für die finale Analyse durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen/Randomisierung erfolgt zentral über eine interaktive Response Technologie (IRT).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach den folgenden Faktoren stratifiziert: • MMR-Status (pMMR vs. dMMR) • ECOG Status (0 vs. 1). • Geografische Region (Region 1 [Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland und Israel] vs. Region 2 [Rest der Welt]), • Vorgeschichte einer Beckenbestrahlung (ja vs. nein) Die Patientinnen werden zunächst nach ihrem MMR-Status stratifiziert. Danach erfolgt, ausschließlich innerhalb des pMMR-Stratums, eine weitere Stratifizierung nach ECOG-Status, geographische Region und der Vorgeschichte einer Beckenbestrahlung.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen/Randomisierung erfolgt zentral über IRT im Zuteilungsverhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Sponsor generiert die randomisierte Zuteilungssequenz für die Zuordnung der Behandlung. Die Randomisierung wird in IRT implementiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Offenes Studiendesign: Es gibt keine Verblindung. a + b) Probanden und Prüfarzte wissen, welche Therapie verabreicht wird. c) Die unabhängige, zentrale Bewertung der Daten der Bildgebung erfolgt ohne Kenntnis der Zuordnung zur Behandlungsgruppe. Das unabhängige, zentrale Review-Komitee ist verblindet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Intention-To-Treat (ITT)</u> Die ITT-Population wird definiert als alle randomisierten Patientinnen. Auswertungen auf Basis der ITT-Population erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patientinnen der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden. <u>All-Participants-as-Treated (APaT)</u> Die APaT-Population wird definiert als alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten. Patientinnen wurden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie tatsächlich bekommen hatten. Die APaT-Population wird für die Analyse der Sicherheitsdaten herangezogen. <u>Full-Analysis-Set (FAS)</u> Die FAS-Population ist definiert als alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und für welche mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorliegt. Auswertungen auf Basis der FAS-Population erfolgen nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patientinnen der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden. Die FAS-Population wurde für die Analysen sämtlicher patientenberichteter Endpunkte herangezogen. <u>Statistische Analysen</u> Die nicht-parametrische Kaplan-Meier-Methode wird verwendet um die Kurven der Behandlungsarme für OS und PFS zu schätzen. Der Behandlungsunterschied wird berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test. Die Größe des Behandlungsunterschiedes zwischen den Armen wird mittels stratifiziertem Cox proportional Hazard Modell mit Efrons Methode für Bindungen berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung werden für den stratifizierten Log-Rank-Test und das stratifizierte Cox-Modell herangezogen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalyse wurde für die folgenden Variablen durchgeführt: • Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) • Abstammung (Weiß vs. Asiatisch vs. Andere) • Geografische Region (Rest der Welt vs. Asien)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Geografische Region (Region 1 [Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland und Israel] vs. Region 2 [Rest der Welt]) - MMR-Status (pMMR vs. dMMR)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Arm A:</u> a) 411 b) 406 c) 411 <u>Arm B:</u> a) 416 b) 388 c) 416
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Visite der ersten Patientin: 11. Juni 2018; Studie laufend.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch, dies ist eine Interim-Analyse.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

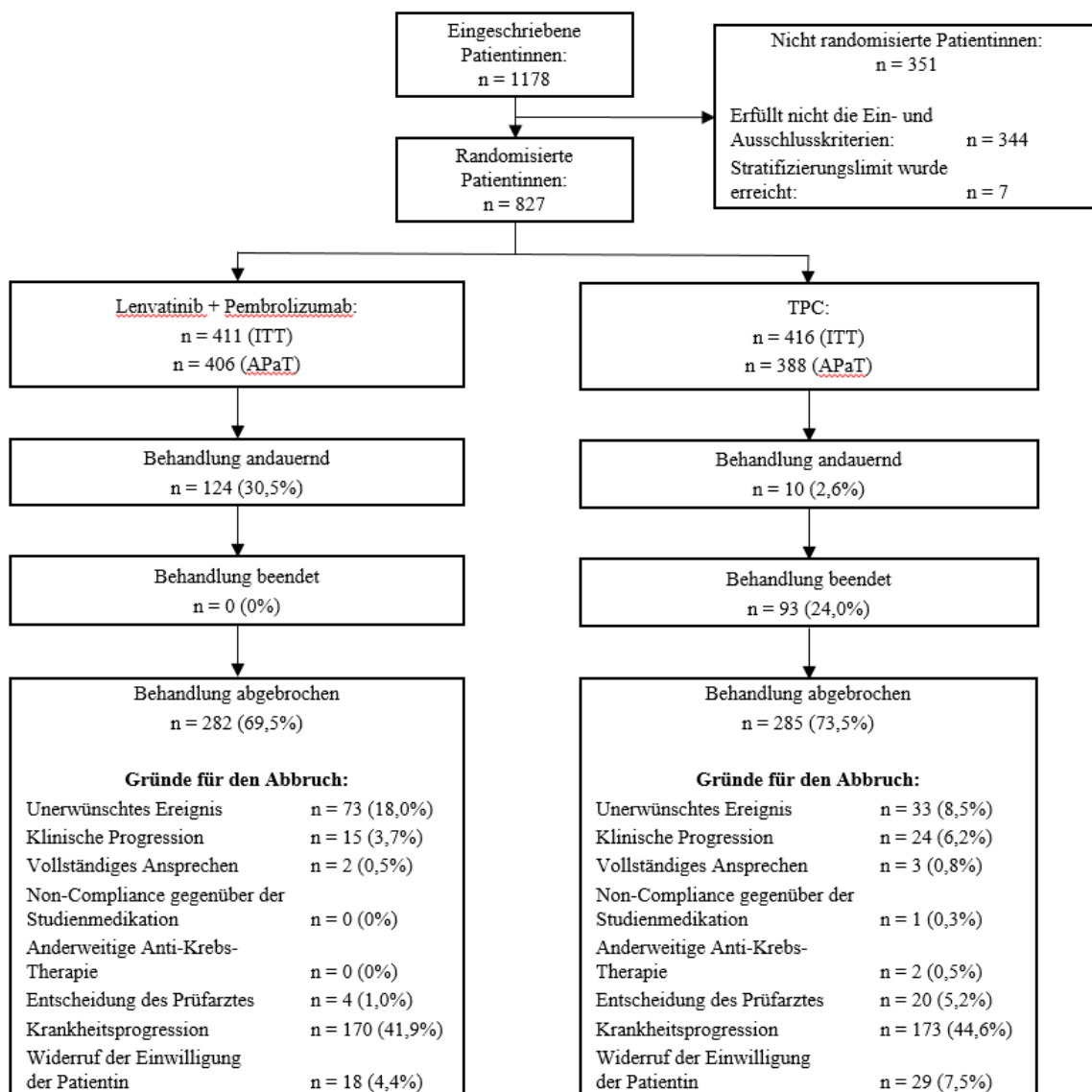


Abbildung 156: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 775

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-121 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 775

Studie: KEYNOTE 775

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht KEYNOTE 775 (P775V01MK3475): A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with Advanced Endometrial Cancer	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Phase III-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 775 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser offenen Studie waren Patientinnen und behandelnde Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 775 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 775 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patientinnen einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen haben oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit als **niedrig** anzusehen.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) wurden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patientinnen einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen haben oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 775 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) als niedrig bewertet.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgte durch die unverblindeten Patientinnen. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Trotz Verwendung geeigneter Analysemethoden besteht Potenzial für eine informative Zensurierung, sodass insgesamt das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand als hoch eingestuft wird.

Endpunkt: Ergänzende Morbiditätsendpunkte**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 775 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Die ergänzenden Morbiditätsendpunkte wurden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patientinnen einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen haben oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für die ergänzenden Morbiditätsendpunkte ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch die unverblindete Patientin. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Trotz Verwendung geeigneter Analysemethoden besteht Potenzial für eine informative Zensierung, sodass insgesamt das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand als hoch eingestuft wird.

Endpunkt: Nebenwirkungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 775 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Die Endpunkte zu Nebenwirkungen wurden innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Nebenwirkung ist somit als niedrig anzusehen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse

Siehe separates Dokument.