

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4 A

Neoadjuvante und adjuvante Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	22
4.2 Methodik.....	33
4.2.1 Fragestellung.....	33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	35
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	37
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	37
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	38
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	40
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	41
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	43
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	43
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	44
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	45
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	45
4.2.5.2.1 Verwendete statistische Methoden.....	58
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	61
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	63
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	63
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	68
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.....	75
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	76
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	78
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	80
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	94
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	95
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	95

4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT	99
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT	103
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	136
4.3.1.3.1.4	Nebenwirkungen – RCT	154
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	233
4.3.1.3.2.1	Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen	236
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$).....	251
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	281
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	282
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	282
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	282
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	283
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	283
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	283
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	286
4.3.2.1.4	Nicht zutreffend. Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	286
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	286
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	286
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	287
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	287
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	288
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	288
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	289
4.3.2.3.4	Nicht zutreffend. Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	289
4.3.2.3.5	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	289
4.3.2.3.6	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	289
4.3.2.3.7	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	290
4.3.2.3.7.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	290
4.3.2.3.7.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	292
4.3.2.3.8	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	292
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	292
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	292
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	293
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	298
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	298
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	298
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	298

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	298
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	299
4.6 Referenzliste.....	300
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	307
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	310
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	312
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	313
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	361
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	371
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse	389

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.....	23
Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 522	25
Tabelle 4-3 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	36
Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten.....	45
Tabelle 4-5: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)	60
Tabelle 4-6: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.1	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.....	75
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-14 Übersicht zu den erfolgten Datenschnitten für KEYNOTE 522	88
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 1)	90
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 2)	92
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben	99

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Kaplan-Meier Raten zu ausgewählten Zeitpunkten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts Ereignisfreies Überleben	103
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-27: Art des ersten Ereignisses für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ergänzende Darstellung.....	105
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Fernrezidiv freies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Fernmetastasen oder Fernrezidiv freies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Pathologische Komplettremission (pCR).....	109
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Pathologische Komplettremission (pCR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Pathologische Komplettremission (ypT0 ypN0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ergänzende Darstellung	111
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Resttumorlast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ergänzende Darstellung	111
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Brusterhaltende Operation (BCS).....	112
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Brusterhaltende Operation (BCS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Brusterhaltende Operationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-38: Operationalisierung der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand.....	115
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik in der neoadjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik in der adjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	136
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der neoadjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der adjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ..	154
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI).....	162
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT).....	167
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	168
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	208
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	216
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	229
Tabelle 4-58 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	234
Tabelle 4-59: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen.....	236
Tabelle 4-60: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben.....	239
Tabelle 4-61: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Pathologische Komplettremission und den Endpunkt Ereignisfreies Überleben	240
Tabelle 4-62: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Brusterhaltende Operationen	241

Tabelle 4-63: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand in der neoadjuvanten Phase (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D)	241
Tabelle 4-64: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand in der adjuvanten Phase (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D)	242
Tabelle 4-65: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der neoadjuvanten Phase (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)	244
Tabelle 4-66: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der adjuvanten Phase (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)	245
Tabelle 4-67: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten.....	246
Tabelle 4-68: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	247
Tabelle 4-69: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	249
Tabelle 4-70: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT).....	250
Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	252
Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Brusterhaltende Operationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	253
Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Dyspnoe in der neoadjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	254
Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schlaflosigkeit in der neoadjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	256
Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Appetitverlust in der neoadjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	257
Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Symptome im Armbereich in der neoadjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	259
Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die VAS des EQ-5D in der neoadjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	260
Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Erschöpfung in der adjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	261

Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen in der adjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	263
Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Dyspnoe in der adjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	264
Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Verstopfung in der adjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	266
Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Symptome im Brustbereich in der adjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	267
Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Körperbild in der neoadjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	269
Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Körperliche Funktion in der adjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	271
Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Kognitive Funktion in der adjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	272
Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	274
Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	275
Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	276
Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	278
Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	279
Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	283
Tabelle 4-92: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	284
Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	284

Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	285
Tabelle 4-95: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	285
Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	288
Tabelle 4-97: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	288
Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	290
Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	290
Tabelle 4-100: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	291
Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	291
Tabelle 4-102: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	298
Tabelle 4-103 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 522	362
Tabelle 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 522	372

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen (Eigene Darstellung).....	65
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben.....	102
Abbildung 4: Ereigniszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben	106
Abbildung 5: Ereigniszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Fernrezidiv freies Überleben	107
Abbildung 6: Ereigniszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Fernmetastasen oder Fernrezidiv freies Überleben.....	108
Abbildung 7: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Abbildung 8: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Abbildung 9: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Abbildung 10: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Abbildung 11: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der für die Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Abbildung 12: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Abbildung 13: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Abbildung 14: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Abbildung 15: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132

Abbildung 16: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Symptome im Brustbereich zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Abbildung 17: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Symptome im Armbereich zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Abbildung 18: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Belastung durch Haarausfall zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Abbildung 19: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der VAS des EQ-5D zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Abbildung 20: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Abbildung 21: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Abbildung 22: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Abbildung 23: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Abbildung 24: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Abbildung 25: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Abbildung 26: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperbild zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Abbildung 27: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexuelle Aktivität zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Abbildung 28: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexueller Genuss zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Abbildung 29: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Zukunftsperspektive zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153

Abbildung 30: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt	158
Abbildung 31: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	159
Abbildung 32: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	160
Abbildung 33: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	161
Abbildung 34: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI	165
Abbildung 35: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5).....	166
Abbildung 36: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	180
Abbildung 37: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Nebenniereninsuffizienz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	181
Abbildung 38: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperthyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT). 182	
Abbildung 39: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypophysitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)...	183
Abbildung 40: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)..	184
Abbildung 41: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Diarrhoe für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	185
Abbildung 42: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Gastroesophagealer Reflux für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	186
Abbildung 43: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Schüttelfrost für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)....	187
Abbildung 44: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Fieber für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	188
Abbildung 45: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Überempfindlichkeit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	189
Abbildung 46: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Nasopharyngitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	190
Abbildung 47: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Rhinitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	191

Abbildung 48: 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).....	192
Abbildung 49: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	193
Abbildung 50: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Gewicht erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	194
Abbildung 51: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Appetit vermindert für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	195
Abbildung 52: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dehydratation für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) .	196
Abbildung 53: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypokaliaemie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	197
Abbildung 54: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Muskelschwäche für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	198
Abbildung 55: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Nackenschmerzen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	199
Abbildung 56: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Nasenverstopfung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	200
Abbildung 57: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	201
Abbildung 58: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dermatitis akneiform für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	202
Abbildung 59: Zeit bis zum ersten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dermatitis allergische für den Endpunkt Eintreten Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	203
Abbildung 60: Zeit bis zum ersten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Nageltoxizität für den Endpunkt Eintreten Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	204
Abbildung 61: Zeit bis zum ersten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Juckreiz für den Endpunkt Eintreten Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ..	205
Abbildung 62: Zeit bis zum ersten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag für den Endpunkt Eintreten Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	206

Abbildung 63: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypotonie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	207
Abbildung 64: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	210
Abbildung 65: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	211
Abbildung 66: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	212
Abbildung 67: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Fieber für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	213
Abbildung 68: 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)	214
Abbildung 69: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	215
Abbildung 70: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	219
Abbildung 71: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	220
Abbildung 72: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	221
Abbildung 73: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Erschöpfung für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	222
Abbildung 74: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den SOC Leber- und Gallenerkrankungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	223
Abbildung 75: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die PT Alaninaminotransferase erhöht für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	224
Abbildung 76: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Aspartataminotransferase erhöht für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	225

Abbildung 77: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrig für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	226
Abbildung 78: 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 (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT).....	227
Abbildung 79: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag makulo-papuloes für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	228
Abbildung 80: Flow-Chart der Studie KEYNOTE 522	370

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
Anti-PD1	Anti-Programmed Cell Death 1 Protein
APaT	All-Participants-as-Treated
APOBEC3	APOBEC3-Proteine
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated
AUC	Area Under the Curve
BCS	Breast Conserving Surgery (Brusterhaltende Operation)
BM	Brain Metastases (Hirnmetastasen)
CDK	Cyclin-dependent Kinase (Cyclin-abhängige Kinasen)
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
cLDA	Constrained Longitudinal Data Analysis
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus Disease 2019 (Coronavirus-Krankheit-19)
CPS	Combined Positive Score
CRCd	Cancer Related Cognitive Decline
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ctDNA	Circulating Tumor DNA (zirkulierende Tumor-DNA)
DCIS	Ductal Carcinoma in Situ
dFDR	Double False Discovery Rate
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DPDRFS	Distant Progression or Distant Recurrence-Free Survival (Fernmetastasen oder Fernrezidiv freies Überleben)
DRFS	Distant Recurrence-Free Survival (Fernrezidiv freies Überleben)

Abkürzung	Bedeutung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
(e)EORTC QLQ-BR23	(Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23
(e)EORTC QLQ-C30	(Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer-30
EFS	Event Free Survival (Ereignisfreies Überleben)
EMA	European Medical Agency (Europäische Zulassungsbehörde)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC QLQ-BR23	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulatory Authorities
FAS	Full-Analysis-Set
FDG-PET	Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomografie
FDR	False Discovery Rate
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HLA	Humane Leukozytenantigene
HPV	Humane Papillomviren
HR	Hazard Ratio
IA	Interimanalyse
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IHC	Immunhistochemie

Abkürzung	Bedeutung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
i.v.	Intravenös
IVRS	Interaktives Voice Response System (Sprachdialogsystem)
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
MBC	Metastatic Breast Cancer (metastasierender Brustkrebs)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTNBC	Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (Metastasierender triple-negativer Brustkrebs)
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl der Patienten
n	Patienten mit Ereignis
n. a.	Not applicable (Nicht verfügbar/zutreffend)
n. c.	Not calculated (Nicht berechnet)
NCT	National Clinical Trial
n. d.	Subgruppenanalyse nicht durchgeführt
n. p.	Not performed (Nicht durchgeführt)
n. s.	nicht signifikant (Adjustierter p-Wert ≥ 0.05)
NSCLC	Non-Small-Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OP	Operation
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)

Abkürzung	Bedeutung
pCR	Pathological Complete Response (Pathologische Komplettremission)
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1/PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 1/Programmed Cell Death Ligand 2
PK	Pharmakokinetik
P-RAD	Radiation Therapy in Breast Cancer
PRO	Patient-Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte)
PS	Performance Status (Leistungsstatus)
PT	Preferred Terms
Q3W	Alle 3 Wochen
QoL	Quality of Life
RCB	Residual Cancer Burden (Resttumorlast)
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SMWD	Standardisierte MWD
SOC	System Organ Class nach MedDRA (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TNBC	Triple Negative Breast Cancer (Triple-negativer Brustkrebs)
TN-IBC	Triple Negative Inflammatory Breast Cancer (Triple-negativer entzündlicher Brustkrebs)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-To-Event

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
ULN	Upper Limit of Normal
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, operationalisiert als Paclitaxel plus Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin plus Cyclophosphamid, als neoadjuvante Therapie vor der Operation sowie Beobachtendes Abwarten, operationalisiert als Placebo, in der adjuvanten Therapie als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der vom G-BA definierten zVT erfolgt auf Basis einer randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zVT erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV). Obwohl das Label sowohl Patientinnen als auch Patienten einschließt, wird im Folgenden aus Gründen der Lesbarkeit ausschließlich der Begriff „Patienten“ verwendet.

Datenquellen

Neben der Suche in internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche innerhalb externer Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken Medical Literature Analyses and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Suchportal durchgeführt. Des Weiteren wurden die Internetseite des G-BA, das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde (European Medical Agency, EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht. Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Zulassungsstudie KEYNOTE 522 identifiziert werden. Diese dient als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko (neoadjuvante Therapie gefolgt von adjuvanter Therapie nach Operation)	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Neoadjuvanz: Pembrolizumab 200 mg alle 21 Tage oder 400 mg alle 42 Tage als 30-minütige Infusion in Kombination mit Chemotherapie Adjuvanz: Pembrolizumab-Monotherapie 200 mg alle 21 Tage oder 400 mg alle 42 Tage als 30-minütige Infusion	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes ^a	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Krankheitssymptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^b
<p>a: Chemotherapie entsprechend der aktuellen Zulassung für die genannte Patientenpopulation und Dosierung nach Fachinformation sowie aktuellen Leitlinien und Empfehlungen zur Behandlung des frühen Mammakarzinoms (siehe „Operationalisierung der zVT“ im Abschnitt 3.1.2 im Modul 3)</p> <p>b: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichten und/oder Studienprotokollen. Eine ausführliche Darstellung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene

und Endpunktebene ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studie wird mithilfe des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Item 2b bis Item 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt.

Zur Charakterisierung der Studienpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Merkmale betrachtet. Für Time-To-Event (TTE)-Analysen der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen wird die Kaplan-Meier-Methode angewandt. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das Hazard Ratio (HR) mit dem entsprechenden 95 %-Konfidenzintervall (KI) unter Angabe des gewählten statistischen Modells und der eingeschlossenen Einflussgrößen angegeben. Für Morbiditätsepisoden, die zu festen Zeitpunkten ausgewertet wurden, wird das Relative Risiko (RR) mit dem entsprechenden 95 %-KI unter Angabe des gewählten statistischen Modells und der eingeschlossenen Einflussgrößen angegeben. Für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden Mittelwertdifferenzen mit dem entsprechenden 95 %-KI unter Angabe des gewählten statistischen Modells und der eingeschlossenen Einflussgrößen angegeben. Geeignete ergänzende Analysen auf Endpunktebene werden neben den primären Analysen berichtet.

Zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen dargestellt. Für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Subgruppen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Region dargestellt. Zudem werden alle a priori definierten Subgruppenmerkmale für die primären Endpunkte Ereignisfreies Überleben und Pathologische Komplettremission 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.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 522 zur Verfügung. Bei der Studie KEYNOTE 522 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie.

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

- Interventionsarm:
 - Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel + Carboplatin über 4 Zyklen, gefolgt von [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid über 4 Zyklen)
 - Operation
 - Adjuvante Phase: Pembrolizumab über 9 Zyklen

- Kontrollarm:
 - Neoadjuvante Phase: Placebo in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel + Carboplatin über 4 Zyklen, gefolgt von [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid über 4 Zyklen)
 - Operation
 - Adjuvante Phase: Placebo über 9 Zyklen

Für die bessere Lesbarkeit werden im Folgenden die Bezeichnungen Interventionsarm und Kontrollarm verwendet.

Die Studie KEYNOTE 522 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der letztverfügbare Datenschnitt vom 23. März 2021 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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 522

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^{b/} Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie ^{c/} Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie ^{b/} Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^{c/} Placebo	
Mortalität								
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{d,e} [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{d,e} [95 %-KI]	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Gesamtüberleben	784 ^f	80 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	390 ^f	55 (14,1)	Nicht erreicht [-; -]	HR ^g : 0,72 [0,51; 1,02]	0,065 ^h
Morbidität								
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{d,e} [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{d,e} [95 %-KI]	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Ereignisfreies Überleben	784 ^f	123 (15,7)	Nicht erreicht [-; -]	390 ^f	93 (23,8)	Nicht erreicht [-; -]	HR ^g : 0,63 [0,48; 0,82]	< 0,001 ^h
Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) ⁱ	784 ^f	494 (63,0)	n.a.	390 ^f	217 (55,6)	n.a.	RR ^j : 1,13 [1,02; 1,26]	0,016 ^h
Brusterhaltende Operationen	784 ^f	354 (45,2)	n.a.	390 ^f	178 (45,6)	n.a.	RR ^j : 0,99 [0,87; 1,13]	0,889 ^h

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

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^{b/} Pembrolizumab		Placebo + Chemotherapie ^{c/} Placebo		Pembrolizumab + Chemotherapie ^{b/} Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^{c/} Placebo			
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Neoadjuvante Phase								
	N ^k	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu Woche 21	N ^k	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu Woche 21	MWD [95 %-KI] ^l SMWD [95%-KI] ^m	p-Wert
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	701	19,04 (19,96)	39,78 (23,48)	366	19,22 (19,52)	36,68 (24,77)	3,87 [0,85; 6,90] 0,17 [0,04; 0,31]	0,012
Übelkeit und Erbrechen	701	2,78 (9,83)	14,34 (19,17)	366	3,10 (10,15)	13,05 (17,57)	1,15 [-1,37; 3,67]	0,372
Schmerzen	701	16,10 (20,09)	20,43 (23,12)	366	16,17 (18,40)	19,15 (22,13)	1,82 [-1,16; 4,80]	0,230
Dyspnoe	701	5,85 (14,77)	20,00 (25,44)	366	6,01 (16,00)	21,04 (24,76)	-0,34 [-3,59; 2,92]	0,839
Schlaflosigkeit	701	24,25 (26,99)	29,27 (27,56)	366	25,23 (27,22)	27,08 (27,33)	2,43 [-0,99; 5,86]	0,164
Appetitverlust	701	8,27 (17,22)	24,01 (27,24)	366	8,83 (18,24)	18,88 (24,17)	5,44 [1,90; 8,99] 0,21 [0,07; 0,35]	0,003
Verstopfung	701	7,04 (17,12)	21,30 (26,90)	366	9,65 (18,90)	19,20 (27,36)	3,32 [-0,22; 6,85]	0,066
Diarrhö	701	5,33 (13,46)	9,16 (18,57)	366	4,92 (13,06)	6,80 (16,13)	2,63 [0,23; 5,03] 0,15 [0,01; 0,29]	0,032
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen								
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	695	8,11 (10,73)	32,17 (18,70)	361	7,95 (10,74)	30,40 (19,59)	1,60 [-0,83; 4,04]	0,196
Symptome im Brustbereich	695	18,67 (20,36)	8,82 (12,92)	361	18,47 (19,32)	8,50 (14,03)	-0,13 [-1,92; 1,65]	0,884
Symptome im Armbereich	695	10,52 (16,40)	10,57 (16,47)	361	10,03 (15,09)	11,58 (16,69)	-1,26 [-3,43; 0,92]	0,257
Belastung durch Haarausfall ^p	695	2,21 (10,95)	22,37 (32,86)	361	2,49 (12,54)	24,00 (33,22)	-1,96 [-6,38; 2,46]	0,384
EQ-5D								
VAS	707	81,10 (18,07)	72,76 (18,14)	369	82,60 (16,98)	74,99 (16,37)	-1,61 [-3,87; 0,64]	0,160
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Adjuvante Phase								
	N ^k	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu Woche 24	N ^k	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu Woche 24	MWD [95 %-KI] ^l SMWD [95%-KI] ^m	p-Wert
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	489	27,61 (20,20)	25,95 (22,00)	283	28,98 (22,45)	26,73 (22,40)	0,30 [-2,46; 3,05]	0,833
Übelkeit und Erbrechen	489	3,89 (9,99)	4,13 (10,65)	283	3,36 (9,80)	2,95 (8,74)	0,98 [-0,50; 2,46]	0,192
Schmerzen	489	20,86 (20,19)	18,73 (20,32)	283	24,85 (24,53)	20,15 (22,18)	0,41 [-2,43; 3,24]	0,778
Dyspnoe	489	11,45 (18,74)	11,56 (19,30)	283	13,07 (20,96)	12,72 (20,82)	-0,08 [-2,72; 2,57]	0,955
Schlaflosigkeit	489	28,15 (26,49)	25,45 (26,41)	283	29,56 (29,20)	25,44 (28,48)	1,06 [-2,62; 4,74]	0,571
Appetitverlust	489	10,09 (19,28)	7,66 (16,95)	283	8,95 (18,15)	5,49 (14,08)	1,95 [-0,34; 4,24]	0,096
Verstopfung	489	11,52 (21,16)	12,69 (21,75)	283	11,90 (21,28)	11,38 (21,16)	1,72 [-1,23; 4,67]	0,252
Diarrhö	489	5,39 (14,80)	6,08 (15,04)	283	4,36 (12,58)	4,55 (12,94)	1,48 [-0,69; 3,64]	0,182
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen								
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	487	16,37 (13,88)	15,71 (13,90)	282	15,99 (14,86)	14,36 (14,53)	0,94 [-0,77; 2,65]	0,280
Symptome im Brustbereich	487	22,23 (18,71)	16,84 (17,19)	282	23,02 (20,24)	16,70 (18,13)	0,29 [-2,05; 2,63]	0,808
Symptome im Armbereich	487	19,92 (19,55)	20,09 (20,86)	282	21,55 (20,47)	18,71 (19,21)	1,59 [-1,05; 4,24]	0,237
Belastung durch Haarausfall ^p	487	4,52 (18,58)	2,87 (13,72)	282	7,09 (22,95)	3,37 (15,97)	-0,09 [-2,20; 2,01]	0,929
EQ-5D								
VAS	495	78,43 (14,58)	80,58 (14,86)	285	78,79 (14,54)	81,20 (13,34)	-0,59 [-2,40; 1,23]	0,526

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

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^{b/} Pembrolizumab		Placebo + Chemotherapie ^{c/} Placebo		Pembrolizumab + Chemotherapie ^{b/} Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^{c/} Placebo			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Neoadjuvante Phase</i>								
	N ^k	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu Woche 21	N ^k	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu Woche 21	MWD [95 %-KI] ^l SMWD [95%-KI] ^m	p-Wert
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	701	77,08 (18,49)	66,79 (19,39)	366	78,96 (17,12)	68,26 (17,82)	-1,04 [-3,46; 1,38]	0,398
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Körperliche Funktion	701	91,89 (12,80)	77,01 (18,99)	366	91,51 (13,13)	79,18 (17,13)	-2,85 [-5,11; -0,60]	0,013
Rollenfunktion	701	90,92 (18,36)	71,36 (26,74)	366	89,12 (19,83)	75,30 (24,86)	-0,17 [-0,30; -0,04]	0,002
Emotionale Funktion	701	76,14 (19,49)	74,61 (20,78)	366	75,20 (20,69)	74,95 (21,63)	-5,29 [-8,65; -1,92]	0,580
Kognitive Funktion	701	88,28 (17,73)	78,37 (21,70)	366	88,57 (18,02)	78,10 (23,73)	-0,21 [-0,35; -0,08]	0,967
Soziale Funktion	701	87,42 (20,00)	71,36 (25,97)	366	87,02 (20,66)	75,30 (24,16)	-0,69 [-3,13; 1,75]	0,009
							-0,06 [-2,79; 2,68]	
							-4,26 [-7,43; -1,08]	
							-0,18 [-0,32; -0,05]	
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen								
Körperbild	695	90,84 (16,12)	68,51 (27,24)	361	90,88 (16,23)	68,84 (28,60)	0,44 [-3,04; 3,92]	0,804
Sexuelle Aktivität	678	21,80 (24,13)	13,88 (19,89)	352	21,83 (25,24)	12,20 (18,90)	1,02 [-1,29; 3,32]	0,387
Sexueller Genuss ^o	321	57,01 (28,26)	43,07 (25,94)	160	57,92 (32,05)	45,32 (26,71)	-0,79 [-6,92; 5,34]	0,801
Zukunftsperspektive	695	53,67 (31,34)	49,97 (31,67)	361	54,39 (31,62)	50,71 (32,48)	0,09 [-3,71; 3,90]	0,962
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Adjuvante Phase</i>								
	N ^k	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu Woche 24	N ^k	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu Woche 24	MWD [95 %-KI] ^l SMWD [95%-KI] ^m	p-Wert
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	489	73,82 (15,68)	76,26 (16,67)	283	73,14 (18,14)	76,24 (16,56)	-0,41 [-2,60; 1,77]	0,711
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Körperliche Funktion	489	83,30 (15,32)	84,82 (15,67)	283	81,63 (16,61)	85,38 (15,03)	-1,57 [-3,36; 0,21]	0,084
Rollenfunktion	489	79,86 (21,75)	83,75 (20,54)	283	78,09 (23,04)	82,33 (21,95)	0,20 [-2,52; 2,92]	0,886
Emotionale Funktion	489	81,75 (17,72)	79,62 (19,64)	283	78,98 (20,81)	78,41 (20,44)	-0,60 [-2,99; 1,79]	0,621
Kognitive Funktion	489	82,38 (19,59)	80,78 (20,34)	283	81,98 (20,42)	80,32 (21,61)	0,47 [-2,00; 2,94]	0,708
Soziale Funktion	489	80,20 (22,59)	83,63 (22,78)	283	77,50 (26,30)	83,33 (22,40)	-1,04 [-4,03; 1,96]	0,497
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen								
Körperbild	487	75,56 (25,37)	81,05 (22,27)	282	75,06 (26,11)	78,04 (23,96)	1,48 [-1,18; 4,15]	0,275
Sexuelle Aktivität	479	16,98 (20,78)	20,28 (23,48)	279	16,61 (21,28)	21,16 (22,09)	-0,88 [-3,66; 1,90]	0,534
Sexueller Genuss ^o	178	44,38 (25,97)	48,56 (26,61)	104	47,12 (26,12)	44,73 (24,82)	4,15 [-0,94; 9,23]	0,110

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^{b/} Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie ^{c/} Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie ^{b/} Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^{c/} Placebo	
Zukunftsperspektive	487	59,48 (29,26)	59,13 (30,34)	282	58,16 (31,92)	57,09 (32,13)	0,80 [-3,24; 4,84]	0,698
Nebenwirkungen								
<i>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</i>								
	Patienten mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^{d,e}	Patienten mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^{d,e}	Effektschätzer	p-Wert
	N	n (%)	[95 %-KI]	N	n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	783 ^p	341 (43,6)	Nicht erreicht [86,4; -]	389 ^p	111 (28,5)	Nicht erreicht [-; -]	HR ^g : 1,72 [1,38; 2,13]	< 0,001 ^h
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	783 ^p	645 (82,4)	9,1 [8,3; 10,1]	389 ^p	306 (78,7)	9,1 [8,1; 11,4]	HR ^g : 1,10 [0,96; 1,26]	0,185 ^h
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	783 ^p	234 (29,9)	Nicht erreicht [-; -]	389 ^p	60 (15,4)	Nicht erreicht [-; -]	HR ^g : 2,11 [1,59; 2,80]	< 0,001 ^h
<p>a: Datenschnitt: 23. März 2021</p> <p>b: Interventionsarm: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen,</p> <p>c: Kontrollarm: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>e: Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Ereignisfreies Überleben: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Mediane Ereigniszeit in Wochen</p> <p>f: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population</p> <p>g: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)</p> <p>h: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>i: Abwesenheit invasiver Tumorzellen in Brust und Lymphknoten</p> <p>j: Mantel-Haenszel-RR, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)</p> <p>k: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten zum entsprechenden Zeitpunkt in der adjuvanten Phase</p> <p>l: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit dem jeweiligen PRO-Score als Zielgröße und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt sowie den Stratifikationsmerkmalen Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich) als Kovariaten</p> <p>m: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt</p> <p>n: Bei Patienten ohne Haarausfall wurde die Frage "Nur bei Haarausfall ausfüllen: Hat Sie der Haarausfall belastet?" imputiert</p> <p>o: Bei Patienten, die nicht sexuell aktiv waren, wurde auf das Item "Sexueller Genuss" keine Antwort gegeben.</p> <p>p: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>q: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertsdifferenz; SMWD: Standardisierte MWD; Q3W: alle 3 Wochen; n: Patienten mit Ereignis; n. a.: nicht verfügbar/zutreffend; N: Anzahl der Patienten; VAS: Visuelle Analogskala, HR: Hazard Ratio, RR: Relatives Risiko</p>								

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein numerischer Vorteil der Behandlung mit Pembrolizumab im Interventionsarm, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,51; 1,02]; $p = 0,065$) zwischen dem Interventions- und dem Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Armen nicht erreicht. Die Überlebensrate zu Monat 42 beträgt 89,2 % im Interventionsarm und 84,1 % im Kontrollarm.

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab als **nicht belegt** anzusehen.

Morbidität

Ereignisfreies Überleben

Für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Pembrolizumab im Interventionsarm (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,48; 0,82]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab.

Pathologische Komplettremission

Für den Endpunkt Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Pembrolizumab im Interventionsarm (RR [95 %-KI]: 1,13 [1,02; 1,26]; $p = 0,016$).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Pathologische Komplettremission ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des

therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Für den Endpunkt Pathologische Komplettremission ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab.

Brusterhaltende Operationen

Für den Endpunkt Brusterhaltende Operationen zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Brusterhaltende Operationen ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Brusterhaltende Operationen ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab als **nicht belegt** anzusehen.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (EORTC QLQ-C30) in keiner der beiden Behandlungsphasen ein relevanter Behandlungseffekt.

Für den Endpunkt European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23 (EORTC QLQ-BR23) zeigt sich für die Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 in keiner der beiden Behandlungsphasen ein relevanter Behandlungseffekt.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS) des EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) zeigt sich in keiner der beiden Behandlungsphasen ein relevanter Behandlungseffekt.

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

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab als **nicht belegt** anzusehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich weder im globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 in keiner der beiden Behandlungsphasen ein relevanter Behandlungseffekt.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in keiner der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 in keiner der Behandlungsphasen ein relevanter Behandlungseffekt.

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

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab als **nicht belegt** anzusehen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses besteht ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,72 [1,38; 2,13]; $p < 0,001$) zuungunsten des Interventionsarmes.

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5) besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse besteht ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,11 [1,59; 2,80]; $p < 0,001$) zuungunsten des Interventionsarmes.

Das bei Patienten in der Studie KEYNOTE 522 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab bei triple-negativem Brustkrebs (Triple Negative Breast Cancer, TNBC) in der kurativen Situation stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Die Nebenwirkungen sind in der klinischen Praxis gut beherrschbar.

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

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen** von Pembrolizumab.

Gesamtfazit

Die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab wird gegenüber der zVT eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im ereignisfreien Überleben erreicht. Dies führt zu einer langfristigen und dauerhaften Krankheitsfreiheit. Dieser Vorteil ist in der vorliegenden kurativen Behandlungssituation bei einem recht jungen Patientenkollektiv von

besonders großer Bedeutung. Unterstrichen wird dies durch den numerischen Vorteil im Gesamtüberleben.

Wie bei einer zusätzlichen Gabe von Pembrolizumab zu einer Chemotherapie zu erwarten, zeigen sich bei den Unerwünschten Ereignissen Effekte zuungunsten von Pembrolizumab. Jedoch ist festzuhalten, dass das Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet konsistent mit den bisherigen Erkenntnissen aus früheren Pembrolizumab-Studien ist und sich in der klinischen Praxis gut handhaben lässt. Zudem sind die Patienten in der kurativen Therapiesituation bereit, eine größere Belastung durch therapieassoziierte Nebenwirkungen hinzunehmen, um die Erfolgswahrscheinlichkeit der Therapie zu erhöhen. Die Patienten wägen die vorübergehende Belastung durch Therapien sorgfältig gegenüber der Chance auf Heilung und der langfristigen Prognose ab.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zu Lebensqualität und Krankheitssymptomatik ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Somit ist anzunehmen, dass die häufiger bzw. früher auftretenden unerwünschten Ereignisse die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, welche mit Pembrolizumab behandelt werden, nicht beeinflussen.

Der ausgeprägten Wirksamkeit von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet steht ein nach bisherigen Erkenntnissen konsistentes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil gegenüber. Erwartungsgemäß wird die Verminderung von Ereignissen, die das Ende der kurativen Therapiesituation markieren, zwar von einer höheren Rate von unerwünschten Ereignissen begleitet, jedoch wird die Vermeidung eines Übergangs von der kurativen in die palliative Situation als deutlich wichtiger angesehen und ist primäres Behandlungsziel bei der Behandlung des TNBC mit kurativer Intention. Zudem ergaben sich trotz häufiger bzw. früher auftretenden unerwünschten Ereignissen keine negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, weshalb aus Sicht von MSD das Ausmaß des Zusatznutzens durch die unerwünschten Ereignisse nicht herabgestuft werden sollte.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen im Vergleich zur zVT.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation) (1). Die Patienten werden mit kurativer Zielsetzung behandelt.

Intervention

Die Intervention erfolgt entsprechend den üblichen Behandlungsstandards als Zusatz zur Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes und gliedert sich wie folgt:

- Neoadjuvante Behandlung/Intervention
- Operation, Beurteilung des Brustkrebsstatus, optional Radiotherapie nach Einschätzung des Prüfarztes
- Adjuvante Behandlung/Intervention

In der neoadjuvanten Phase erfolgt die Behandlung mit Pembrolizumab als Zusatz zur Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, in der adjuvanten Phase erfolgt die Therapie mit Pembrolizumab als Monotherapie.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab (1)

- in der neoadjuvanten Behandlung 8×200 mg intravenös (i.v.) alle 21 Tage oder 4×400 mg i.v. alle 42 Tage oder bis zu einer Progression, die eine definitive Operation verhindert oder bis zu unzumutbarer Toxizität;
- gefolgt von der adjuvanten Behandlung 9×200 mg i.v. alle 21 Tage oder 5×400 mg i.v. alle 42 Tage oder bis zu einem Rezidiv oder bis zu unzumutbarer Toxizität.

Für die jeweilige(n) Chemotherapie(n) soll die Dosierung gemäß Fachinformationen und/oder Fachliteratur erfolgen.

Die Operation wird als Brusterhaltende Operation (Breast Conserving Surgery, BCS) oder Mastektomie mit oder ohne axilläre Lymphknotendissektion, entsprechend des derzeitigen Therapiestandards, etwa 3-6 Wochen nach Abschluss oder bei vorzeitigem Abbruch der Neoadjuvanten Behandlungsphase, durchgeführt.

Vergleichstherapie

Der G-BA hat folgende zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet festgelegt: „Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“ (2).

MSD folgt der Vergabe des G-BA und wählt eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, operationalisiert als Paclitaxel plus Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin plus Cyclophosphamid, als neoadjuvante Therapie vor der Operation sowie Beobachtendes Abwarten, operationalisiert als Placebo, in der adjuvanten Therapie als zVT.

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1.3). Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der

VerfO des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (3). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patienten beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (4).

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 umfasst die bewertungsrelevante *Patientenpopulation* der erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühen triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko.

Die *Prüfintervention* ist Pembrolizumab, die gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle 21 Tage oder 400 mg alle 42 Tage als 30-minütige i.v. Infusion in Kombination mit Chemotherapie als neoadjuvante Therapie angewendet wird. Nach Operation erfolgt die weitere Behandlung mit Pembrolizumab als adjuvante Monotherapie in der oben genannten zulassungskonformen Dosierung (1).

Der G-BA hat folgende zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet festgelegt: „Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“ (2) (siehe auch „Operationalisierung der zVT“ in Abschnitt 3.1.2 in Modul 3).

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

Die Studiendauer bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, jedoch ist zu beachten, dass die zulassungskonforme Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zu 8 Dosen mit 200 mg (bzw. 4 Dosen mit 400 mg) in der neoadjuvanten Therapie und bis zu 9 Dosen mit 200 mg (bzw. 5 Dosen mit 400 mg) in der adjuvanten Therapie, bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt werden soll (1).

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

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

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

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko (neoadjuvante Therapie gefolgt von adjuvanter Therapie nach Operation)	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Neoadjuvanz: Pembrolizumab 200 mg alle 21 Tage oder 400 mg alle 42 Tage als 30-minütige Infusion in Kombination mit Chemotherapie Adjuvanz: Pembrolizumab- Monotherapie 200 mg alle 21 Tage oder 400 mg alle 42 Tage als 30-minütige Infusion	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes ^a	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^b
<p>a: Chemotherapie entsprechend der aktuellen Zulassung für die genannte Patientenpopulation und Dosierung nach Fachinformation sowie aktuellen Leitlinien und Empfehlungen zur Behandlung des frühen Mammakarzinoms (siehe „Operationalisierung der zVT“ im Abschnitt 3.1.2 im Modul 3)</p> <p>b: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

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 (5). Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

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

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

Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-A1 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene

Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](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

Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

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

Die Suchstrategie und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B1 dokumentiert.

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

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Zwei Reviewer bewerten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen und somit für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten: [1] Sichtung des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts aller identifizierten Publikationen, [2] Sichtung des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 verbleibenden Publikationen. Diskrepanzen zwischen den Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund in Anhang 4-C1 dokumentiert.

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

Die aus den Recherchen in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifizierten Studien werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien werden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche werden mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D1 dokumentiert.

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien

soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind

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

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

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

die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die vollständigen Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studie KEYNOTE 522 werden in Abschnitt 4.3.1 gemäß der Präspezifizierung im Studienbericht 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“ (3). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patienten beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll, „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann, oder ob sie oder er überlebt“ (4).

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

Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten

Endpunktkategorien	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Gesamtüberleben</u>
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Ereignisfreies Überleben (EFS)</u> <ul style="list-style-type: none"> – Fernrezidiv freies Überleben (DRFS)^a – Fernmetastasen oder Fernrezidiv freies Überleben (DPDRFS)^a • <u>pathologische Komplettremission (pCR)</u> <ul style="list-style-type: none"> – Resttumorlast (RCB)^a • <u>Brusterhaltende Operationen (BCS)</u> • <u>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</u> <ul style="list-style-type: none"> – Symptomskalen des EORTC QLQ-C30^b – Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 – EQ-5D VAS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> <ul style="list-style-type: none"> – Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23

Endpunktkategorien	Endpunkte
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</u> <ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse gesamt^a – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • <u>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)^a</u> <ul style="list-style-type: none"> – 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)^a</u> <ul style="list-style-type: none"> – Schwerwiegende AEOSI – Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)
<p>a: Diese Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt</p> <p>b: 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 (6). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; BCS: Brusterhaltende Operationen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DRFS: Fernrezidiv freies Überleben; DPDRFS: Fernmetastasen oder Fernrezidiv freies Überleben; EFS: Ereignisfreies Überleben, EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; pCR: Pathologische Komplettremission; PT: Preferred Terms; ; RCB: Resttumorlast; SOC: Systemorganklasse; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (7). Entsprechend wird dieser Endpunkt auch im Sozialgesetzbuch (SGB) V als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt (3, 4).

Morbidität

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich bei Diagnose in einem Krankheitsstadium, in dem eine Kuration meist möglich und klares Therapieziel ist (8). Im Endpunkt Ereignisfreies Überleben sind alle Ereignisse zusammengefasst, die das Scheitern des Heilungsanspruchs bedeuten und daher in diesem – initial kurativen – Therapieansatz meist den Übergang in eine palliative Therapiesituation darstellen.

Der Endpunkt Ereignisfreies Überleben ist einer der beiden co-primären Endpunkte der Studie KEYNOTE 522. In den Endpunkt gehen Ereignisse aus der neoadjuvanten und adjuvanten Therapiephase sowie das Ergebnis der Operation wie folgt ein:

- Lokale Progression, die eine definitive Operation verhindert
- Lokale Progression, die eine Operation verhindert
- Fernmetastasen
- Positiver Resektionsrand bei der letzten Operation
- Lokalrezidiv
- Fernrezidiv
- Zweiter primärer Tumor
- Tod

Im Rahmen der neoadjuvanten Behandlung stellt eine lokale Progression, die eine definitive Operation unmöglich macht oder jegliche Operation verhindert, und damit das Ende der Behandlung mit kurativer Intention darstellt, eine patientenrelevante Komponente des Endpunkts Ereignisfreies Überleben in der neoadjuvanten Phase dar. Gleiches gilt insbesondere für das Auftreten von Fernmetastasen, in der neoadjuvanten Therapiephase, diese Patienten werden nicht mehr operiert und müssen einer palliativen Therapie zugeführt werden. Verbleibt bei der letzten Operation ein positiver Resektionsrand, stellt dies eine nicht-definitive Operation dar und ist damit das Ende der Behandlung mit kurativer Intention. Analog ist ein Rezidiv im Rahmen der bzw. nach adjuvanter Behandlung patientenrelevant (9). Gleiches gilt für das Auftreten eines zweiten primären Tumors. Jedes der genannten Ereignisse löst unmittelbar eine Therapieentscheidung aus, durch die auf den Patienten weitere umfangreiche belastende therapeutische Interventionen zukommen (8, 10-12). Das Einzelereignis Tod geht ebenfalls in den Endpunkt mit ein und ist zweifelsfrei patientenrelevant.

Da alle Einzelkomponenten als Scheitern der intendierten Heilung zu werten sind, ist der Endpunkt damit grundsätzlich patientenrelevant (9, 13).

Sowohl aus medizinischer als auch aus statistischer Perspektive ist die Verlängerung des ereignisfreien Überlebens und nicht so sehr die Verminderung der ereignisfreien Überlebensrate unter der (neo-)adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab für Patienten mit TNBC als klinisch relevant anzusehen. Daher wird das Ereignisfreie Überleben in der vorliegenden Nutzenbewertung als TTE-Analyse ausgewertet.

So ist im Versorgungsalltag nicht nur die Frage relevant, ob ein solches Ereignis auftritt, sondern auch der Zeitpunkt, wann das Ereignis auftritt, und ist für die Patienten von großer Bedeutung. Da die Patienten nur so lange gesund sind, bis sie ein Ereignis erleiden und sie ab dem Zeitpunkt der Diagnose häufig lebenslang belastende Therapien über sich ergehen lassen müssen, ist das Ziel einer (neo-)adjuvanten Behandlung, diese Ereignisse komplett oder so lange wie möglich zu vermeiden und das ereignisfreie Überleben zu verlängern. Das Auftreten von Progressen, die jegliche Operation sowie eine kurative Operation (Resektion ohne verbleibenden Residualtumor) - verhindern, das Auftreten von Fernmetastasen während der neoadjuvanten Phase, ein positiver Resektionsrand auch ohne vorherigen Progress, zweite primäre Tumoren sowie Rezidive in der adjuvanten Therapiesituationen spiegeln daher den Misserfolg der kurativen Behandlungsintention wider. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Pertuzumab (Brustkrebs, adjuvante Behandlung)

wurde dies sowohl von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG) als auch von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bestätigt (14). Auch der G-BA berücksichtigte in seinem Beschluss zu diesem Verfahren vom 20.12.2018 die Zeitpunkte der Rezidiv-Ereignisse und schloss den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt in die Bewertung ein (9, 15).

Zudem ist aus statistischer Perspektive eine TTE-Analyse einer Betrachtung von binären Effektmaßen, wie beispielsweise dem Relativen Risiko, für eine sachgerechte Betrachtung des Auftretens von Ereignissen aus folgenden Gründen vorzuziehen:

- Die Fallzahlberechnung im Rahmen einer klinischen Studie basiert auf dem primären Endpunkt, welcher in den meisten onkologischen Studien eine TTE-Analyse darstellt.
- Auch bietet eine TTE-Analyse den Vorteil, dass in die Berechnung neben dem Ereignis „Auftreten eines Rezidivs“ auch die Zeit bis dieses auftritt, mit eingeht und somit zusätzliche Informationen beinhaltet.
- In einer TTE-Analyse werden Patienten, welche noch kein Event hatten, zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Diese Information geht bei der Betrachtung von Anteilswerten verloren. So würde bei der Betrachtung der Anteile der Informationsgehalt eines Patienten, welcher 18 Monate beobachtet wird und kein Event hat, gleichgesetzt werden mit dem Informationsgehalt eines Patienten, welcher erst seit zwei Monaten beobachtet wird und kein Event hat, da bei der Betrachtung von Anteilen die zusätzliche Information der Zensierungszeit fehlt.
- Statistische Auswertungen für onkologische Nutzenbewertungen basieren häufig auf Interimanalysen. Diese setzen jedoch keine feste Follow-up-Zeit für jeden einzelnen Patienten voraus, sondern finden ereignisgetrieben statt.

Ergänzend werden die Endpunkte Fernrezidiv freies Überleben und Fernmetastasen oder Fernrezidiv freies Überleben dargestellt, da Fernmetastasen und Fernrezidive mit einer sehr schlechten Prognose einhergehen.

Pathologische Komplettremission (pCR)

Nach der neoadjuvanten Therapie wird der Tumor operativ entfernt und im Resektat von Brust und regionalen Lymphknoten pathologisch beurteilt, ob noch Tumorzellen nachweisbar sind. Sind keine Tumorzellen nachweisbar, ist eine pCR erreicht. Bei der Definition ypT0/Tis ypN0 gilt dies für invasive Tumorzellen und ist unabhängig vom Vorhandensein eines duktales Carcinoma in situ. Der Endpunkt Pathologische Komplettremission (definiert als ypT0/Tis ypN0) ist einer der beiden co-primären Endpunkte der Studie KEYNOTE522.

Für die Patienten ist das Erreichen einer pCR ein wichtiger Meilenstein in der Behandlung ihrer Erkrankung. Die pCR hat einen hohen prognostischen Stellenwert (10, 11, 16, 17). So wurde in mehreren Studien gezeigt, dass das Erreichen einer pCR mit längerem ereignisfreiem

Überleben und Gesamtüberleben assoziiert ist (18, 19). Aufgrund des Zusammenhangs des pCR zu einem verlängerten Gesamtüberleben ist die erfolgreich erreichte pathologische Komplettremission für die Patienten mit dem Schöpfen neuer Hoffnung verbunden und daher ein relevantes Ereignis während der Therapie.

Eine deutschlandweite, qualitative Befragung von 41 Patientinnen mit frühem Brustkrebs ergab, dass das Erreichen einer pCR für diese Patientinnen das wichtigste Therapieziel vor krankheitsfreiem Überleben, Gesamtüberleben und der Möglichkeit einer brusterhaltenden-Operation darstellt (20). Das Erreichen einer pathologischen Komplettremission stellt somit für die Patientinnen ein eigenständiges, relevantes und vorrangiges Ziel einer neoadjuvanten Therapie dar.

Die pCR wird zu einem festen Zeitpunkt erhoben, die Auswertung erfolgt daher auf Basis binärer Effektmaße.

Brusterhaltende Operation (BCS)

Nach der Neoadjuvanz erfolgt die Operation an Brust und axillären Lymphknoten, die möglichst brusterhaltend vorgenommen werden soll. Eine brusterhaltende Operation verbessert die kosmetischen Ergebnisse im Gegensatz zur Mastektomie. Die Entscheidung zwischen brusterhaltender Operation und Mastektomie ist patientenindividuell, aufgrund des doppelt verblindeten Studiendesigns ist der Endpunkt dennoch valide zu erheben. Die Entscheidung, ob brusterhaltend operiert werden sollte oder nicht, basiert auf den vorliegenden Informationen und wird von Prüfarzt und Patient getroffen. Die brusterhaltende Operation ist als patientenrelevanter Endpunkt einzuschätzen (13).

Patientenberichtete Endpunkte

In dem hier vorliegenden frühen Stadium der Erkrankung sind die Patienten bei Diagnosestellung in der Regel symptomfrei. In der patientenberichteten Einschätzung der Symptomatik und des Gesundheitszustandes sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegelt sich somit während der Behandlungsphase primär die Auswirkung des Nebenwirkungsprofils der verabreichten Therapie sowie ggf. operationsbedingte Begleiterkrankungen wider. Im weiteren Verlauf nach Therapieende sind eher Belastungen durch ein Wiederauftreten der Erkrankung zu erwarten (21). Um die Erfolgswahrscheinlichkeit der Therapie zu erhöhen, sind die Patienten jedoch bereit, eine größere Belastung durch therapieassoziierte Nebenwirkungen hinzunehmen. Die Patienten wägen die vorübergehende Belastung durch Therapien gegenüber der Chance auf Heilung und der langfristigen Prognose ab, daher ist in diesem frühen Erkrankungsstadium die Patientenrelevanz innerhalb des Therapiezeitraums anders zu betrachten als in der palliativen Therapiesituation. Einem transienten Auftreten von therapieassoziierten Symptomen wird eine nachrangige Bedeutung zugesprochen, im Vordergrund steht der langfristige Behandlungserfolg (20). Im späteren Verlauf auftretende Beeinträchtigungen sind daher von größerer und oft auch dauerhafter Relevanz für die Patienten.

Grundsätzlich sind die patientenberichteten Endpunkte auch im kurativen Setting von großer Relevanz. Die Verhinderung von Symptomen und der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeglicher Ursache sind direkt patientenrelevant.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung [...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen [...]“ können (22).

Die Erfassung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgt über die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (23), EORTC QLQ-BR23 (24) und die EQ-5D VAS (25).

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 (23, 26-28). Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, von denen jeweils bis zu 5 verschiedene Fragen zu 5 Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion), und bis zu 3 verschiedene Fragen zu 9 Symptomskalen/ Einzelsymptomen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) und zur Skala Globaler Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen. Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.

Für die Symptomskalen und Einzelsymptome kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (29).

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

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

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung (Fatigue)

Die Erschöpfung ist ein überwältigendes, anhaltendes Gefühl der Ermüdung, welches zu einer verminderten Fähigkeit führt, körperliche und geistige Arbeit auf dem gewohnten Niveau zu leisten (30). Die Erschöpfung ist durch verminderte Körperkraft oder Belastbarkeit sowie vom Gefühl der Zermürbtheit, gesteigerter Irritation oder totem Kräfteverschleiß gekennzeichnet

(30). Bei Tumorpatienten kann es zu einer besonders ausgeprägten Form der Erschöpfung kommen, die sich auch durch ausreichend Schlaf oder Schonung nicht bessert (31). Die Betroffenen fühlen sich nicht nur körperlich eingeschränkt, sondern beschreiben ihre Erschöpfung auch als psychisches Problem. Neben Symptomen wie Konzentrationsproblemen und Vergesslichkeit, führt die Antriebslosigkeit dazu, dass selbst die einfachsten Anforderungen wie unüberwindbare Hindernisse erscheinen. In so einer Situation fällt es besonders schwer, Therapie- oder Rehabilitationsmaßnahmen durchzustehen (31). Die Erschöpfung ist damit ein sehr belastendes Symptom bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen, das die Lebensqualität und auch die Therapieadhärenz schwer beeinträchtigen kann (32-35).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den Nebenwirkungen einer medikamentösen Tumortherapie, die den Patienten mit am stärksten belasten. Dabei sind Intensität und Dauer der Symptomatik nicht nur von der Art oder Dosierung der eingesetzten Substanz abhängig, sondern auch von patientenindividuellen Risikofaktoren (36). Auch die Krebserkrankung selbst kann zu Unwohlsein führen (37). Bei der Übelkeit handelt es sich im Gegensatz zum Erbrechen eher um ein subjektives Gefühl. Es wird durch eine unangenehme und in Wellen auftretende Empfindung im Rachen, der Magengegend oder im Abdomen beschrieben, welches zu Brechreiz oder Erbrechen führen kann (38). Während die Kontrolle der Übelkeit eine große Herausforderung darstellt, sind sogenannte Antiemetika auch im Rahmen einer Prophylaxe gegen Erbrechen mittlerweile fester Bestandteil einer Krebstherapie (37, 39).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Schmerz wird als Ansteigen der sensorischen Empfindung von Teilen des Körpers beschrieben, die mit der subjektiven Erfahrung von Wahrnehmung eines Reizes bis hin zu schwerem Leiden verbunden wird (40). Im Zuge des invasiven Ausbreitens von Tumorzellen im Körper werden verschiedene Stufen von Schmerzintensität von den Betroffenen wahrgenommen. Dabei kann ein gleichzeitiges Empfinden von akutem und chronischem Schmerz auftreten. Für gewöhnlich wird der Tumorschmerz als dumpfe, wunde, brennende, stechende, wehenartige, ziehende, schneidende oder krampfartige Empfindung beschrieben, die schrecklich und unerträglich für die Betroffenen sein kann (40). Obwohl Schmerzen behandelt werden können, fürchtet sich jeder Krebspatient davor. Besonders starke und chronische Schmerzen können die Lebensqualität sehr beeinträchtigen und sogar das Auftreten einer psychischen Störung begünstigen (41, 42).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)

Die Atemnot ist eine gestörte Art von Atmung, die nicht zu einer ausreichenden Belüftung der Lungen führt. Sie ist durch mühsames Bewegen von Luft in die Lunge und aus der Lunge gekennzeichnet und führt zu Beschwerden, gesteigerter Anstrengung und Kurzatmigkeit. In der Folge kann es unter anderem zu einem Sauerstoffmangel im Kreislauf, Nasenflügelatmung, Beklemmung, Fremitus und Unwohlsein kommen (43). Die Atemnot gehört zu den Symptomen, die von Krebspatienten als schlimm wahrgenommen werden und zu einer starken Beeinträchtigung des Alltags und der Lebensqualität führen (44).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Eine Unterbrechung der Dauer des Schlafs oder eine verminderte Schlafqualität führt zu Beeinträchtigungen des Alltags. Im Allgemeinen werden Schlaflosigkeit oder Schlafstörungen mit Arbeitsausfällen, Unfällen sowie psychischen und kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht (45). Das Wachsein und die Schlaflosigkeit sind häufig mit psychologischen und physischen Faktoren wie emotionalem Stress, Schmerzen, Unwohlsein und Spannungen verbunden (46). Schätzungen zufolge leiden 30 bis 60 % der Krebspatienten unter einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus in der Zeit der Diagnose, der Behandlung und dem Verlauf der Erkrankung (45, 47).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö

Viele Krebspatienten leiden während einer Therapie unter gastrointestinalen Komplikationen wie z. B. Diarrhö (48). Obwohl die Beschwerden auch von selbst abklingen können, können sie mitunter über einen längeren Zeitraum existieren. Begleitsymptome gastrointestinaler Beschwerden sind unter anderem Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Bauchschmerzen, Blähungen und allgemeine Unruhe (44, 49). In der Folge wird der Patient in seinen Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld des Patienten beeinträchtigt werden kann. Bei einer fortgeschrittenen Krebserkrankung werden die Belastungen durch gastrointestinale Beschwerden durch die allgemeine Schwäche der Patienten noch verstärkt und die Lebensqualität der Patienten eingeschränkt (44).

EORTC QLQ-BR23

Der EORTC QLQ-BR23 ist ein brustkrebsspezifischer Ergänzungsbogen des EORTC QLQ-C30 und ist auf die Belange und Bedürfnisse von Brustkrebspatienten abgestimmt. Er wurde gemäß den Richtlinien entwickelt und in zahlreichen Studien in den Niederlanden, Spanien und den Vereinigten Staaten validiert. Der EORTC QLQ-BR23 mit seinen 23 Fragen umfasst fünf Skalen, die sich auf Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Arm, das Körperbild sowie die sexuelle Aktivität beziehen und sich aus mehreren Fragen zusammensetzen. Zusätzlich sind drei weitere Einzelfragen zu Belastungen durch Haarausfall, zum sexuellen Genuss und zur Zukunftsperspektive in den Fragebogen aufgenommen (24, 50).

Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (29).

Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23

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

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie

Der Geschmack gehört zu den menschlichen fünf Sinnen und zum alltäglichen Leben. Geschmacksveränderungen können bei onkologischen Patienten zu negativen Auswirkungen auf Lebensqualität, Morbidität und Mortalität führen. Dies ist unter anderem zurückzuführen auf unzureichende Energie- und Nährstoffzufuhr, Gewichtsabnahme, Unterernährung, veränderte Ernährungsbeziehungen, veränderte Ernährungsrituale, emotionalen Stress und Interferenzen mit dem täglichen Leben. Bei Brustkrebspatienten werden solche beeinträchtigten Geschmacksfunktionen durch eine Chemotherapie, besonders zu Beginn des Zyklus, hervorgerufen (51).

Die Prävalenz von Hitzewallungen liegt bei Frauen in Behandlung gegen Brustkrebs höher und die Symptomatik tritt häufiger und in jüngeren Jahren auf als bei gesunden Frauen in der Post- und Perimenopause. Durch die Anwendung von Chemotherapien in der Brustkrebsbehandlung kann es aufgrund der zelltoxischen Substanzen zu einer Schädigung der Eierstöcke mit Zerstörung der Follikel kommen. Dies kann eine plötzliche Menopause mit ausgeprägten Symptomen induzieren. Obwohl bisher nur einige Studien zu diesem Thema erschienen sind, scheint es einen negativen Einfluss von Hitzewallungen auf die Lebensqualität von Brustkrebspatienten zu geben. Aufgrund der Bedenken hinsichtlich des Einflusses von Hormonen auf Brustkrebs gelten Östrogene und Östrogen-Gestagen-Kombinationen bei Brustkrebspatienten als kontraindiziert. Zur adäquaten Behandlung von Hitzewallungen bei diesen Frauen sind sichere Alternativen erforderlich. In den letzten Jahrzehnten sind neue Arzneimittel zur Linderung vasomotorischer Symptome mit deutlichen Unterschieden in Wirksamkeit und Nebenwirkungen erschienen (52).

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Symptome im Brustbereich

Durch den operativen Eingriff kann es zu Schmerzen an der betroffenen Brust kommen. Schmerzen nach einer Brustkrebsoperation können aus Verletzungen von Muskeln und Bändern resultieren, die normalerweise heilen und eher vorübergehend sind. Bei neuropathischen Schmerzen aufgrund einer Schädigung des Nervengewebes ist das Heilungspotenzial geringer und daher eine dauerhafte Schmerzbelastung wahrscheinlicher. Eine Schmerzsymptomatik kann auch nach axillärer Dissektion, Radiotherapie und Chemotherapie auftreten (53).

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Symptome im Armbereich

Symptome im Armbereich treten bei der Behandlung von Brustkrebspatienten häufig auf und können unterschiedliche Ursachen haben. Lymphödeme treten aufgrund einer Störung des Lymphabflusses auf, dieser entsteht durch die operative Entfernung von Lymphknoten und durch die Radiotherapie. Je nach Therapiewahl können Lymphödeme bei bis zu 15-25 % der Patienten auftreten. Dabei kann eine lebenslange Behandlung der Lymphödeme durch physikalische Therapie und Lymphdrainage notwendig sein. Neben Schmerzen und Lymphödemem können Operation und Strahlentherapie zu Einschränkungen der Arm- und Schulterbeweglichkeit beitragen (53).

EORTC QLQ-BR23: Symptomskala Belastung durch Haarausfall

Im Zuge einer medikamentösen Chemotherapie werden nicht nur bösartige Krebszellen zerstört, sondern auch gesunde Zellen können nachhaltig beschädigt werden. Eine Schädigung oder gar Zerstörung der Haarwurzeln kann bei Betroffenen zu einer teilweisen oder vollständigen Alopezie führen (54). Bei der Behandlung von Brustkrebs werden Chemotherapeutika eingesetzt, die fast immer zum totalen Verlust der Haare führen. Neben der Kopfbehaarung können später auch Augenbrauen, Wimpern sowie Achsel- und Schambehaarung vom Haarverlust betroffen sein.

Alopezie wird von Frauen wie von Männern als traumatische Situation beschrieben, da Kopfbehaarung individuelle Identität verkörpert (55, 56). Zudem wird Alopezie häufig als stigmatisierend empfunden, denn den Betroffenen sieht man die Krebserkrankung ab diesem Zeitpunkt auch äußerlich an (57).

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 (58). Die EQ-5D VAS wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren herangezogen (59) und akzeptiert (60). Der Fragebogen besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der VAS. Das deskriptive System besteht aus fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus. Diese werden zu einem Nutzwert zusammengefasst, der für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden kann. Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einem Patienten der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (61). 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 (62). 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.

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 (22).

Da die Erkrankung in dem vorliegenden, frühen Stadium in der Regel asymptomatisch verläuft, ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität vorrangig von der psychischen Belastung durch die Sorge um eine langfristig erfolgreiche Behandlung der Erkrankung und den therapie-assoziierten Belastungen geprägt (63). In der patientenberichteten Einschätzung der

Gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegelt sich somit primär die Auswirkung des Nebenwirkungsprofils der verabreichten Therapie sowie ggf. operationsbedingte Begleiterkrankungen als auch die psychische Belastung durch die Grunderkrankung, insbesondere die Angst vor dem Auftreten eines Rezidivs, auf das Wohlbefinden des Patienten wider. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt über den validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 (23) und EORTC QLQ-BR23 (24).

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

Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30

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

Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

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

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Körperliche Funktionsstörungen betreffen die Mobilität und Bewegung, kognitive Funktionseinschränkungen oder auch sensorische Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben wie bspw. beim Essen, Anziehen und Waschen. Im Besonderen zählen dazu körperliche Schwäche, Fatigue, fehlende körperliche Leistungsfähigkeit, Schmerzen, Schlafprobleme, Übelkeit oder Erbrechen (42). Krebspatienten sind im Verlauf ihrer Therapie durch die Nebenwirkungen der Behandlung oder deren Folgen stark eingeschränkt. Es konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl belastender Symptome und der Lebensqualität gezeigt werden (64).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Eine Krebserkrankung kann außer körperlichen auch psychische und soziale Probleme verursachen. Zu den psychischen Funktionsstörungen trägt besonders die Einschränkung der emotionalen Funktionsfähigkeit und der emotionalen Rollenfunktion bei (42). Krebspatienten werden aus ihren alltäglichen Aufgaben und Lebensplänen herausgerissen und sind mit der Angst konfrontiert, ihren bisherigen Rollen nicht mehr gerecht zu werden. Viele Krebspatienten leiden unter einem Verlust sozialer Rollenfunktionen in der Partnerschaft, der Familie, im Berufsleben oder auch im individuellen Netzwerk (42, 65).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Zu psychischen Problemen zählen alle Einschränkungen des allgemeinen psychischen Befindens: Sorgen der Krebspatienten, Angst vor einem Progress, existenzielle und soziale Ängste, Depressivität, Niedergeschlagenheit, Demoralisierung, Antriebsstörungen oder ein

sozialer Rückzug. Darüber hinaus können die Patienten an Problemen der Selbstwahrnehmung, Körperbildstörungen, Scham, Wut oder Aggression leiden (42, 66). Eine allgemeine große psychische Belastung tritt bei sehr vielen Patienten auf. In einer multizentrischen Studie von Mehnert (67), die Krebspatienten in allen Stadien einschloss, betrug die 4-Wochen-Prävalenz für eine psychische Erkrankung 31,8 %. Psychische Belastungen, körperliche Funktionsstörungen und Schmerzen stehen dabei in enger Wechselwirkung. So können körperliche Funktionsstörungen oder Schmerzen die psychische Belastung erhöhen und auch psychische Belastungen können die wahrgenommenen körperlichen Einschränkungen verstärken (42).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Viele Krebspatienten oder Remissionspatienten leiden unter kognitiven Veränderungen und Beeinträchtigungen (68). Dabei sind die am häufigsten identifizierten kognitiven Bereiche die von Krebs betroffen sind, das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit (Konzentration und Erinnerung) und die exekutive Funktion (42, 69). Diese Dysfunktionen stehen im Zusammenhang mit einer verminderten Produktivität sowie eingeschränkten sozialen Aktivitäten (70). Patienten berichten außerdem von Schwierigkeiten beim Autofahren oder beim Lesen, was ihre Lebensqualität stark beeinträchtigt (71).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Auch soziale Probleme können zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität führen. Dazu zählen Einsamkeit, soziale Isolation, Kommunikationseinschränkungen, Einschränkungen der Kontaktfähigkeit oder der Entscheidungsfähigkeit und Konflikte in sozialen Interaktionen, zum Beispiel mit der Familie oder Angehörigen (42). In der Folge wird der Patient in seinen Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld beeinträchtigt werden kann.

Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23

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

EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Körperbild

Das soziale Leben der erkrankten Krebspatienten wird stark von dem körperlichen Bild beeinflusst, das Patienten von sich selbst haben. Kommt es bei der Behandlung von Brustkrebs zu einer Mastektomie, haben viele Frauen das Gefühl, einen Teil ihrer Weiblichkeit sowie ihrer Attraktivität zu verlieren. Insbesondere jüngere Frauen haben aufgrund von Scham oder körperlichem Unwohlsein nach einer solchen Behandlung Schwierigkeiten bei der Partnersuche. Die Behandlung von Brustkrebs kann zudem zu einer frühzeitigen Menopause führen – dies ist zusätzlich belastend und kann zu einer Verminderung des Weiblichkeitsgefühls führen (72).

EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Sexuelle Aktivität

Die weibliche Sexualfunktion wird von mehreren Bereichen und Faktoren wie Begehren, Erregung, Lubrikation, Orgasmus, Befriedigung, Schmerz, Körperbild, psychischer Gesundheit und Sinnlichkeit beeinflusst (73). Während der Behandlung von Brustkrebs können Störungen

der sexuellen Funktion unterschiedlicher Ursache auftreten und dauerhaft anhalten (74). So zeigte sich in einer australischen Studie, dass ein großer Anteil von Patientinnen unter 70 Jahren mit behandeltem Brustkrebs (70 %) unter sexuellen Funktionsstörungen litten (75). Besonders hervorzuheben bleibt, dass sexuelle Probleme zu erheblichem emotionalem Leid führen können, einschließlich Traurigkeit, Depression, Schwierigkeiten mit dem Körperbild, Stigmatisierung und negativen Auswirkungen auf persönliche Beziehungen (73).

EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Sexueller Genuss

Die Diagnose Brustkrebs kann zu jahrelanger Störung der Sexualität führen (76). Nach einer Mastektomie fehlt mit dem Verlust der Brust eine erogene Zone. Zudem kann die psychische Belastung dazu führen, dass Frauen weniger Lust an Sex empfinden. Müdigkeit und Schmerzen können zu weniger sexuellen Interaktionen und generell zu sexueller Unzufriedenheit führen (77).

EORTC QLQ-BR23: Funktionsskala Zukunftsperspektive

Oft besteht bei Frauen nach der erfolgreichen Therapie des Brustkrebses die Angst vor einem Rezidiv, vor Metastasen oder der Entwicklung eines neuen Brustkrebses. Auch die Arbeitssituation kann Grundlage von Ängsten in Bezug auf die Zukunft sein, dazu zählen Sorgen wie die Offenlegung der Erkrankung, der Wiedereintritt in den Beruf, Belastbarkeit, Versicherungsleistungen sowie Stigmatisierung und Diskriminierung (78). Mütter leiden besonders unter der Angst im Falle ihres Todes Kinder zu hinterlassen, die ohne ihre Mutter aufwachsen (72).

Nebenwirkungen

Um die Erfolgswahrscheinlichkeit der Therapie zu erhöhen, sind die Patienten in der kurativen Therapiesituation bereit, eine größere Belastung durch therapieassoziierte Nebenwirkungen hinzunehmen. Die Patienten wägen die vorübergehende Belastung durch Therapien sorgfältig gegenüber der Chance auf Heilung und der langfristigen Prognose ab.

Dies war u. a. das Ergebnis einer deutschlandweiten Befragung von 41 Patientinnen mit frühem Brustkrebs. Für die Patientinnen war vor allem die Wirksamkeit der Therapie von Bedeutung. Möglichen Nebenwirkungen wurde eine geringe Bedeutung zugemessen und diese wurden zugunsten eines wirksamen Medikamentes weitgehend toleriert (20).

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 Systemorganklasse [System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [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 Abschnitt 4.3.1.3.1 genannten Kriterien.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Endpunkte Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (Adverse Events of Special Interest, AEOSI) und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) als ergänzende Endpunkte dargestellt.

4.2.5.2.1 Verwendete statistische Methoden

Auswertungspopulationen

Intention-To-Treat (ITT)

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

Die ITT-Population wird für die Analysen der Endpunkte Gesamtüberleben, Pathologische Komplettremission und Brusterhaltende Operationen herangezogen.

All-Participants-as-Treated (APaT)

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

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

Full-Analysis-Set (FAS)

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

Die jeweilige FAS-Population wurde für die Analysen der Endpunkte Brusterhaltende Operationen und die patientenberichteten Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, EQ-5D VAS) herangezogen.

Datenschnitte

Die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bildet der zulassungsbegründende Datenschnitt (23. März 2021). Eine detaillierte Übersicht der geplanten bzw. durchgeführten Datenschnitte aus der Studie KEYNOTE 522 bieten Abschnitt 4.3.1.2.1 und Tabelle 4-14.

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

Das Ausmaß des Behandlungseffekts wird anhand des Relativen Risikos nach der Mantel-Haenszel-Methode ausgewertet. Zum Vergleich der pathologischen Komplettremission und der Brusterhaltenden Operationen zwischen den Behandlungsarmen wird das Relative Risiko mit zugehörigem 95 %-KI- und p-Wert dargestellt. Bei Ereigniszahlen $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ 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 mithilfe der Miettinen und Nurminen-Methode ausgewertet wird (79). Die Analyse wird stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (alle 3 Wochen [Q3W] vs. einmal wöchentlich).

Time-To-Event (TTE)-Endpunkte

Alle im Dossier dargestellten Hauptanalysen zu den Endpunkten Mortalität (Gesamtüberleben) und Ereignisfreies Überleben und Nebenwirkungen werden mithilfe von TTE-Analysen ausgewertet. Die Bestimmung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik; Score Test im Fall von 0 Ereignissen in einem der Studienarme) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, stratifiziert nach Nodal Status (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich). Die Stratifizierungsvariablen werden als Kovariablen in das Modell mit aufgenommen. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird ein unstratifiziertes Modell verwendet.

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

Auswertungsmethode der Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Für die Gesamtraten der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) und Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT), welche die

in Tabelle 4-5 genannten Inzidenzkriterien erfüllen, werden adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI- und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Der Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse wird auf Ebene von SOC bzw. PT deskriptiv berichtet.

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

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

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wird unterstützend zu dem nominalen p-Wert ein adjustierter p-Wert dargestellt. Dieser p-Wert wird auf SOC-Ebene anhand der False Discovery Rate (FDR)-Methodik (80) bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik (81) 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

Auswertungen zu longitudinalen Endpunkten werden mittels constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) berechnet (82). Hierbei gehen die Daten jeder Visite eines Patienten über die gesamte jeweilige Behandlungsphase in die Berechnungen mit ein. Dies entspricht dem präspezifizierten Vorgehen in der Studie KEYNOTE 522.

Gemäß Studienprotoll und statistischem Analyseplan sollten Analysen nur für Zeitpunkte durchgeführt werden, zu denen die Rücklaufquoten über 60 % liegen. Für den Studienbericht wurden Analysen innerhalb der neoadjuvanten Phase und von Beginn der adjuvanten Therapie bis zu Woche 24 in der adjuvanten Phase erstellt, spätere Zeitpunkte wurden nicht betrachtet. Diese präspezifizierten Analysen (Veränderung zu Baseline der jeweiligen Behandlungsphase mittels cDLA) werden vorgelegt. Der Vollständigkeit halber wurden diese Analysen auch für

die Einzelskalen der jeweiligen Fragebögen durchgeführt und dargestellt sowie zusätzlich Effektschätzer für die Veränderung zu Baseline berechnet.

Aufgrund der in diesem Erkrankungsstadium besonderen Relevanz der Beobachtungszeitpunkte nach Therapieende ist bei niedrigen Rücklaufquoten und potenziell informativ fehlenden Werten eine Auswertung mittels Responderanalyse nach Beendigung der Behandlung nicht zielführend.

Das cLDA-Modell mit dem jeweiligen Score als Zielgröße beinhaltet die Stratifikationsfaktoren als Kovariablen und die Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt. Patienten mit fehlenden Werten zu Baseline werden aus der Modellberechnung ausgeschlossen. Der geschätzte Behandlungseffekt wird als mittlere Veränderung gegenüber dem Wert zu Baseline dargestellt. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen werden durch eine Mittelwertdifferenz inklusive zugehörigem 95 %-KI angegeben. Bei signifikanten Effekten zwischen den Interventionen (KI schließt die 0 nicht ein) wird darüber hinaus die Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g inklusive zugehörigem 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 (4).

Auswertungen über den Studienverlauf

Für die geforderten Nebenanalysen zu den patientenberichteten Endpunkten wird ergänzend eine deskriptive Übersicht zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten für alle Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D VAS) in Anhang 4-G 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 Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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

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

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

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

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

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

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.

Es werden für die Studie KEYNOTE 522 in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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. Zudem werden alle a priori definierten Subgruppenmerkmale für die co-primären Endpunkte Ereignisfreies Überleben und Pathologische Komplettremission auf mögliche Effektmodifikationen berücksichtigt. Darüber hinaus werden für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zusätzlich die präspezifizierten Subgruppen berichtet, die aus medizinischer Perspektive wichtige Indikatoren für die Erkrankung sind. Da in der Studie keine männlichen Patienten berücksichtigt wurden, wird auf die Auswertung der Subgruppe Geschlecht verzichtet.

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

- Unerwünschte Ereignisse gesamt:
(Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm)
- ODER**
- (Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm)

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5):
(Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm)

ODER

(Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm)

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

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

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Subgruppen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Subgruppe ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt (4). Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mithilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 1).

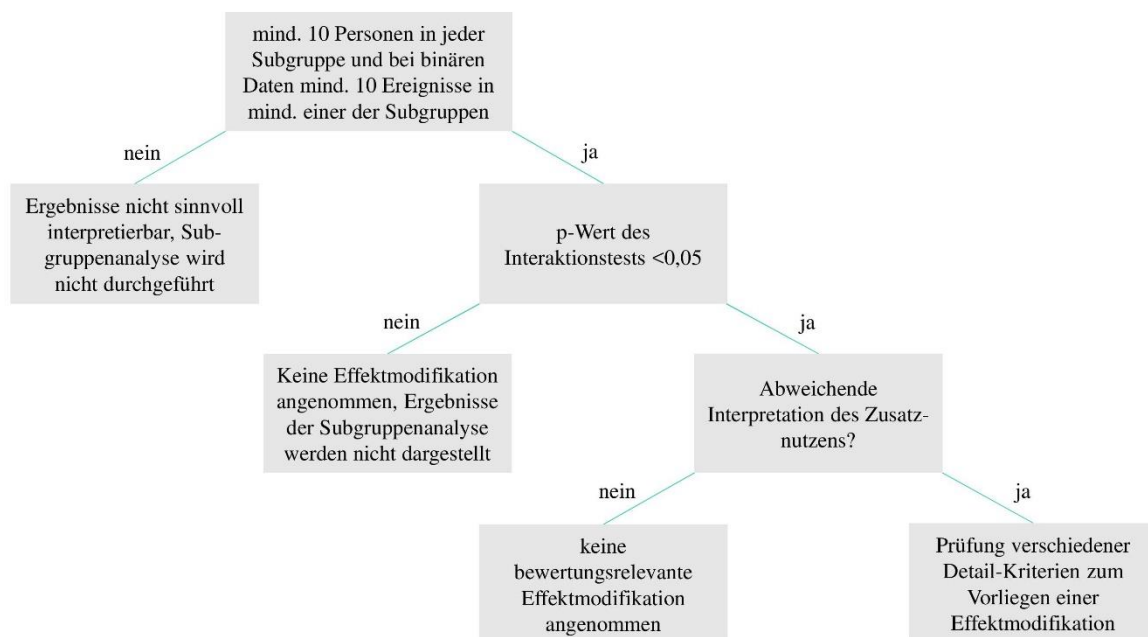


Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen (Eigene Darstellung)

Vor Durchführung des Interaktionstests wird geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patienten in den Subgruppen eingeschlossen war und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten waren, um das Ergebnis der Subgruppenanalysen sinnvoll interpretieren zu können. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.1 wird ein Interaktionstest folglich nur dann

durchgeführt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind (4) – 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 6.1

	Intervention		Kontrolle	
	Anzahl der Patienten ^a	Patienten mit Ereignis ^b	Anzahl der Patienten ^a	Patienten mit Ereignis ^b
Kategorie 1	N ₁	n ₁	N ₂	n ₂
Kategorie 2	N ₃	n ₃	N ₄	n ₄

a: Number of participants: Intention-To-Treat-Population
b: Zusätzliches Kriterium bei binären und TTE-Endpunkten
N: Anzahl der Patienten; n: Patienten mit Ereignis; TTE: Time-To-Event

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

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

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für alle relevanten Endpunkte tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 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 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 (83, 84):

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

Analysierte Subgruppen

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

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

dargestellt, welche für die Studie KEYNOTE 522 gemäß Protokoll präspezifiziert sind. Da in der Studie KEYNOTE 522 nur ein männlicher Patient eingeschlossen wurde, wird auf die Auswertung der Subgruppe Geschlecht verzichtet.

Für alle patientenrelevanten Endpunkte und alle relevanten SOC/PT werden zusätzlich Subgruppenanalysen derjenigen Merkmale dargestellt, die bei Randomisierung zur Stratifizierung verwendet wurden:

- Nodalstatus (positiv vs. negativ)
- Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)
- Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)

Für den primären Endpunkt Pathologische Komplettremission (pCR)-Rate (ypT0/Tis ypN0) und Ereignisfreies Überleben werden zudem folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Tumor PD-L1-Status (positiv vs. negativ)
- Menopausalstatus (Prämenopause vs. Postmenopause)
- Ethnie (hispanisch vs. nicht hispanisch)
- Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Status (Immunhistochemie (IHC 2+ (but Fluorescence In Situ Hybridization [FISH]-) vs. IHC 0-1+)
- Laktatdehydrogenase (LDH) zu Studienbeginn (> Upper Limit of Normal [ULN] vs. ≤ ULN)

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

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

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

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

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

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

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

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

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

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

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

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

Da eine geeignete Studie für einen direkten Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT identifiziert wurde, wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier abgesehen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer / ggf. Datenschnitt	Therapiearme
KEYNOTE 522 NCT03036488	ja	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: 8 Jahre 7 Monate ^a <u>Datenschnitte:</u> 1. Datenschnitt: 24 September 2018 (Interim-analyse 1) 2. Datenschnitt: 24 April 2019 (Interim-analyse 2) 3. Datenschnitt: 23. März 2020 (Interim-analyse 3) 4. Datenschnitt: 23. März 2021 (Interim-analyse 4) 5. Datenschnitt: 23. März 2022 (Interim-analyse 5) 6. Datenschnitt: 23. März 2023 (Interim-analyse 6) 7. Datenschnitt: 23. März 2024 (Interim-analyse 7)	<u>Interventionsarm:</u> Neoadjuvante Therapie: <ul style="list-style-type: none"> • 4 Zyklen (je 3 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Pembrolizumab 200 mg i.v. an Tag 1 ○ Paclitaxel 80 mg/m² i.v. an Tag 1, 8, und 15 ○ Carboplatin AUC 5 i.v. an Tag 1 oder AUC 1,5 i.v. an Tag 1, 8 und 15 gefolgt von: <ul style="list-style-type: none"> • 4 Zyklen (je 3 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Pembrolizumab 200 mg i.v. an Tag 1 ○ Doxorubicin 60 mg/m² oder Epirubicin 90 mg/m² i.v. an Tag 1 ○ Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v. an Tag 1 Operation: 3-6 Wochen nach Ende der neoadjuvanten Phase Adjuvante Therapie: <ul style="list-style-type: none"> • 9 Zyklen (je 3 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Pembrolizumab 200 mg i.v. an Tag 1

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen / laufend)	Studiendauer / ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				Finaler Datenschnitt: September 2026	<p>(Start 30-60 Tage nach OP)</p> <p><u>Kontrollarm:</u></p> <p>Neoadjuvante Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 Zyklen (je 3 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo i.v. an Tag 1 ○ Paclitaxel 80 mg/m² i.v. an Tag 1, 8, und 15 ○ Carboplatin AUC 5 i.v. an Tag 1 oder AUC 1,5 i.v. an Tag 1, 8 und 15 <p><u>gefolgt von:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 Zyklen (je 3 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo i.v. an Tag 1 ○ Doxorubicin 60 mg/m² oder Epirubicin 90 mg/m² i.v. an Tag 1 ○ Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v. an Tag 1 <p>Operation: 3-6 Wochen nach Ende der neoadjuvanten Phase</p> <p>Adjuvante Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9 Zyklen (je 3 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo i.v. an Tag 1 (Start 30-60 Tage nach OP)
P-RAD NCT04443348	nein	nein	laufend	Geschätzte Studiendauer: 2 Jahre 6 Monate ^a	<p><u>Interventionsarm A (kein Radiotherapie (RT) Boost)</u></p> <p>Kein RT-Boost + Pembrolizumab, gefolgt von Pembrolizumab + Chemotherapie mit Paclitaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid, optional zusätzlich Carboplatin.</p> <p>4-8 Zyklen Pembrolizumab (4 Zyklen vor der Operation und optional 4 Zyklen nach</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen / laufend)	Studiendauer / ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					<p>der Operation, nach Ermessen des Studienarztes).</p> <p><u>Interventionsarm B (niedrig dosierter RT-Boost)</u></p> <p>Niedrig dosierter RT-Boost + Pembrolizumab, gefolgt von Pembrolizumab + Chemotherapie mit Paclitaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid, optional zusätzlich Carboplatin.</p> <p>4-8 Zyklen Pembrolizumab (4 Zyklen vor der Operation und optional 4 Zyklen nach der Operation, nach Ermessen des Studienarztes</p> <p><u>Interventionsarm C (hoch dosierter RT-Boost)</u></p> <p>Hochdosierter RT-Boost + Pembrolizumab, gefolgt von Pembrolizumab + Chemotherapie mit Paclitaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid, optional zusätzlich Carboplatin.</p> <p>4-8 Zyklen Pembrolizumab (4 Zyklen vor der Operation und optional 4 Zyklen nach der Operation, nach Ermessen des Studienarztes</p>
<p>a: Die Dauer bezieht sich auf die Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen des primären Studienziels/der primären Studienziele</p> <p>AUC: Area Under the Curve; i.v.: intravenös; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; OP: Operation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-7 ist der 23.05.2022.

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
P-RAD NCT04443348	Nicht E2, Nicht E3

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 20. April 2022 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie als neoadjuvante und Pembrolizumab als Monotherapie als adjuvante Therapie ergab insgesamt 677 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 117) wurden die verbleibenden 560 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 557 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbliebenen drei Publikation erfüllten die Einschlusskriterien (Tabelle 4-3) und wurden im Volltext gesichtet. Die bibliografische Literaturrecherche ergab für das zu bewertende Arzneimittel drei relevante Treffer zur Studie KEYNOTE 522 (siehe

Abbildung 2) (85-87).

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

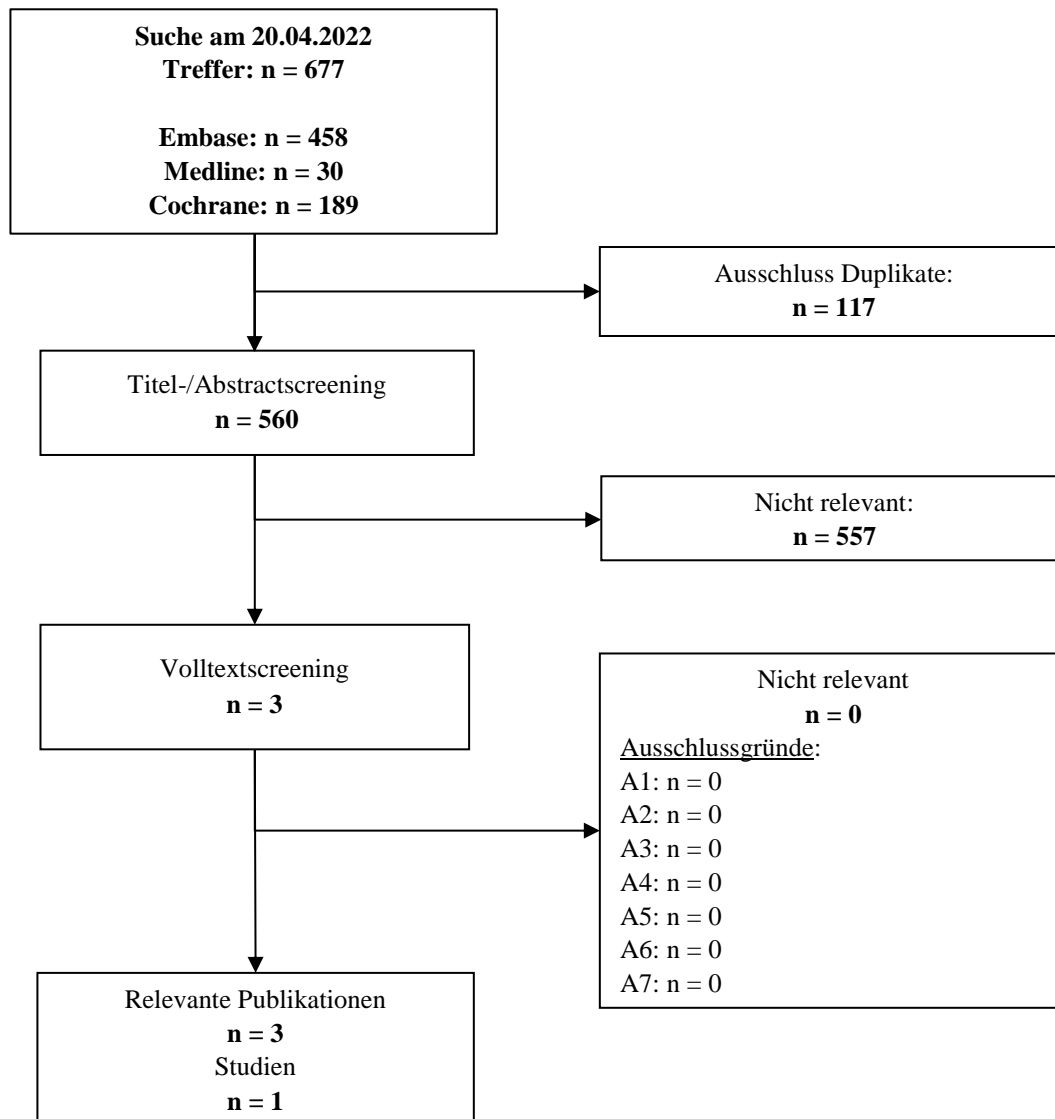


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Die Suche erfolgte am 20. April 2022 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde eine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-9). Über das Suchportal der EMA oder der AMIce-Datenbank konnten bei der Suche am 20. April 2022 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation, oder der Studienbericht identifiziert werden.

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind in Anhang 4-B1 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
KEYNOTE 522	ClinicalTrials.gov: NCT03036488 (88) EU-CTR: 2016-004740-11 (89) ICTRP: NCT03036488 (90) EUCTR2016-004740-11-SE (91)	ja	ja	laufend
<p>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 EudraCT: European Union Drug Regulatory Authorities; EU: Europäische Union; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; NCT: National Clinical Trial; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-9 ist der 20. April 2022.

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 522 erfolgte am 20. April 2022 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- KEYNOTE 522
- 3475-522
- MK-3475-522
- NCT03036488 (NCT-Nummer)
- EUCTR2016-004740-11 (EU-CTR-Nummer)

Die identifizierten Bewertungsverfahren mit den Verfahrensnummern:

- 2019-04-01-D-446
- 2019-10-01-D-470
- 2019-12-01-D-502
- 2021-04-01-D-653
- 2021-11-15-D-752

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

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevante Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie KEYNOTE 522 (siehe Tabelle 4-10).

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

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

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 20. April 2022.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register- einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
KEY- NOTE 522	ja	ja	nein	ja	ja (88-91)	ja (85-87)
<p>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</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 522	Randomisiert, placebokontrolliert, Phase III, doppelblind, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	<p><u>Studienpopulation gesamt</u> (N^a = 1174);</p> <p><u>Interventionsarm:</u> Neoadjuvante Therapie mit Pembrolizumab + Chemotherapie^b + adjuvante Therapie mit Pembrolizumab nach Operation (N^a = 784)</p> <p><u>Kontrollarm:</u> Neoadjuvante Therapie mit Placebo + Chemotherapie^b + adjuvante Therapie mit Placebo nach Operation (N^a = 390)</p>	<p><u>Studiendauer:</u> Screening: Bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn</p> <p>Behandlung: Bis alle Zyklen laut Prüfplan durchlaufen sind oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität^c.</p> <p>Neoadjuvante Behandlungsphase: (24 Wochen / 8 Zyklen) mit anschließender Operation (3-6 Wochen nach der letzten neoadjuvanten Behandlung)</p> <p>Adjuvante Behandlungsphase</p>	<p><u>177 Studienzentren in 21 Ländern:</u> Australien 6 Brasilien 7 Deutschland 8 Frankreich 10 Irland 2 Israel 6 Italien 6 Japan 19 Kanada 6 Kolumbien 6 Polen 8 Portugal 3 Russland 7 Singapur 1 Spanien 10 Schweden 4 Süd-Korea 4 Taiwan 6 Türkei 11 UK 6 USA 41</p>	<p><u>Primäre Endpunkte:</u> Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0), Ereignisfreies Überleben (EFS)</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, pathologische Komplettremission (ypT0 ypN0) und (ypT0/Tis), Krankheits-symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23) und Gesundheits-bezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23), Sicherheit und Verträglichkeit</p>

	(27 Wochen / 9 Zyklen)	<u>Studienperiode:</u> 07. März 2017 – noch laufend
	Nachbeobachtung 30 (UE) bzw. 90 (SUE) Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen nach neoadjuvanter Phase, Operation und adjuvanter Phase.	
	<u>Datenschnitte:</u> 1. Datenschnitt: 24. September 2018 (Interimanalyse 1) 2. Datenschnitt: 24. April 2019 (Interimanalyse 2) 3. Datenschnitt: 23. März 2020 (Interimanalyse 3) 4. Datenschnitt: 23. März 2021 (Interimanalyse 4) 5. Datenschnitt ^d 23. März 2022 (Interimanalyse 5) 6. Datenschnitt: 23. März 2023 (Interimanalyse 6) 7. Datenschnitt: 23. März 2024 (Interimanalyse 7)	

Finaler Datenschnitt: September 2026
a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat, Studienpopulation b: Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen c: Weitere Gründe für das Ende einer Behandlung: Nicht akzeptable Nebenwirkungen, Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes (wie Fortschreiten der Erkrankung oder Noncompliance der Studienteilnehmer) oder des Patienten, Schwangerschaft, Administrative Gründe d: Zum Datenschnitt wurde die Signifikanzschwelle für das Gesamtüberleben nicht unterschritten. Daher wird dieser Datenschnitt nicht ausgewertet. Die Verblindung bezüglich dieses Datenschnitts bleibt bestehen, somit werden keine Analysen durchgeführt BCS: Brusterhaltende Operation; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; N: Anzahl der Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes UE; UK: Vereinigtes Königreich; USA: Vereinigte Staaten von Amerika

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

Studie	Interventionsarm Pembrolizumab + Chemotherapie/ Pembrolizumab	Kontrollarm Placebo + Chemotherapie/ Placebo	Begleittherapien
KEYNOTE 522	<p>Neoadjuvante Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 Zyklen (je 3 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Pembrolizumab 200 mg i.v. an Tag 1 ○ Paclitaxel 80 mg/m² i.v. an Tag 1, 8, und 15 ○ Carboplatin AUC 5 i.v. an Tag 1 oder AUC 1,5 i.v. an Tag 1, 8 und 15 <p><u>gefolgt von:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 Zyklen (je 3 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Pembrolizumab 200 mg i.v. an Tag 1 ○ Doxorubicin 60 mg/m² oder Epirubicin 90 mg/m² i.v. an Tag 1 ○ Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v. an Tag 1 <p>Operation: 3-6 Wochen nach Ende der neoadjuvanten Phase</p> <p>Adjuvante Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9 Zyklen (je 3 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Pembrolizumab 200 mg i.v. an Tag 1 (Start 30-60 Tage nach OP) 	<p>Neoadjuvante Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 Zyklen (je 3 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo i.v. an Tag 1 ○ Paclitaxel 80 mg/m² i.v. an Tag 1, 8, und 15 ○ Carboplatin AUC 5 i.v. an Tag 1 oder AUC 1,5 i.v. an Tag 1, 8 und 15 <p><u>gefolgt von:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 Zyklen (je 3 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo i.v. an Tag 1 ○ Doxorubicin 60 mg/m² oder Epirubicin 90 mg/m² i.v. an Tag 1 ○ Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v. an Tag 1 <p>Operation: 3-6 Wochen nach Ende der neoadjuvanten Phase</p> <p>Adjuvante Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9 Zyklen (je 3 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo i.v. an Tag 1 (Start 30-60 Tage nach OP) 	<p><u>Erlaubte Begleittherapien:</u> Die für das Wohlergehen der Patienten notwendig sind.</p> <p><u>Nicht erlaubte Begleittherapien</u> während der Screening- und Behandlungsphase</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapien oder Immuntherapien, die nicht im Protokoll vordefiniert wurden • Andere klinische Prüfmedikationen als Pembrolizumab • Strahlentherapie (ausgenommen postoperativ laut Protokoll entsprechend der Standardbehandlung des Landes. • Lebendimpfstoffe innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation und während der Studienbehandlung • Glukokortikoide für andere Zwecke als die im Protokoll vordefinierten • Jegliche Therapie, die in der Kombination mit Paclitaxel, Carboplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin oder Epirubicin verboten sind (entsprechend dem jeweiligen Produktlabel)
<p>AUC: Area under the Curve; BCS: Brusterhaltende Operation; i.v. intravenös; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm, OP: Operation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten

unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studiendesign

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Studie KEYNOTE 522 identifiziert.

Bei der Studie KEYNOTE 522 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der neoadjuvanten Therapie von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gefolgt von Pembrolizumab als adjuvante Monotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie gefolgt von Placebo als adjuvante Therapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko.

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

- Interventionsarm:
 - Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel + Carboplatin über 4 Zyklen, gefolgt von [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid über 4 Zyklen)
 - Operation
 - Adjuvante Phase: Pembrolizumab über 9 Zyklen
- Kontrollarm:
 - Neoadjuvante Phase: Placebo in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel + Carboplatin über 4 Zyklen, gefolgt von [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid über 4 Zyklen)
 - Operation
 - Adjuvante Phase: Placebo über 9 Zyklen

Für die bessere Lesbarkeit wird im Folgenden ausschließlich die Bezeichnung Interventionsarm und Kontrollarm verwendet, diese Beschreibung bezieht sich auf beide Therapiephasen sowie die Nachbeobachtung, also über die gesamte Studiendauer hinweg.

Die Randomisierung erfolgte für die Gesamtpopulation stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgöße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich) in die zwei Studienarme.

Primäre Ziele der Studie waren herauszufinden, ob der Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm einen Vorteil hinsichtlich der pathologischen Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) zeigt und das Ereignisfreie Überleben verlängert ist.

Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer

Die Studie umfasst eine Screeningphase (bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn) und eine Behandlungsphase von bis zu 51 Wochen (8 Zyklen neoadjuvante Therapie + 9 Zyklen adjuvante Therapie). Nach der neoadjuvanten Behandlungsphase ist eine Therapiepause vorgesehen, in der die Operation zur Tumoresektion stattfinden soll.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 13,3 Monate im Interventionsarm und 13,6 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben betrug 37,2 Monate im Interventionsarm und 37,1 Monate im Kontrollarm. Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Ereignisfreies Überleben betrug 36,9 Monate im Interventionsarm und 36,5 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität betrug 19,7 Monate (EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) bzw. 19,6 Monate (EORTC QLQ-BR23) im Interventionsarm und 19,4 Monate (alle drei Fragebögen) im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt betrug 14,3 Monate im Interventionsarm und 14,6 Monate im Kontrollarm. Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse betrug 16,2 Monate im Interventionsarm und 16,6 Monate im Kontrollarm.

Eine Nachbeobachtungsphase der Patienten erfolgt jeweils 30 Tage (unerwünschte Ereignisse, UE) bzw. 90 Tage (schwerwiegende UE, SUE) nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie, nach Operation sowie nach adjuvanter Therapie zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen und von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Datenschnitte

Für die KEYNOTE 522 sind zum Zeitpunkt der Einreichung fünf Datenschnitte erfolgt:

Erster Datenschnitt vom 24. September 2018 (Interimanalyse 1 – präspezifiziert)

Die erste Interimanalyse wurde am 24. September 2018 durchgeführt und war präspezifiziert. Primäres Ziel der Interimanalyse war die Zwischenauswertung des Endpunkts pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0). Die erste Interimanalyse erfolgte, nachdem die ersten 602 (> 500) randomisierten Patienten etwa 6 Monaten neoadjuvanter Therapie erhalten haben und die Tumoresektion stattgefunden hat.

Für den ersten Datenschnitt wurde kein Studienbericht erstellt.

Zweiter Datenschnitt vom 24. April 2019 (Interimanalyse 2 – präspezifiziert)

Die zweite Interimanalyse wurde am 24. April 2019 durchgeführt und war präspezifiziert. Primäres Ziel der Interimanalyse war die finale Auswertung des Endpunkts pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) und eine Zwischenauswertung des Endpunktes Ereignisfreies Überleben.

Die Interimanalyse war etwa 24 Monate nach Randomisierung des ersten Patienten geplant, nachdem ca. 93 Ereignisse im Endpunkt Ereignisfreies Überleben beobachtet werden. Für den Endpunkt Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) wurde angenommen, dass etwa 1.000 Patienten ihre Operation ca. 6 Monate nach der adjuvanten Therapie erhalten haben.

Für den ersten und zweiten Datenschnitt wurde nach Durchführung des zweiten Datenschnitts ein Studienbericht erstellt.

Dritter Datenschnitt vom 23. März 2020 (Interimanalyse 3 – präspezifiziert)

Die dritte Interimanalyse wurde am 23. März 2020 durchgeführt und war präspezifiziert. Primäres Ziel der Interimanalyse war die Zwischenauswertung des Endpunktes Ereignisfreies Überleben.

Die Interimanalyse war 36 Monate nach Randomisierung des ersten Patienten geplant, nach schätzungsweise 154 Ereignissen im Endpunkt Ereignisfreies Überleben.

Für den dritten Datenschnitt wurde kein Studienbericht erstellt.

4. Datenschnitt vom 23. März 2021 (Interimanalyse 4 – präspezifiziert)

Die vierte Interimanalyse wurde am 23. März 2021 durchgeführt und war präspezifiziert. Primäres Ziel der Interimanalyse war die Auswertung des Endpunktes Ereignisfreies Überleben.

Die Interimanalyse war etwa 48 Monate nach Randomisierung des ersten Patienten geplant, nach schätzungsweise 201 Ereignissen im Endpunkt Ereignisfreies Überleben.

Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen des 4. Datenschnitts.

5. Datenschnitt vom 23. März 2022 (Interimanalyse 5 – präspezifiziert)

Der Datenschnitt für die fünfte Interimanalyse wurde wie geplant durchgeführt. Zum Datenschnitt wurde die Signifikanzschwelle für das Gesamtüberleben nicht unterschritten. Daher wird dieser Datenschnitt nicht ausgewertet. Die Verblindung bezüglich dieses Datenschnitts bleibt bestehen, somit werden keine Analysen durchgeführt.

Tabelle 4-14 Übersicht zu den erfolgten Datenschnitten für KEYNOTE 522

Datenschnitt	Zeitpunkt des Datenschnitts	Endpunkte/ Endpunktkategorien	Relevanz für Zusatznutzenableitung
Erster Datenschnitt: Interimanalyse 1 ^a (präspezifiziert)	24. September 2018	Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen	Nicht relevant
Zweiter Datenschnitt: Interimanalyse 2 (präspezifiziert)	24. April 2019	Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen	Nicht relevant
Dritter Datenschnitt: Interimanalyse 3 ^a (präspezifiziert)	23. März 2020	Es liegen keine Analysen vor	Nicht relevant
Vierter Datenschnitt: Interimanalyse 4 (präspezifiziert)	23. März 2021	Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen	<u>Primärer Datenschnitt</u> für die vorliegende Nutzenbewertung, da dieser aufgrund der längsten Beobachtungsdauer den höchsten Informationsgehalt bietet
Fünfter Datenschnitt: Interimanalyse 5 (präspezifiziert)	23. März 2022	Mortalität	Nicht relevant ^b

a: Für die Interimanalyse 3 wurde kein Studienbericht erstellt

b: Zur Interimanalyse 5 wurde die Signifikanzschwelle für das Gesamtüberleben nicht unterschritten. Daher wird dieser Datenschnitt nicht ausgewertet. Die Verblindung bezüglich dieses Datenschnitts bleibt bestehen, somit werden keine Analysen durchgeführt. Für die Interimanalyse 5 wird dementsprechend auch kein Studienbericht erstellt

Patientencharakteristika

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 522 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab N ^d = 784	Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo N ^d = 390
Geschlecht, n (%)		
Männlich	1 (0,1)	0 (0,0)
Weiblich	783 (99,9)	390 (100,0)
Alter (Jahre), n(%)		
< 65	700 (89,3)	342 (87,7)
≥ 65	84 (10,7)	48 (12,3)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	49,2 (11,8)	49,1 (11,9)
Median (Q1; Q3)	49,0 (40,0; 57,0)	48,0 (41,0; 57,0)
Min, Max	22,0; 80,0	24,0; 79,0

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 522 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab N ^d = 784	Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo N ^d = 390
Abstammung, n (%)		
Eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas	14 (1,8)	7 (1,8)
Asiaten	149 (19,0)	89 (22,8)
Schwarz oder Afroamerikaner	38 (4,8)	15 (3,8)
Mehrere	13 (1,7)	6 (1,5)
Eingeborene Hawaiianer oder Ureinwohner der pazifischen Inseln	1 (0,1)	0 (0,0)
Weiß	504 (64,3)	242 (62,1)
Fehlend	65 (8,3)	31 (7,9)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder Latino	86 (11,0)	39 (10,0)
Nicht Hispanisch oder Latino	615 (78,4)	307 (78,7)
Nicht berichtet	46 (5,9)	28 (7,2)
Unbekannt	19 (2,4)	11 (2,8)
Fehlend	18 (2,3)	5 (1,3)
Region, n(%)		
Nordamerika	166 (21,2)	78 (20,0)
Europa	388 (49,5)	180 (46,2)
Australien	23 (2,9)	16 (4,1)
Asien	166 (21,2)	91 (23,3)
Rest der Welt	41 (5,2)	25 (6,4)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	678 (86,5)	341 (87,4)
1	106 (13,5)	49 (12,6)
Lactatdehydrogenase zu Studienbeginn, n (%)		
≤ ULN	631 (80,5)	309 (79,2)
> ULN	149 (19,0)	80 (20,5)
Fehlend	4 (0,5)	1 (0,3)
Menopausalstatus, n (%)		
Prämenopause	438 (55,9)	221 (56,7)
Postmenopause	345 (44,0)	169 (43,3)
Fehlend	1 (0,1)	0 (0,0)
Wahl von Carboplatin (tatsächlich erhalten), n (%)		
Q3W	334 (42,6)	167 (42,8)
einmal wöchentlich	444 (56,6)	220 (56,4)
Fehlend	6 (0,8)	3 (0,8)
Wahl von Carboplatin (geplant), n (%)		
Q3W	335 (42,7)	167 (42,8)
einmal wöchentlich	449 (57,3)	223 (57,2)
Größe des Primärtumors (tatsächlich), n (%)		
T1	53 (6,8)	24 (6,2)
T2	528 (67,3)	266 (68,2)
T3	145 (18,5)	73 (18,7)
T4	58 (7,4)	27 (6,9)
Größe des Primärtumors (geplant), n (%)		
Tumorgröße: T1/T2	580 (74,0)	290 (74,4)
Tumorgröße: T2/T3	204 (26,0)	100 (25,6)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 522 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab N ^d = 784	Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo N ^d = 390
Lymphknotenbeteiligung (tatsächlich), n (%)		
N0	376 (48,0)	194 (49,7)
N1	322 (41,1)	153 (39,2)
N2	85 (10,8)	42 (10,8)
N3	1 (0,1)	1 (0,3)
Lymphknotenbeteiligung (geplant), n (%)		
Nodalstatus: positiv	405 (51,7)	200 (51,3)
Nodalstatus: negativ	379 (48,3)	190 (48,7)
Metastasen, n(%)		
M0	784 (100,0)	390 (100,0)
Krankheitsstadium, n (%)		
Stadium I	0 (0,0)	1 (0,3)
Stadium II	590 (75,3)	291 (74,6)
Stadium III	194 (24,7)	98 (25,1)
PD-L1 CPS 1 Schwellenwert, n (%)		
PD-L1 CPS ≥ 1	656 (83,7)	317 (81,3)
PD-L1 CPS < 1	128 (16,3)	69 (17,7)
Unbekannt	0 (0,0)	4 (1,0)
PD-L1 CPS 10 Schwellenwert, n (%)		
PD-L1 CPS ≥ 10	393 (50,1)	177 (45,4)
PD-L1 CPS < 10	391 (49,9)	209 (53,6)
Unbekannt	0 (0,0)	4 (1,0)
PD-L1 CPS 20 Schwellenwert, n (%)		
PD-L1 CPS ≥ 20	247 (31,5)	121 (31,0)
PD-L1 CPS < 20	537 (68,5)	265 (67,9)
Unbekannt	0 (0,0)	4 (1,0)
HER2 Status, n (%)		
IHC: 0-1+	595 (75,9)	286 (73,3)
IHC: 2+ (aber FISH-)	188 (24,0)	104 (26,7)
Fehlend	1 (0,1)	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 23. März 2021		
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen		
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen		
d: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population		
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FISH: Fluorescence In Situ Hybridization; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; IHC: Immunhistochemie; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; Q3W: alle 3 Wochen; SD: Standardabweichung; ULN: Upper Limit of Normal		

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab		Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo	
	n	(%)	n	(%)
Patienten in der Population ^d	784		390	
Status der Studie				
Abgebrochen	89	(11,4)	62	(15,9)

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab		Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo	
	n	(%)	n	(%)
Todesfall	79	(10,1)	55	(14,1)
Lost to follow-up	1	(0,1)	0	(0,0)
Nicht mit COVID-19 assoziiert, keine weiteren Informationen	1	(0,1)	0	(0,0)
Rücknahme der Einverständniserklärung	9	(1,1)	7	(1,8)
Nicht mit COVID-19 assoziiert, keine weiteren Informationen	8	(1,0)	7	(1,8)
Nicht mit COVID-19 assoziiert, im Anschluss verstorben	1	(0,1)	0	(0,0)
Laufend	695	(88,6)	328	(84,1)
Status der Studienmedikation in der neoadjuvanten Behandlung 1				
Begonnen ^e	778		389	
Vollständig	684	(87,9)	356	(91,5)
Abgebrochen	94	(12,1)	33	(8,5)
Unerwünschtes Ereignis	73	(9,4)	21	(5,4)
Klinische Progression	0	(0,0)	3	(0,8)
Entscheidung des Prüfarztes	11	(1,4)	3	(0,8)
Krankheitsprogression	3	(0,4)	5	(1,3)
Rücknahme der Einverständniserklärung	7	(0,9)	1	(0,3)
Status der Studienmedikation in der neoadjuvanten Behandlung 2				
Begonnen ^e	726		369	
Vollständig	660	(90,9)	343	(93,0)
Abgebrochen	66	(9,1)	26	(7,0)
Unerwünschtes Ereignis	46	(6,3)	14	(3,8)
Klinische Progression	2	(0,3)	1	(0,3)
Entscheidung des Prüfarztes	9	(1,2)	5	(1,4)
Krankheitsprogression	5	(0,7)	2	(0,5)
Rücknahme der Einverständniserklärung	4	(0,6)	4	(1,1)
Status der Studienmedikation in der adjuvanten Behandlung				
Begonnen ^e	588		331	
Vollständig	487	(82,8)	283	(85,5)
Abgebrochen	101	(17,2)	48	(14,5)
Status der Studienmedikation in der adjuvanten Behandlung				
Unerwünschtes Ereignis	42	(7,1)	10	(3,0)
Entscheidung des Prüfarztes	17	(2,9)	3	(0,9)
Rückfall/Rezidiv	20	(3,4)	18	(5,4)
Rücknahme der Einverständniserklärung	22	(3,7)	17	(5,1)
a: Datenschnitt: 23. März 2021				
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen				
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen				
d: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population				
e: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population				
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				
Die Ursache, dass Patienten keine neoadjuvante Behandlung 1 erhalten haben, obwohl sie randomisiert wurden, ist auf eine irrtümliche Randomisierung oder eine Rücknahme der Einverständniserklärung durch den Patienten vor der Dosierung zurückzuführen				
Patienten, die die neoadjuvante Behandlung 1 abgeschlossen oder abgebrochen haben, dürfen die neoadjuvante Behandlung 2 beginnen oder sich der Operation unterziehen und Patienten, die die neoadjuvante Behandlung 2 abgeschlossen oder abgebrochen haben, dürfen sich der Operation unterziehen				

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab		Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gescreente Patienten					1608	
Patienten, bei denen das Screening fehlgeschlagen ist					434	(27,0)
Randomisierte Patienten	784		390		1174	
Unbehandelte Patienten	1	(0,1)	1	(0,3)	2	(0,2)
Behandelte Patienten	783	(99,9)	389	(99,7)	1172	(99,8)
Patienten, die operiert wurden, aber keine Studienmedikation erhalten haben	5	(0,6)	0	(0,0)	5	(0,4)
Patienten, die sich in Behandlung befinden	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Patienten, die alle Behandlungen abgeschlossen haben	487	(62,1)	283	(72,6)	770	(65,6)
Patienten, die alle Behandlungen abgebrochen haben	291	(37,1)	106	(27,2)	397	(33,8)
Abgebrochen in der neoadjuvanten Phase ^d	190	(24,2)	58	(14,9)	248	(21,1)
Unerwünschtes Ereignis	112	(14,3)	20	(5,1)	132	(11,2)
Klinische Progression	2	(0,3)	3	(0,8)	5	(0,4)
Entscheidung des Prüfarztes	32	(4,1)	15	(3,8)	47	(4,0)
Krankheitsprogression	8	(1,0)	7	(1,8)	15	(1,3)
Rückfall/Rezidiv ^e	7	(0,9)	3	(0,8)	10	(0,9)
Rücknahme der Einverständniserklärung	29	(3,7)	10	(2,6)	39	(3,3)
Abgebrochen in der adjuvanten Phase ^f	101	(12,9)	48	(12,3)	149	(12,7)
Unerwünschtes Ereignis	42	(5,4)	10	(2,6)	52	(4,4)
Entscheidung des Prüfarztes	17	(2,2)	3	(0,8)	20	(1,7)
Rückfall/Rezidiv	20	(2,6)	18	(4,6)	38	(3,2)
Rücknahme der Einverständniserklärung	22	(2,8)	17	(4,4)	39	(3,3)
Patienten mit Operation	768	(98,0)	381	(97,7)	1149	(97,9)
Patienten ohne Operation	16	(2,0)	9	(2,3)	25	(2,1)

a: Datenschnitt: 23. März 2021
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen
d: Zu den Patienten, die in der neoadjuvanten Phase abgebrochen haben, gehören Patienten, die während oder nach der neoadjuvante Behandlung 1, der neoadjuvante Behandlung 2 oder der definitiven Operation abgebrochen haben
e: Bei Patienten, die aufgrund eines Rezidivs die neoadjuvante Phase abgebrochen haben, handelt es sich um Patienten, die sich einer Operation unterzogen haben, aber keine adjuvante Behandlung erhalten haben
f: Zu den Patienten, die in der adjuvanten Phase abgebrochen haben, gehören Patienten, die während/nach einer adjuvanten Bestrahlung oder während einer adjuvanten Behandlung abgebrochen haben

Insgesamt wurden 1.174 Patienten in die Studie KEYNOTE 522 eingeschlossen, wovon 784 Patienten in den Interventionsarm (Pembrolizumab + neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von Pembrolizumab als adjuvante Monotherapie) und 390 Patienten in den Kontrollarm (Placebo + neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von Placebo als adjuvante Therapie) randomisiert wurden.

768 (98,0 %) Patienten im Interventionsarm haben sich einer Operation zur Tumorresektion unterzogen.

Im Interventionsarm haben 783 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten. 487 (62,1 %) Patienten haben die Behandlung (neoadjuvant + adjuvant) abgeschlossen. Zum Datenschnitt hatten alle Patienten im Interventionsarm die Behandlung beendet.

Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie in der neoadjuvanten Phase waren Unerwünschte Ereignisse (112 Patienten, 14,3 %), Prüfarztentscheidung (32 Patienten, 4,1 %) und Rücknahme der Einverständniserklärung (29 Patienten, 3,7 %). In der adjuvanten Phase waren Unerwünschte Ereignisse (42 Patienten, 5,4 %), Rücknahme der Einverständniserklärung (22 Patienten, 2,8 %) und Rückfall/Rezidiv (20 Patienten, 2,6 %) die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch.

Im Kontrollarm haben 389 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten. 381 (97,7 %) Patienten haben sich einer Operation unterzogen. 283 (72,6 %) Patienten haben die Behandlung (neoadjuvant + adjuvant) abgeschlossen. Zum Datenschnitt hatten alle Patienten im Kontrollarm die Behandlung beendet.

Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie in der neoadjuvanten Phase waren Unerwünschte Ereignisse (20 Patienten, 5,1 %), Prüfarztentscheidung (15 Patienten, 3,8 %), oder Rücknahme der Einverständniserklärung (10 Patienten, 2,6 %). In der adjuvanten Phase waren Unerwünschte Ereignisse (10 Patienten, 2,6 %), Rücknahme der Einverständniserklärung (17 Patienten, 4,4 %) oder Rückfall/Rezidiv (18 Patienten, 4,6 %) die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch.

Detaillierte Informationen zum Patientenfluss der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 522 sind Anhang 4-E zu entnehmen.

Das mediane Alter der Patienten war 49,0 Jahre im Interventionsarm und 48,0 Jahre im Kontrollarm. Es wurde ein Mann eingeschlossen, dieser wurde in den Interventionsarm randomisiert. In Bezug auf die Region waren die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Nordamerika: 21,2% im Interventionsarm und 20,0 % im Kontrollarm; Europa: 49,5 % im Interventionsarm und 46,2 % im Kontrollarm; Australien: 2,9 % im Interventionsarm und 4,1 % im Kontrollarm; Asien: 21,2 % im Interventionsarm und 23,3 % im Kontrollarm; Rest der Welt: 5,2 % im Interventionsarm und 6,4 % im Kontrollarm). Entsprechend war der Anteil an Patienten mit weißer Hautfarbe 64,3 % im Interventionsarm und 62,1 % im Kontrollarm. Auch beim ECOG-Leistungsstatus zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (ECOG-Leistungsstatus von 0 : 86,5 % im Interventionsarm und 87,4 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 1 : 13,5 % im Interventionsarm und 12,6 % im Kontrollarm).

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Patientenmerkmale (siehe Tabelle 4-15 bis Tabelle 4-17). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patienten unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher ausgeschlossen werden.

Bewertung auf Grundlage der Studienpopulation

Da im Rahmen der Zulassung keine Einschränkungen hinsichtlich der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 522 erfolgt sind, die Verwendung des zu bewertenden Arzneimittels zulassungskonform erfolgte und die zVT adäquat abgebildet wird, wird die gesamte Studienpopulation als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 522 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie in der Neoadjuvanz gefolgt von Pembrolizumab als adjuvante Monotherapie 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 4-18: 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 522	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 522 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 522 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser doppelblinden Studie waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 522 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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^c	Nebenwirkungen
KEYNOTE 522	ja	ja	ja	ja
a: Mortalität: Gesamtüberleben b: Morbidität: Ereignisfreies Überleben, pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0), Brusterhaltende Operationen, Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) c: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23) d: Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ^e sowie die weiteren ergänzenden Endpunkte Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) und Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) e: Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. AEOSI: Adverse Events of Special Interest; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; 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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.
3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

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 Anhangenannten 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 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 522	Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht versterben, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patienten, die zum Datenschnitt noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Die Erhebung erfolgt innerhalb der ersten zwei Jahre nach Randomisierung alle drei Monate, ab dem dritten bis zum Ende des fünften Jahres nach Randomisierung alle sechs Monate und danach jährlich. Bei Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende endet die Nachbeobachtung. Für die Auswertungen wurde der vierte Datenschnitt (23. März 2021) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.
ITT: Intention-To-Treat	

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

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

Tabelle 4-21: 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 355						
Gesamtüberleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 522 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

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

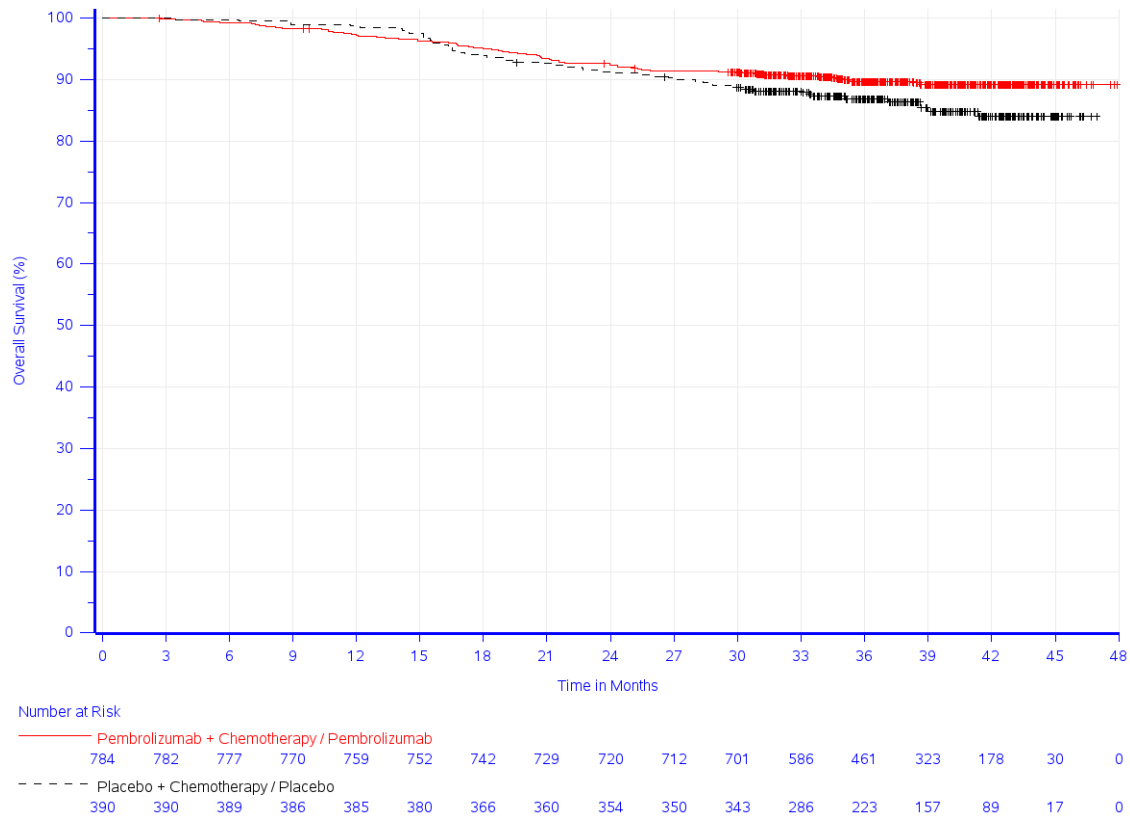
Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo	
	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^f	p-Wert ^{f,g}
Gesamtüberleben	784	80 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	390	55 (14,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,72 [0,51; 1,02]	0,065

a: Datenschnitt: 23. März 2021
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen
d: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
f: Cox-Regressions-Model mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
KI: Konfidenzintervall; Q3W: alle 3 Wochen

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Kaplan-Meier Raten zu ausgewählten Zeitpunkten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtüberleben	Studie: KEYNOTE 522 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab (N ^d = 784)	Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo (N ^d = 390)
Kaplan-Meier Rate zu ausgewählten Zeitpunkten, % [95%-KI]^e		
Monat 6	99,2 [98,3; 99,7]	99,7 [98,2; 100]
Monat 12	97,2 [95,8; 98,1]	98,7 [96,9; 99,5]
Monat 18	95,0 [93,2; 96,3]	93,8 [91,0; 95,8]
Monat 24	92,3 [90,2; 94,0]	91,0 [87,7; 93,5]
Monat 30	91,3 [89,1; 93,1]	88,7 [85,1; 91,5]
Monat 36	89,7 [87,3; 91,7]	86,9 [83,0; 89,9]
Monat 42	89,2 [86,7; 91,3]	84,1 [79,5; 87,7]
a: Datenschnitt: 23. März 2021		
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen		
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen		
d: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population		
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten		
KI: Konfidenzintervall		

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein numerischer, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,51; 1,02]; p = 0,065) zwischen dem Interventions- und dem Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Armen nicht erreicht (Tabelle 4-22; Abbildung 3). Die Überlebensrate zu Monat 42 beträgt 89,2 % im Interventionsarm und 84,1 % im Kontrollarm. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt einen über die Zeit zunehmenden Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.



Database Cutoff Date: 23MAR2021
Overall Survival

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

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

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT**4.3.1.3.1.2.1 Ereignisfreies Überleben – RCT**

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts Ereignisfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 522	<p>Das ereignisfreie Überleben (EFS) war ein primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 522. Das EFS ist als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lokale Progression, die eine definitive Operation verhindert • Lokale Progression, die eine Operation verhindert • Positiver Resektionsrand bei der letzten Operation • Lokalrezidiv • Fernrezidiv • Fernmetastasen • Zweiter primärer Tumor • Tod unabhängig von der Ursache, <p>was immer zuerst auftritt. Die Beurteilung von lokaler Progression, Lokal- und Fernrezidiv und zweiter primärer Tumor erfolgte durch den Prüfarzt.</p> <p>Patienten, die zum Datenschnitt noch lebten und kein Ereignis haben, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Ergänzend dargestellte Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fernrezidiv freies Überleben (DRFS) DRFS ist definiert als die Zeit von der maßgeblichen Operation bis zum ersten Auftreten eines Fernrezidivs oder Tod unabhängig von der Ursache. Die Beurteilung erfolgte durch den Prüfarzt. • Fernmetastasen oder Fernrezidiv freies Überleben (DPDRFS) DPDRFS ist definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten der ersten Fernmetastasen oder Auftreten des ersten Fernrezidivs oder Tod unabhängig von der Ursache. Die Beurteilung erfolgte durch den Prüfarzt. <p>Für die Auswertungen wurde der vierte Datenschnitt (23. März 2021) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
ITT: Intention-To-Treat; DPDRFS: Fernmetastasen oder Fernrezidiv freies Überleben; DRFS: Fernrezidiv freies Überleben; EFS: Ereignisfreies Überleben	

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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben 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 522						
Ereignisfreies Überleben (EFS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat, EFS: Ereignisfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Ereignisfreies Überleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 522 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Ereignisfreies Überleben als niedrig bewertet.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab		Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		
	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^f p-Wert ^{f,g}
Ereignisfreies Überleben	784	123 (15,7)	Nicht erreicht [-; -]	390	93 (23,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,63 [0,48; 0,82] < 0,001

a: Datenschnitt: 23. März 2021

b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen

c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen

d: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population

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

f: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgroße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)

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

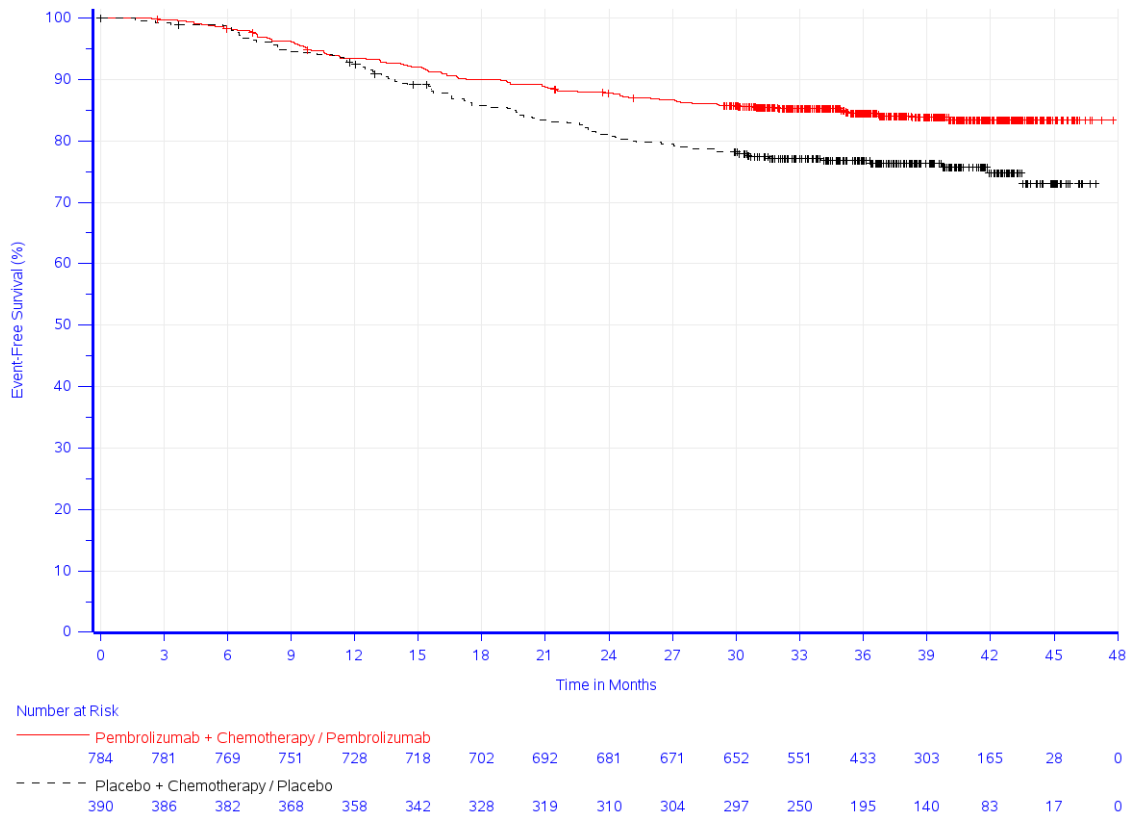
KI: Konfidenzintervall; Q3W: alle 3 Wochen

Für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,48; 0,82]; $p < 0,001$) zugunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

Tabelle 4-27: Art des ersten Ereignisses für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ergänzende Darstellung

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab N ^d = 784	Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo N ^d = 390
Art des ersten Ereignisses bei dem Endpunkt Ereignisfreies Überleben, n (%)		
Kein Ereignis	661 (84,3)	297 (76,2)
Ereignis	123 (15,7)	93 (23,8)
Todesfall	15 (1,9)	6 (1,5)
Fernmetastasen	4 (0,5)	1 (0,3)
Fernrezidiv	60 (7,7)	51 (13,1)
Lokale Progression, die eine definitive Operation verhindert	1 (0,1)	0 (0,0)
Lokale Progression, die eine Operation verhindert	3 (0,4)	4 (1,0)
Lokalrezidiv	28 (3,6)	17 (4,4)
Positiver Resektionsrand bei der letzten Operation	6 (0,8)	10 (2,6)
Zweiter primärer Tumor	6 (0,8)	4 (1,0)
a: Datenschnitt: 23. März 2021		
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen		
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen		
d: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population		

Im Interventionsarm treten nicht nur wesentlich seltener Ereignisse auf, es bestehen auch Unterschiede hinsichtlich der Art des Ereignisses. Sowohl Fernmetastasen als auch Fernrezidive treten häufiger im Kontrollarm auf. Beides geht mit einer besonders schlechten Prognose für den Patienten einher. Diese Vorteile der Intervention mit Pembrolizumab bestätigen auch die im Folgenden dargestellten ergänzenden Analysen zum Fernrezidiv freien Überleben und Fernmetastasen oder Fernrezidiv freies Überleben.



Database Cutoff Date: 23MAR2021
Event-Free Survival

Abbildung 4: Ereigniszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Fernrezidiv freies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab		Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo	
	Patienten mit Ereignis N ^d	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^d	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^f	p-Wert ^g
Fernrezidivfreies Überleben	761 84 (11,0)	Nicht erreicht [-; -]	371 66 (17,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,43; 0,83]	0,002

a: Datenschnitt: 23. März 2021

b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen

c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen

d: Anzahl der Patienten: DRFS Full-Analysis-Set Population (beinhaltet alle randomisierten Patienten mit definitiver Operation, jedoch ohne Patienten mit Fernmetastasen während der neoadjuvanten Phase ohne Operation oder mit positivem Resektionsrand nach der letzten Operation)

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

f: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)

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

DRFS: Distant Recurrence-Free Survival; KI: Konfidenzintervall; Q3W: alle 3 Wochen

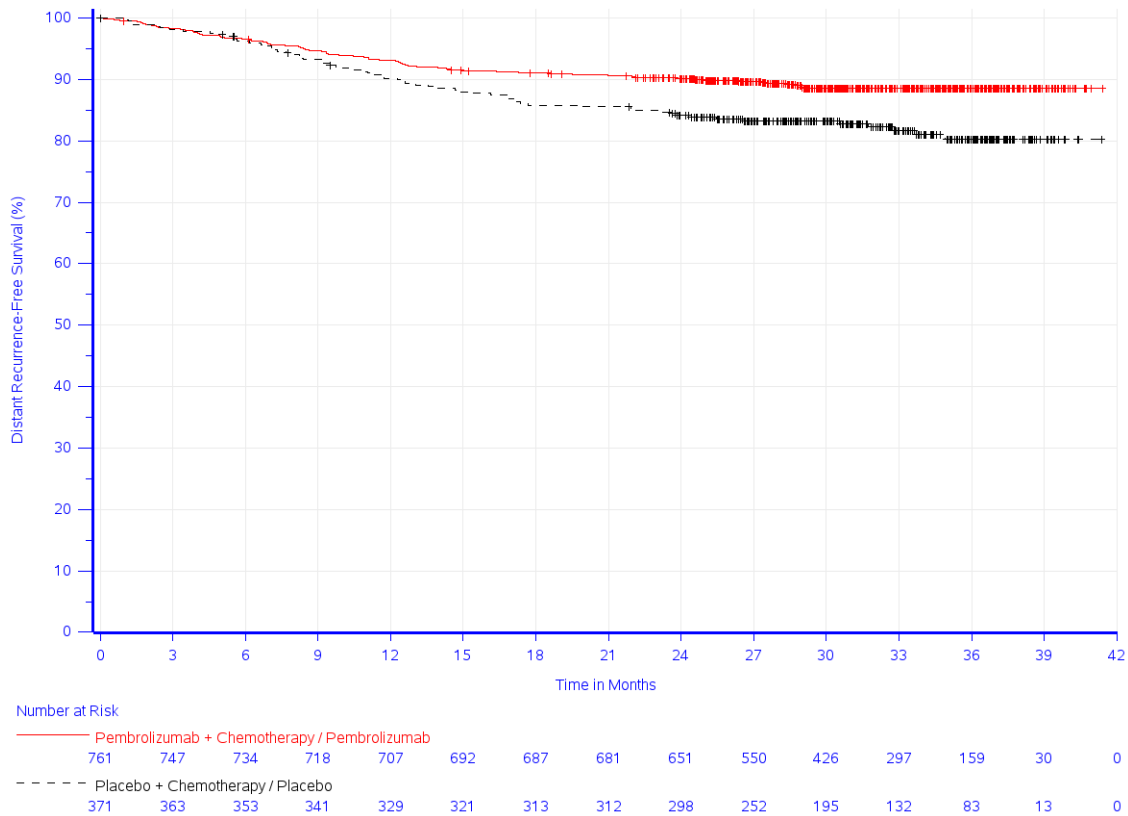


Abbildung 5: Ereigniszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Fernrezidiv freies Überleben

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Fernmetastasen oder Fernrezidiv freies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo	
	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^f	p-Wert ^{f,g}
Fernmetastasen oder fernrezidivfreies Überleben	784	100 (12,8)	Nicht erreicht [-; -]	390	79 (20,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,61 [0,46; 0,82]	0,001

a: Datenschnitt: 23. März 2021

b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen

c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen

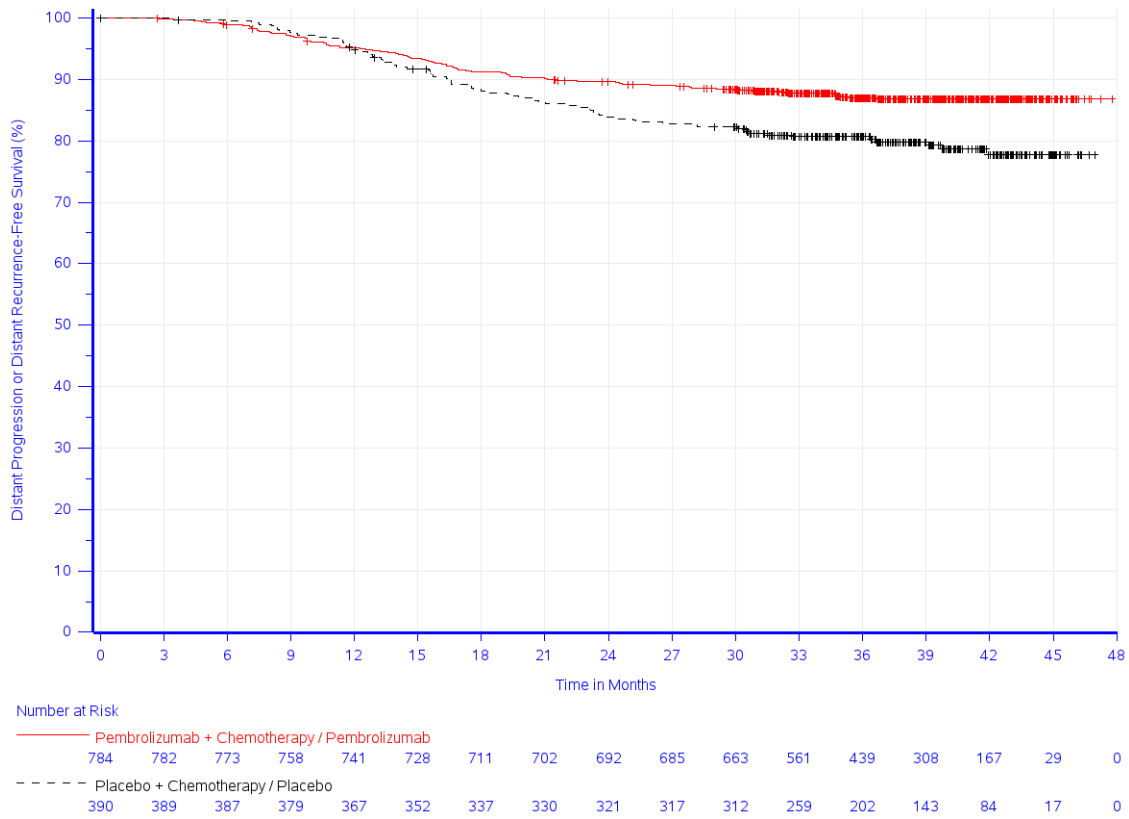
d: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population

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

f: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)

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

KI: Konfidenzintervall; Q3W: alle 3 Wochen



Database Cutoff Date: 23MAR2021
 Distant Progression or Distant Recurrence-Free Survival

Abbildung 6: Ereigniszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Fernmetastasen oder Fernrezidiv freies Überleben

4.3.1.3.1.2.2 Pathologische Komplettremission – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Pathologische Komplettremission (pCR)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 522	<p>Hauptanalyse</p> <p>Pathologische Komplettremission (pCR) in der Definition ypT0/Tis ypN0 ist einer der primären Endpunkte der Studie KEYNOTE 522</p> <p>Die pCR (ypT0/Tis ypN0) ist definiert als der Anteil der Patienten, bei denen keine invasiven Tumorzellen in Brust und regionalen Lymphknoten nachgewiesen werden. Die Beurteilung erfolgt im Resektat mittels Hämatoxylin- und Eosin-Färbung nach neoadjuvanter Therapie basierend auf den AJCC Staging-Kriterien durch den lokalen Pathologen zum Zeitpunkt der maßgeblichen Operation.</p> <p>Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben und Patienten, die in der neoadjuvanten Phase die Studienmedikation zu einer nicht vorgesehenen Therapie wechselten, wurden als non-Responder gewertet. Ebenso wurden Patienten, die nicht operiert werden konnten und alle anderen Patienten mit fehlenden Angaben als non-Responder gewertet, es wurde also eine non-Responder-Imputation bei fehlenden Werten vorgenommen.</p> <p>Eine weitere Definition der pCR wird ergänzend dargestellt. Hier ist die Definition ypT0 ypN0, also der Anteil der Patienten, bei denen keine invasiven Tumorzellen in Brust und regionalen Lymphknoten nachgewiesen werden und weiterhin in der Brust kein in situ Tumor vorliegt. Die Beurteilung erfolgt mittels Hämatoxylin- und Eosin-Färbung nach neoadjuvanter Therapie basierend auf den AJCC Staging-Kriterien durch den lokalen Pathologen zum Zeitpunkt der maßgeblichen Operation. Die Beurteilung erfolgt durch den lokalen Pathologen zum Zeitpunkt der maßgeblichen Operation.</p> <p>Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben und Patienten, die in der neoadjuvanten Phase die Studienmedikation zu einer nicht vorgesehenen Therapie wechselten, wurden als non-Responder gewertet. Ebenso wurden Patienten, die nicht operiert werden konnten und alle anderen Patienten mit fehlenden Angaben, als non-Responder gewertet, es wurde also eine non-Responder-Imputation bei fehlenden Werten vorgenommen.</p> <p>Als ergänzender Endpunkt wird die Resttumorlast dargestellt. Die Resttumorlast (RCB) wird definiert als Resterkrankung in entweder der Brust oder allen regionalen Lymphknoten. Die Beurteilung erfolgte durch den lokalen Pathologen zum Zeitpunkt der maßgeblichen Operation.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der vierte Datenschnitt (23. März 2021) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
ITT: Intention-To-Treat; pCR: Pathologische Komplettremission; RCB: Resttumorlast	

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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Pathologische Komplettremission (pCR) 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 522						
Pathologische Komplettremission (pCR)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; pCR: Pathologische Komplettremission; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Pathologische Komplettremission wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 522 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Pathologische Komplettremission als niedrig bewertet.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b		Placebo + Chemotherapie ^c		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^c		
	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f	Adjustierte Risikodifferenz ^g [95 %-KI]
Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) ^h	784	494 (63,0)	390	217 (55,6)	1,13 [1,02; 1,26]	0,016	7,46 [1,58; 13,38]
a: Datenschnitt: 23. März 2021 b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen d: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population e: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich) f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) g: Miettinen und Nurminen Methode, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)							

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

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b		Placebo + Chemotherapie ^c		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^c		
	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f	Adjustierte Risikodifferenz ^g [95 %-KI]
h: Abwesenheit invasiver Tumorzellen in Brust und Lymphknoten KI: Konfidenzintervall; Q3W: alle 3 Wochen							

Für den Endpunkt Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,13 [1,02; 1,26]; p = 0,016) zugunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm. Aufgrund der wesentlich besseren Prognose, die Patienten mit einer pCR haben, ist dies für die Patienten von besonderer Relevanz.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Pathologische Komplettremission (ypT0 ypN0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ergänzende Darstellung

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b		Placebo + Chemotherapie ^c		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^c		
	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f	Adjustierte Risikodifferenz ^g [95 %-KI]
Pathologische Komplettremission (ypT0 ypN0) ^h	784	453 (57,8)	390	196 (50,3)	1,15 [1,03; 1,29]	0,016	7,60 [1,60; 13,58]
a: Datenschnitt: 23. März 2021 b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen d: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population e: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich) f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) g: Miittinen und Nurminen Methode, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich) h: Abwesenheit jeglicher Tumorzellen in Brust und Lymphknoten KI: Konfidenzintervall; Q3W: alle 3 Wochen							

Die Ergebnisse für den Endpunkt Pathologischen Komplettremission (ypT0 ypN0) sind konsistent mit den Ergebnissen der primären Analyse.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Resttumorlast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ergänzende Darstellung

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 522 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b N ^d = 784	Placebo + Chemotherapie ^c N ^d = 390
Resttumorlast Kategorien, n (%)		
RCB-0	497 (63,4)	219 (56,2)
RCB-I	69 (8,8)	45 (11,5)
RCB-II	145 (18,5)	79 (20,3)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 522 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b N ^d = 784	Placebo + Chemotherapie ^c N ^d = 390
RCB-III	40 (5,1)	26 (6,7)
Fehlend	33 (4,2)	21 (5,4)
Resttumorlast		
Patienten mit Daten	750	368
Mittelwert (SD)	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 1,3)	0,0 (0,0; 1,6)
Min, Max	0,0; 5,2	0,0; 4,9
a: Datenschnitt: 23. März 2021 b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen d: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; RCB: Resttumorlast; SD: Standardabweichung		

Die Resttumorlast ist bei Patienten im Interventionsarm tendenziell geringer als im Kontrollarm.

4.3.1.3.1.2.3 Brusterhaltende Operationen – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Brusterhaltende Operation (BCS)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 522	<p>Die Brusterhaltende Operation (BCS) ist definiert als Rate derjenigen Patienten, die brusterhaltend operiert werden konnten. Die Angabe beruht auf der Beurteilung des Prüfarztes. Falls keine Operation durchgeführt wurde, erfolgte keine Beurteilung des Endpunktes, daher gelten die Werte in diesem Fall als fehlend. Patienten mit fehlender Beurteilung (z. B. aufgrund nicht erfolgter Operation) wurden als non-Responder imputiert.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der vierte Datenschnitt (23. März 2021) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
BCS: Brusterhaltende Operation; 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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Brusterhaltende Operation (BCS) 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 522						
Rate der Brusterhaltenden Operation (BCS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BCS: Brusterhaltende Operation, ITT: Intention-To-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Rate der Brusterhaltenden Operationen (BCS) wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 522 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Rate der Brusterhaltenden Operation (BCS) als niedrig bewertet.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Brusterhaltende Operationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b		Placebo + Chemotherapie ^c		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^c		
	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f	Differenz ^g [95 %-KI]
Brusterhalt ende Operation	784	354 (45,2)	390	178 (45,6)	0,99 [0,87; 1,13]	0,889	-0,43 [-6,32; 5,42]

a: Datenschnitt: 23. März 2021

b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen

c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen

d: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population

e: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)

f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

g: Miittinen und Nurminen Methode, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	Placebo + Chemotherapie ^c	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^c		
	Patienten mit Ereignis n (%) N ^d	Patienten mit Ereignis n (%) N ^d	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f	Differenz ^g [95 %-KI]
Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich) KI: Konfidenzintervall; Q3W: alle 3 Wochen					

Der Anteil an brusterhaltenden Operationen ist in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

4.3.1.3.1.2.4 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 4-38: Operationalisierung der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 522	<p>Krankheitssymptomatik:</p> <p>Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 8^a Symptomskalen des eEORTC QLQ-C30 Version 3.0 und die 4 Symptomskalen des eEORTC QLQ-BR23 Fragebogens Version 1.0 herangezogen.</p> <p>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.</p> <p>Der krankheitsspezifische <u>EORTC QLQ-BR23</u> ist ein validiertes Instrument (24) und umfasst 23 Fragen, von denen bis zu 7 verschiedene Fragen zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich (Multi-Items) sowie Belastung durch Haarausfall (Einzel-Item). Zur Beantwortung der 15 einzelnen Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung.</p> <p>Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (50) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden.</p> <p>Gesundheitszustand:</p> <p>Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wird die VAS des elektronischen EQ-5D Version 2.0 herangezogen.</p> <p>Der <u>EuroQoL-5D (EQ-5D)</u> ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes (25). Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der <u>VAS</u>.</p> <p>Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität, Für sich selbst sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Jede Dimension lässt sich über 3 Kategorien „keine Probleme“, „mäßige Probleme“ und „extreme Probleme“ beantworten. Der über die 5 Dimensionen des EQ-5D beschriebene Gesundheitsstatus kann unter Verwendung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe über den Time-Trade-Off-Ansatz in einen gemeinsamen Nutzwert, der zwischen 0 und 1 liegt, konvertiert werden (92).</p> <p>Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Hauptanalyse</p> <p>Es werden analog zum Studienbericht cLDA-Modelle getrennt für jede Behandlungsphase dargestellt. Das cLDA-Modell mit dem jeweiligen Score als Zielgröße beinhaltet die Stratifikationsfaktoren als Kovariablen und die Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt. Der geschätzte Behandlungseffekt wird als mittlere Veränderung gegenüber dem Wert zu Baseline dargestellt. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen werden durch eine Mittelwertdifferenz inklusive dem zugehörigen 95 %-KI angegeben. Bei signifikanten Effekten zwischen den Interventionen (KI schließt die 0 nicht ein) wird darüber hinaus die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g inklusive dem zugehörigen 95 %-KI gezeigt.</p> <p>Auswertung über den Studienverlauf</p> <p>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.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30-, EORTC QLQ-BR23- und EQ-5D-Fragebogen wurden gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Beginn der Zyklen 5 und 8 in der neoadjuvanten Phase, zu Beginn der Zyklen 1, 5 und 9 der adjuvanten Phase sowie im Rahmen des Long-Term-Follow-up innerhalb der ersten 2 Jahre alle 3 Monate, innerhalb der Jahre 3 und 4 alle 6 Monate und danach jährlich erhoben.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der vierte Datenschnitt (23. März 2021) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population der jeweiligen Behandlungsphase. Diese beinhaltet alle Patienten, die in der jeweiligen Phase eine Baselinemessung und mindestens eine weitere Messung haben.</p>
<p>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 (6). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet</p>	<p>cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; (e)EORTC QLQ-BR23: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23; (e)EORTC QLQ-C30: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; VAS: visuelle Analogskala</p>

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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des FAS-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 522						
EORTC QLQ-C30 ^b	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
EORTC QLQ-BR23 ^c	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
EQ-5D VAS	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
<p>a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag</p> <p>b: Dies umfasst die Darstellung der acht Symptomskalen</p> <p>c: Dies umfasst die Darstellung der vier Symptomskalen</p> <p>EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 522 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9-Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die Rücklaufquoten betragen bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D VAS) in der neoadjuvanten Phase über 70 %. In der adjuvanten Phase betrug die Rücklaufquote zu Beginn etwas über 60 % im Interventionsarm und etwa 70 % im Kontrollarm. Über den weiteren Verlauf nimmt die Rücklaufquote weiter ab. In der kurativen Behandlungssituation ist eine vorübergehende Verschlechterung der Symptomatik und des Gesundheitszustandes zu erwarten, besonders relevant ist für die Patienten, dass nach erfolgter Therapie keine Einschränkungen durch die Erkrankung zu verzeichnen sind, vergleiche auch Abschnitt 4.2.5.2.2. Da zu diesen späten Zeitpunkten, die für die Patienten in der kurativen

Behandlungssituation von besonderer Relevanz sind, die Rücklaufquoten unter 70 % liegen, wird hier von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D VAS befindet sich in Anhang 4-G.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-BR23 und der EQ-5D VAS) ist somit als hoch anzusehen.

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

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

Hauptanalyse

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik in der neoadjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Baseline in der neoadjuvanten Phase		Neoadjuvante Woche 21		Änderung von Baseline in der neoadjuvanten Phase zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^c		
							Mittelwertdifferenz zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase
	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^e	Mittelwert [95 %-KI] ^f	[95 %-KI] ^f	p-Wert	[95 %-KI] ^g
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen									
Erschöpfung									
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	701	19,04 (19,96)	615	39,78 (23,48)	762	21,06 [19,17, 22,95]	3,87	0,012	0,17
Placebo + Chemotherapie ^c	366	19,22 (19,52)	309	36,68 (24,77)	383	17,18 [14,62, 19,75]	[0,85; 6,90]		[0,04; 0,31]
Übelkeit und Erbrechen									
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	701	2,78 (9,83)	615	14,34 (19,17)	762	11,48 [9,96, 13,01]	1,15	0,372	-
Placebo + Chemotherapie ^c	366	3,10 (10,15)	309	13,05 (17,57)	383	10,34 [8,23, 12,44]	[-1,37; 3,67]		-
Schmerzen									
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	701	16,10 (20,09)	615	20,43 (23,12)	762	4,54 [2,63, 6,44]	1,82	0,230	-
Placebo + Chemotherapie ^c	366	16,17 (18,40)	309	19,15 (22,13)	383	2,72 [0,16, 5,27]	[-1,16; 4,80]		-
Dyspnoe									
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	701	5,85 (14,77)	615	20,00 (25,44)	762	14,54 [12,60, 16,48]	-0,34	0,839	-
Placebo + Chemotherapie ^c	366	6,01 (16,00)	309	21,04 (24,76)	383	14,87 [12,18, 17,56]	[-3,59; 2,92]		-
Schlaflosigkeit									
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	701	24,25 (26,99)	615	29,27 (27,56)	762	5,04 [2,83, 7,25]	2,43	0,164	-
Placebo + Chemotherapie ^c	366	25,23 (27,22)	309	27,08 (27,33)	383	2,60 [-0,35, 5,56]	[-0,99; 5,86]		-
Appetitverlust									
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	701	8,27 (17,22)	615	24,01 (27,24)	762	15,93 [13,72, 18,13]	5,44	0,003	0,21
Placebo + Chemotherapie ^c	366	8,83 (18,24)	309	18,88 (24,17)	383	10,48 [7,48, 13,49]	[1,90; 8,99]		[0,07; 0,35]
Verstopfung									
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	701	7,04 (17,12)	615	21,30 (26,90)	762	13,78 [11,61, 15,94]	3,32	0,066	-
Placebo + Chemotherapie ^c	366	9,65 (18,90)	309	19,20 (27,36)	383	10,46 [7,49, 13,43]	[-0,22; 6,85]		-

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

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Baseline in der neoadjuvanten Phase		Neoadjuvante Woche 21		Änderung von Baseline in der neoadjuvanten Phase zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^c		
	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^e	Mittelwert [95 %-KI] ^f	Mittelwertdifferenz zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase [95 %-KI] ^g
							[95 %-KI] ^f	p-Wert	
Diarrhö									
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	701	5,33 (13,46)	615	9,16 (18,57)	762	4,24 [2,70, 5,78]	2,63	0,032	0,15
Placebo + Chemotherapie ^c	366	4,92 (13,06)	309	6,80 (16,13)	383	1,61 [-0,45, 3,68]	[0,23; 5,03]		[0,01; 0,29]
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen									
Nebenwirkungen der systemischen Therapie									
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	695	8,11 (10,73)	611	32,17 (18,70)	759	24,26 [22,83, 25,69]	1,60	0,196	-
Placebo + Chemotherapie ^c	361	7,95 (10,74)	307	30,40 (19,59)	382	22,65 [20,65, 24,66]	[-0,83; 4,04]		-
Symptome im Brustbereich									
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	695	18,67 (20,36)	611	8,82 (12,92)	759	-9,92 [-11,34, -8,49]	-0,13	0,884	-
Placebo + Chemotherapie ^c	361	18,47 (19,32)	307	8,50 (14,03)	382	-9,78 [-11,53, -8,03]	[-1,92; 1,65]		-
Symptome im Armbereich									
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	695	10,52 (16,40)	611	10,57 (16,47)	759	0,18 [-1,26, 1,62]	-1,26	0,257	-
Placebo + Chemotherapie ^c	361	10,03 (15,09)	307	11,58 (16,69)	382	1,44 [-0,47, 3,34]	[-3,43; 0,92]		-
Belastung durch Haarausfall ^b									
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	695	2,21 (10,95)	611	22,37 (32,86)	759	19,91 [17,31, 22,50]	-1,96	0,384	-
Placebo + Chemotherapie ^c	361	2,49 (12,54)	307	24,00 (33,22)	382	21,87 [18,24, 25,50]	[-6,38; 2,46]		-
EQ-5D									
VAS									
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	707	81,10 (18,07)	616	72,76 (18,14)	762	-8,98 [-10,48, -7,47]	-1,61	0,160	-
Placebo + Chemotherapie ^c	369	82,60 (16,98)	311	74,99 (16,37)	384	-7,36 [-9,34, -5,38]	[-3,87; 0,64]		-
a: Datenschnitt: 23. März 2021 b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen d: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten zum entsprechenden Zeitpunkt in der neoadjuvanten Phase e: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten für die Analyse in der neoadjuvanten Phase									

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

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Baseline in der neoadjuvanten Phase		Neoadjuvante Woche 21		Änderung von Baseline in der neoadjuvanten Phase zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^c		
	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^e	Mittelwert [95 %-KI] ^f	Mittelwertdifferenz zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase [95 %-KI] ^g
							[95 %-KI] ^f	p-Wert	
f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit dem jeweiligen PRO-Score als Zielgröße und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt sowie den Stratifikationsmerkmalen Nodalstatus (positiv vs. negativ), TumorgroÙe (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich) als Kovariaten g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt h: Bei Patienten ohne Haarausfall wurde die Frage "Nur bei Haarausfall ausfüllen: Hat Sie der Haarausfall belastet?" imputiert EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala									

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik in der adjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Baseline in der adjuvanten Phase		Adjuvante Woche 24		Änderung von Baseline in der adjuvanten Phase zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		Pembrolizumab ^b vs. Placebo ^c		
	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^e	Mittelwert [95 %-KI] ^f	Mittelwertdifferenz zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 24 in der adjuvanten Phase [95 %-KI] ^g
							[95 %-KI] ^f	p-Wert	
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen									
Erschöpfung									
Pembrolizumab ^b	489	27,61 (20,20)	444	25,95 (22,00)	539	-1,81 [-3,56, -0,06]	0,30	0,833	-
Placebo ^c	283	28,98 (22,45)	249	26,73 (22,40)	308	-2,11 [-4,38, 0,17]	[-2,46; 3,05]		-
Übelkeit und Erbrechen									
Pembrolizumab ^b	489	3,89 (9,99)	444	4,13 (10,65)	539	0,45 [-0,56, 1,45]	0,98	0,192	-
Placebo ^c	283	3,36 (9,80)	249	2,95 (8,74)	308	-0,54 [-1,81, 0,73]	[-0,50; 2,46]		-

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

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Baseline in der adjuvanten Phase		Adjuvante Woche 24		Änderung von Baseline in der adjuvanten Phase zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		Pembrolizumab ^b vs. Placebo ^c		
	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^e	Mittelwert [95 %-KI] ^f	Mittelwertdifferenz zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 24 in der adjuvanten Phase [95 %-KI] ^g
							[95 %-KI] ^f	p-Wert	
Schmerzen									
Pembrolizumab ^b	489	20,86 (20,19)	444	18,73 (20,32)	539	-2,55 [-4,44, -0,65]	0,41	0,778	-
Placebo ^c	283	24,85 (24,53)	249	20,15 (22,18)	308	-2,96 [-5,37, -0,54]	[-2,43; 3,24]		-
Dyspnoe									
Pembrolizumab ^b	489	11,45 (18,74)	444	11,56 (19,30)	539	-0,13 [-1,87, 1,61]	-0,08	0,955	-
Placebo ^c	283	13,07 (20,96)	249	12,72 (20,82)	308	-0,05 [-2,29, 2,18]	[-2,72; 2,57]		-
Schlaflosigkeit									
Pembrolizumab ^b	489	28,15 (26,49)	444	25,45 (26,41)	539	-2,83 [-5,27, -0,39]	1,06	0,571	-
Placebo ^c	283	29,56 (29,20)	249	25,44 (28,48)	308	-3,90 [-7,02, -0,78]	[-2,62; 4,74]		-
Appetitverlust									
Pembrolizumab ^b	489	10,09 (19,28)	444	7,66 (16,95)	539	-2,08 [-3,73, -0,42]	1,95	0,096	-
Placebo ^c	283	8,95 (18,15)	249	5,49 (14,08)	308	-4,02 [-6,07, -1,97]	[-0,34; 4,24]		-
Verstopfung									
Pembrolizumab ^b	489	11,52 (21,16)	444	12,69 (21,75)	539	1,21 [-0,74, 3,17]	1,72	0,252	-
Placebo ^c	283	11,90 (21,28)	249	11,38 (21,16)	308	-0,51 [-3,01, 1,99]	[-1,23; 4,67]		-
Diarrhö									
Pembrolizumab ^b	489	5,39 (14,80)	444	6,08 (15,04)	539	0,94 [-0,58, 2,46]	1,48	0,182	-
Placebo ^c	283	4,36 (12,58)	249	4,55 (12,94)	308	-0,54 [-2,44, 1,36]	[-0,69; 3,64]		-
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen									
Nebenwirkungen der systemischen Therapie									
Pembrolizumab ^b	487	16,37 (13,88)	442	15,71 (13,90)	538	-0,68 [-1,77, 0,42]	0,94	0,280	-
Placebo ^c	282	15,99 (14,86)	247	14,36 (14,53)	306	-1,62 [-3,04, -0,20]	[-0,77; 2,65]		-
Symptome im Brustbereich									
Pembrolizumab ^b	487	22,23 (18,71)	442	16,84 (17,19)	538	-5,73 [-7,32, -4,15]	0,29	0,808	-
Placebo ^c	282	23,02 (20,24)	247	16,70 (18,13)	306	-6,02 [-8,04, -4,01]	[-2,05; 2,63]		-

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

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Baseline in der adjuvanten Phase		Adjuvante Woche 24		Änderung von Baseline in der adjuvanten Phase zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		Pembrolizumab ^b vs. Placebo ^c		
	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^e	Mittelwert [95 %-KI] ^f	Mittelwertdifferenz zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 24 in der adjuvanten Phase [95 %-KI] ^g
							[95 %-KI] ^f	p-Wert	
Symptome im Armbereich									
Pembrolizumab ^b	487	19,92 (19,55)	442	20,09 (20,86)	538	-0,53 [-2,26, 1,21]	1,59	0,237	-
Placebo ^c	282	21,55 (20,47)	247	18,71 (19,21)	306	-2,12 [-4,35, 0,11]	[-1,05; 4,24]		-
Belastung durch Haarausfall ^h									
Pembrolizumab ^b	487	4,52 (18,58)	442	2,87 (13,72)	538	-2,27 [-3,91, -0,62]	-0,09	0,929	-
Placebo ^c	282	7,09 (22,95)	247	3,37 (15,97)	306	-2,17 [-4,16, -0,19]	[-2,20; 2,01]		-
EQ-5D									
VAS									
Pembrolizumab ^b	495	78,43 (14,58)	444	80,58 (14,86)	540	1,83 [0,66, 3,00]	-0,59	0,526	-
Placebo ^c	285	78,79 (14,54)	249	81,20 (13,34)	310	2,42 [0,91, 3,93]	[-2,40; 1,23]		-
<p>a: Datenschnitt: 23. März 2021</p> <p>b: In der neoadjuvanten Phase erhielten die Patienten: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen</p> <p>c: In der neoadjuvanten Phase erhielten die Patienten: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen</p> <p>d: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten zum entsprechenden Zeitpunkt in der adjuvanten Phase</p> <p>e: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten für die Analyse in der adjuvanten Phase</p> <p>f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit dem jeweiligen PRO-Score als Zielgröße und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt sowie den Stratifikationsmerkmalen Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgöße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich) als Kovariaten</p> <p>g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt</p> <p>h: Bei Patienten ohne Haarausfall wurde die Frage "Nur bei Haarausfall ausfüllen: Hat Sie der Haarausfall belastet?" imputiert</p> <p>EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala</p>									

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigen vereinzelt Endpunkte statistisch signifikante Behandlungseffekte. Keiner dieser Effekte überschreitet die Irrelevanzschwelle (KI des Hedges' g umschließt nicht den Wert $\pm 0,2$) (4), daher ist keiner dieser Effekte bewertungsrelevant.

Auswertung über den Studienverlauf

Nachfolgend werden die Verläufe über den Studienverlauf grafisch dargestellt. Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

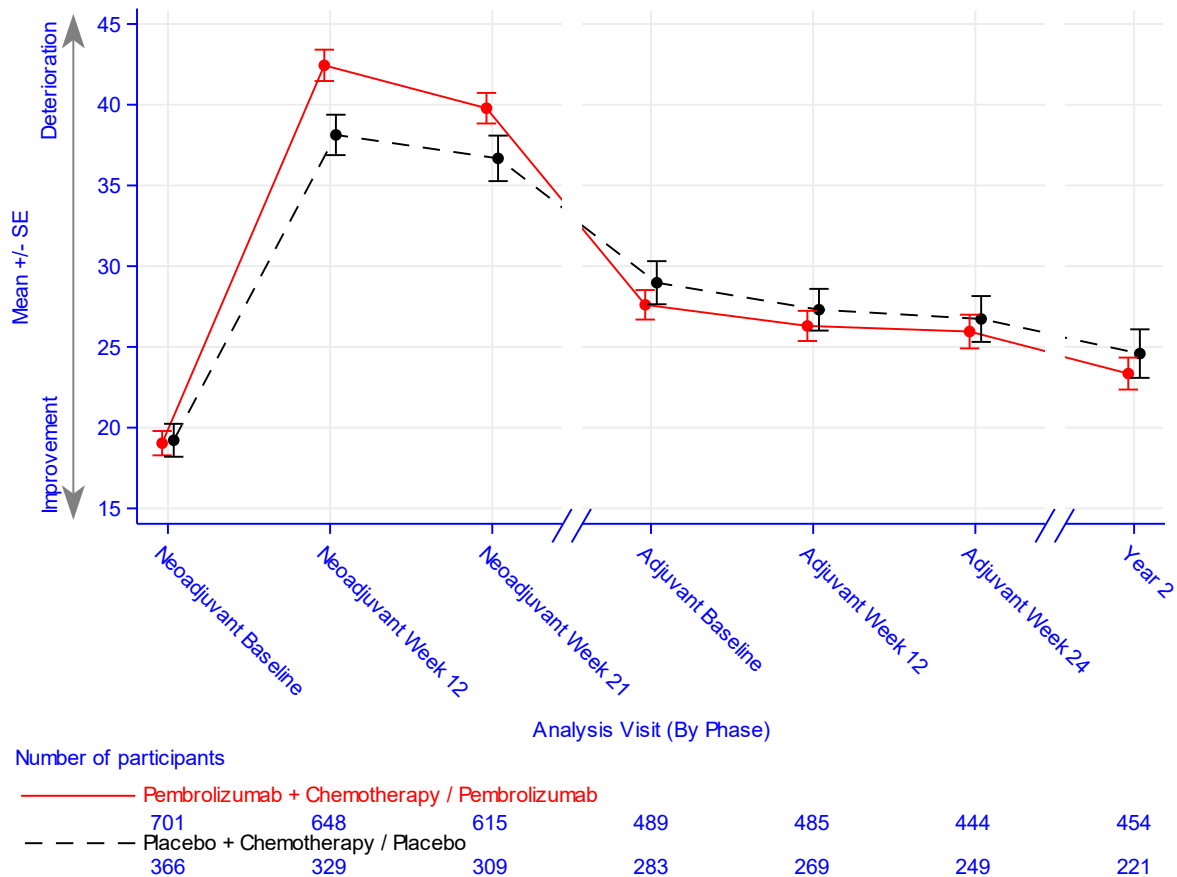


Abbildung 7: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

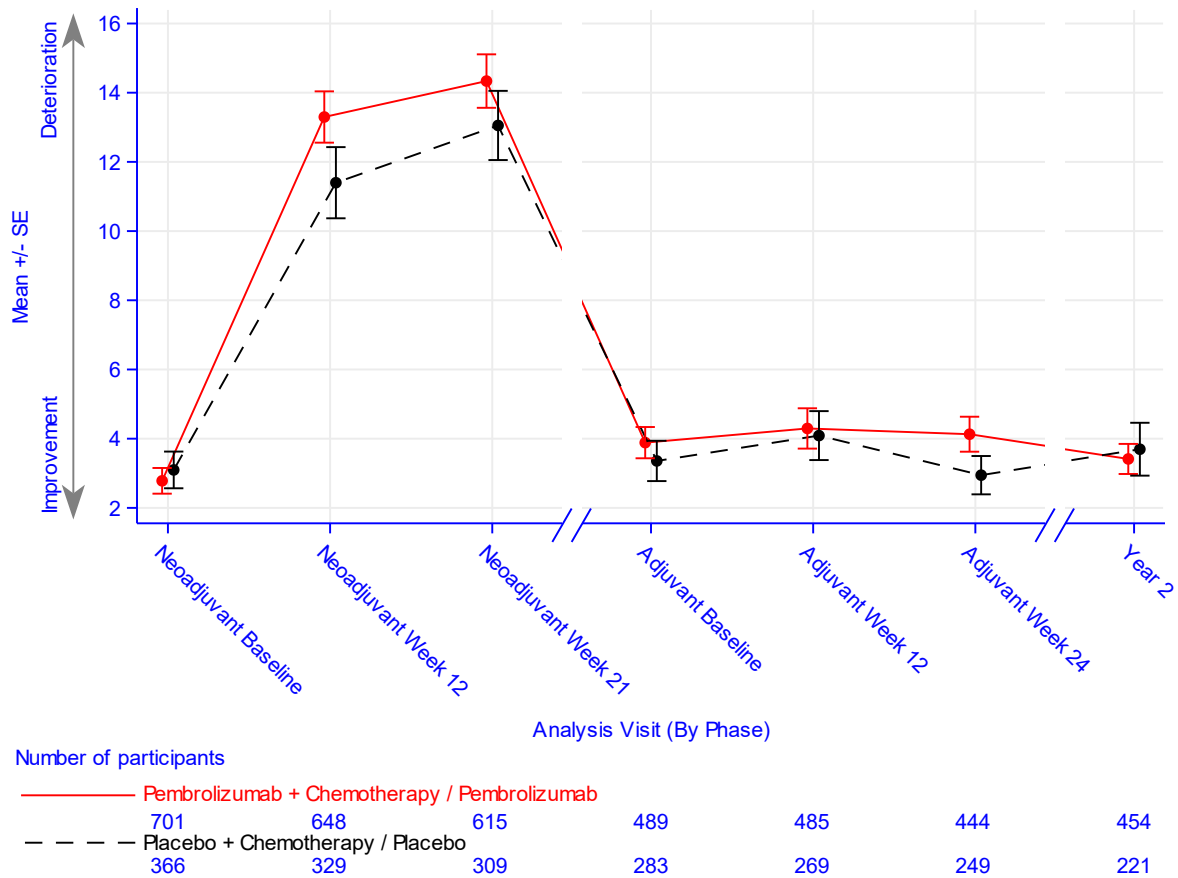


Abbildung 8: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

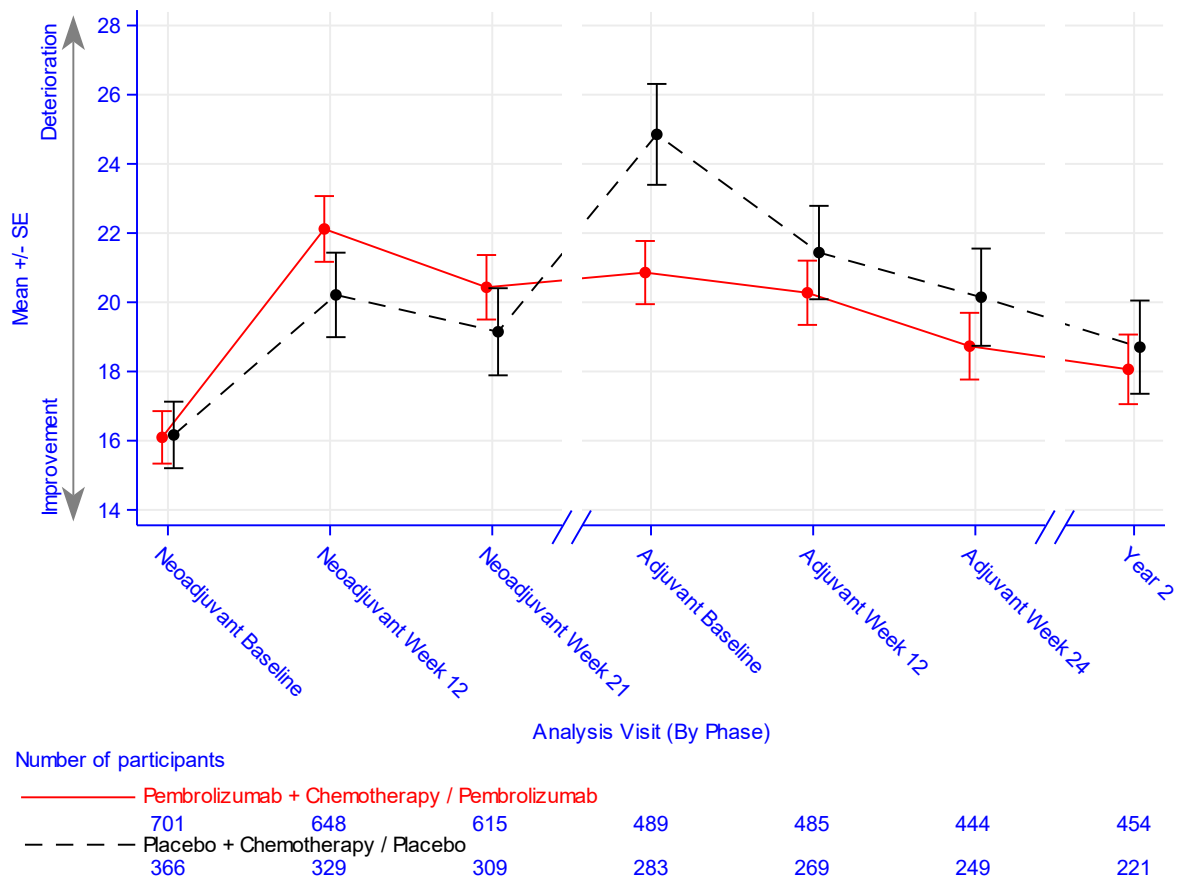


Abbildung 9: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30: Symptomskala Dyspnoe

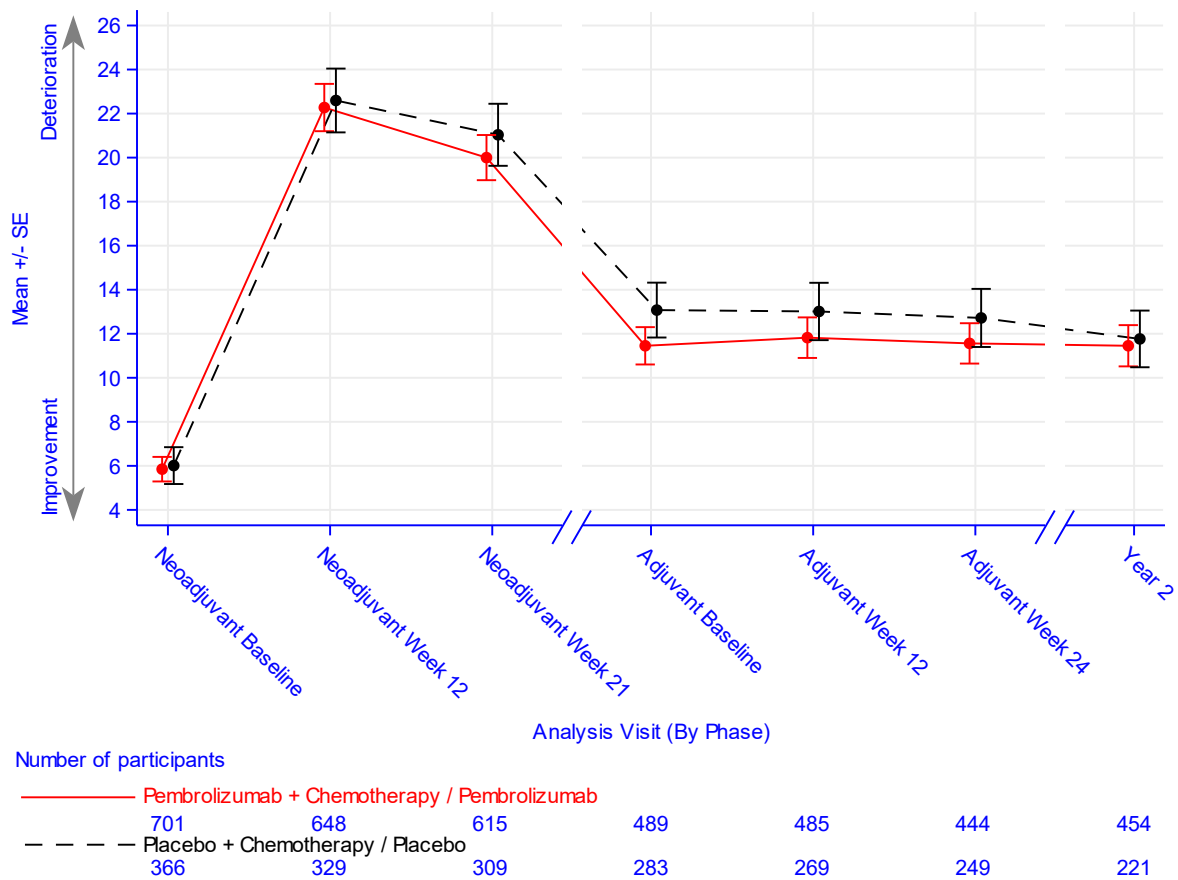


Abbildung 10: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

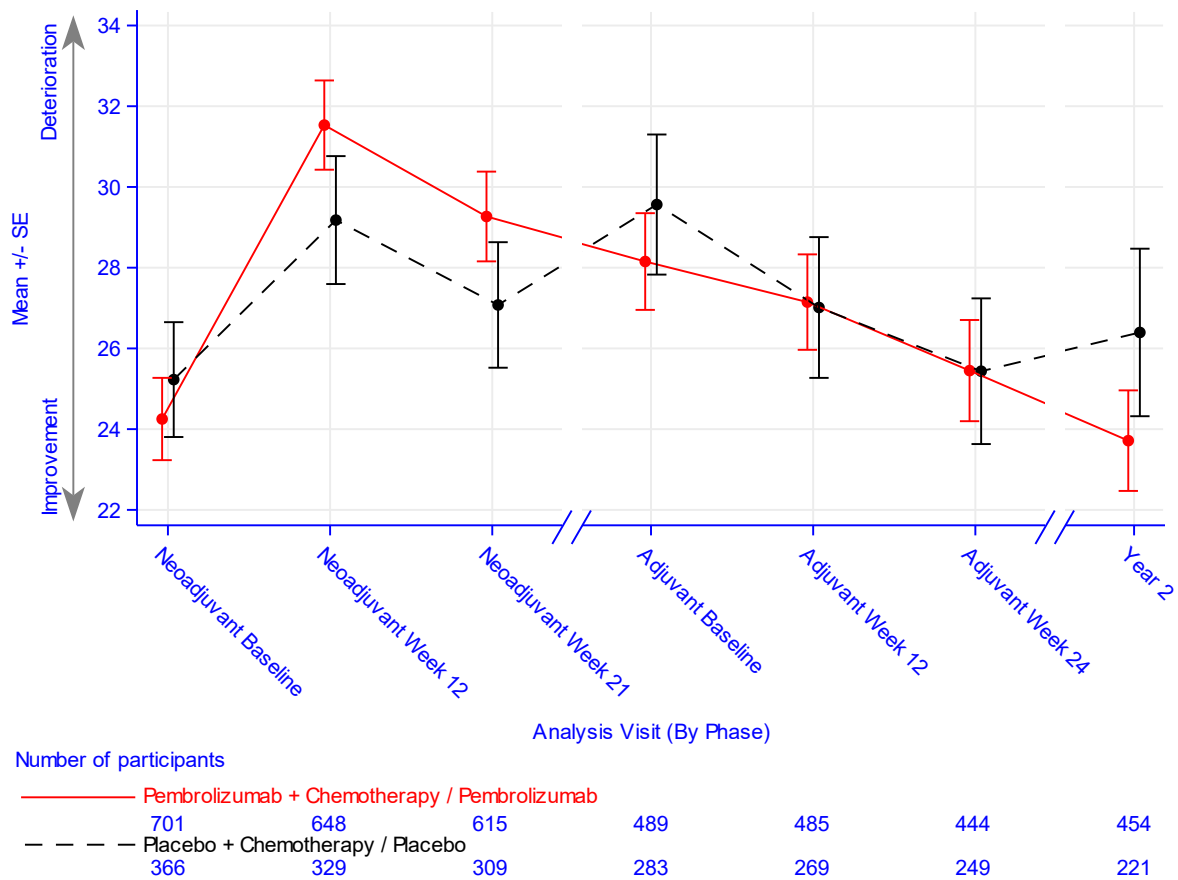


Abbildung 11: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der für die Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust

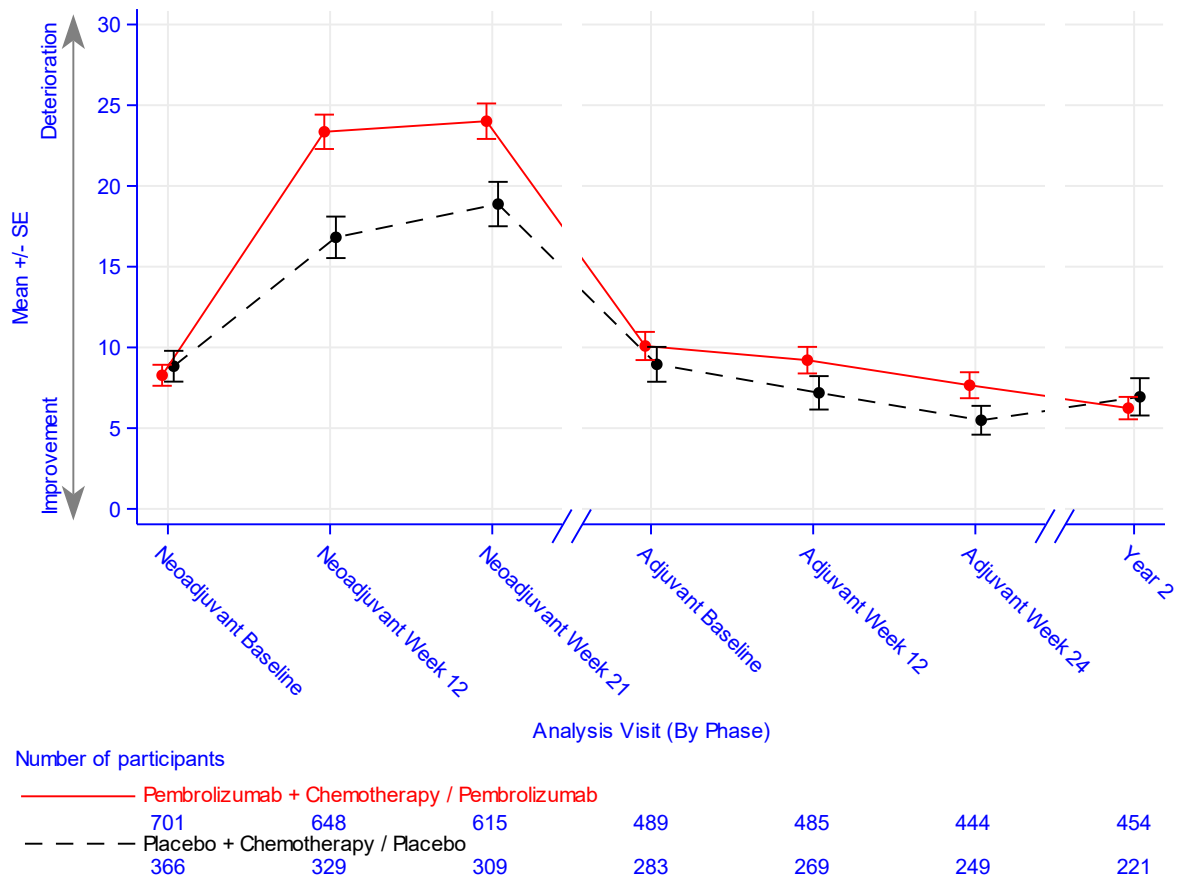


Abbildung 12: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

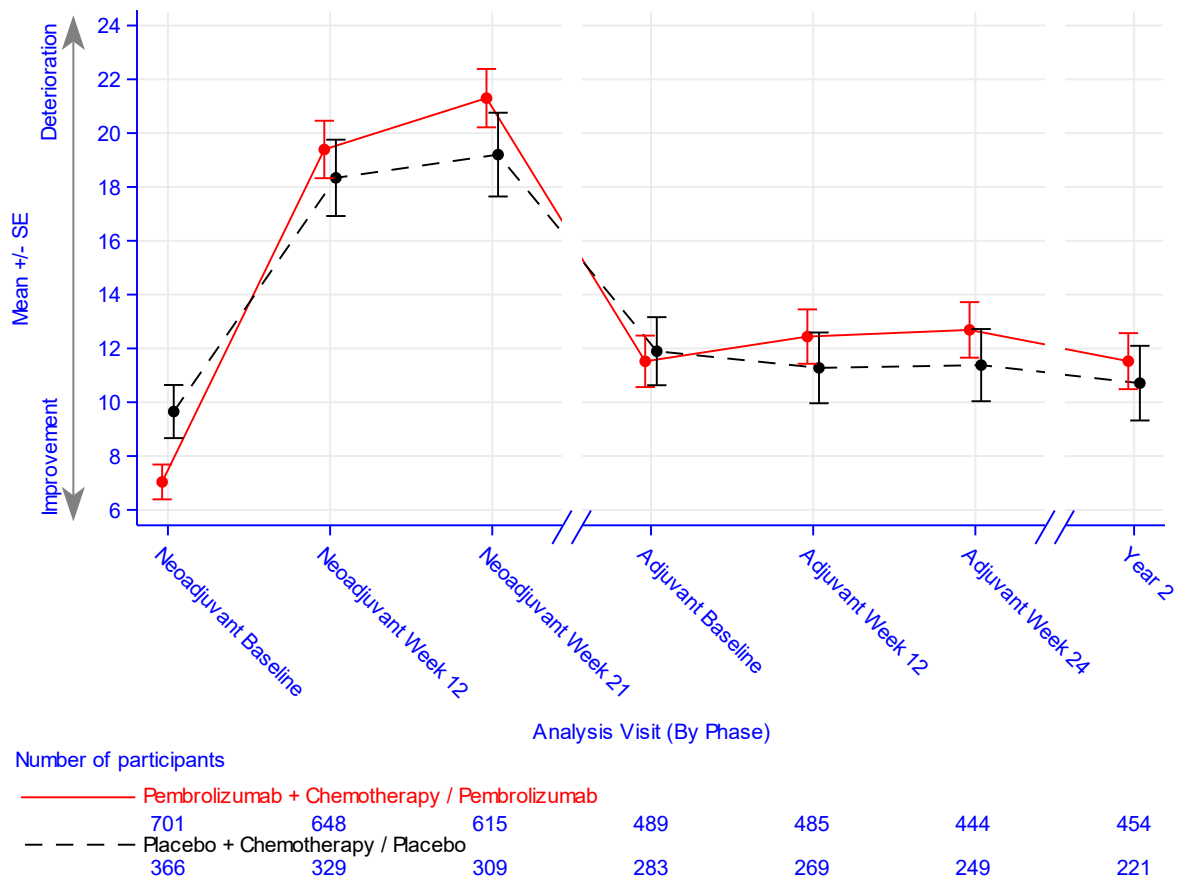


Abbildung 13: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30: Symptomskala Diarrhö

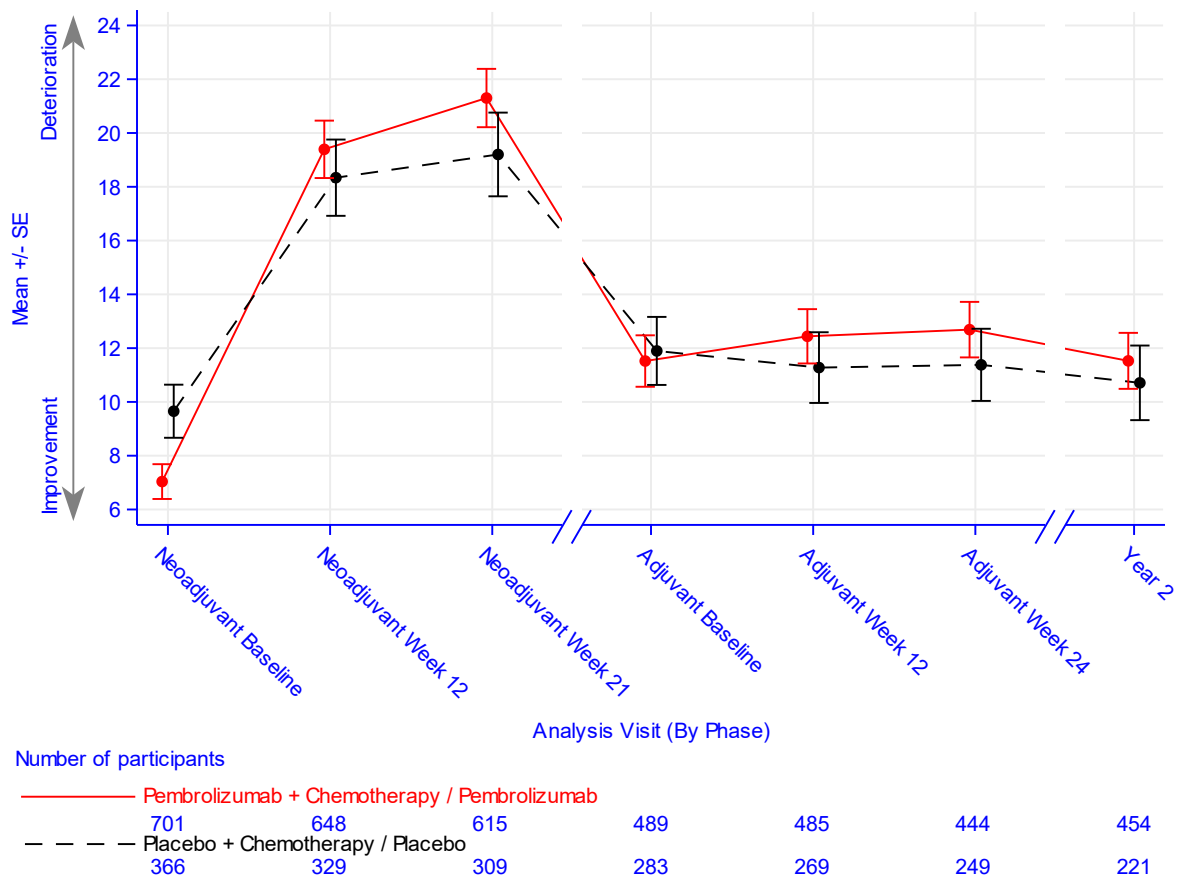


Abbildung 14: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-BR23

EORTC-QLQ-BR23: Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie

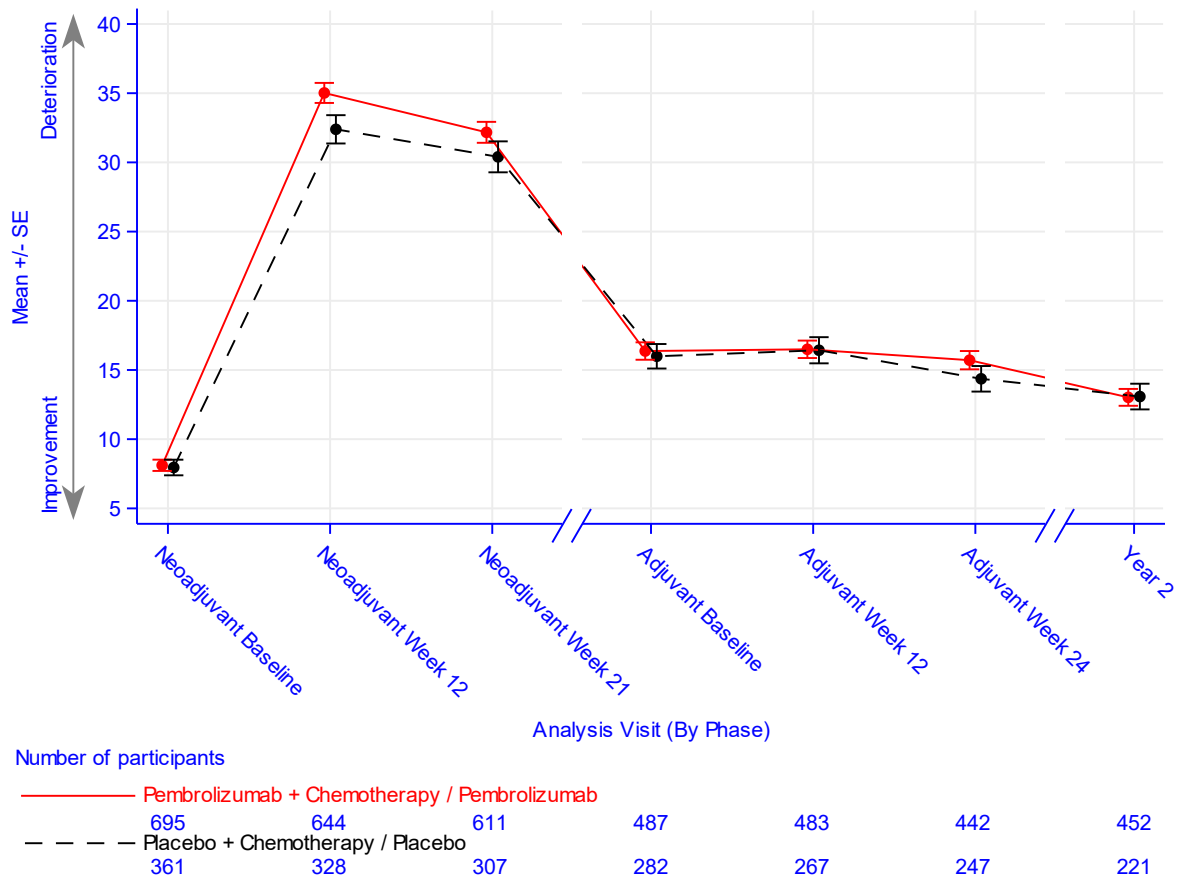


Abbildung 15: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-BR23: Symptomskala Symptome im Brustbereich

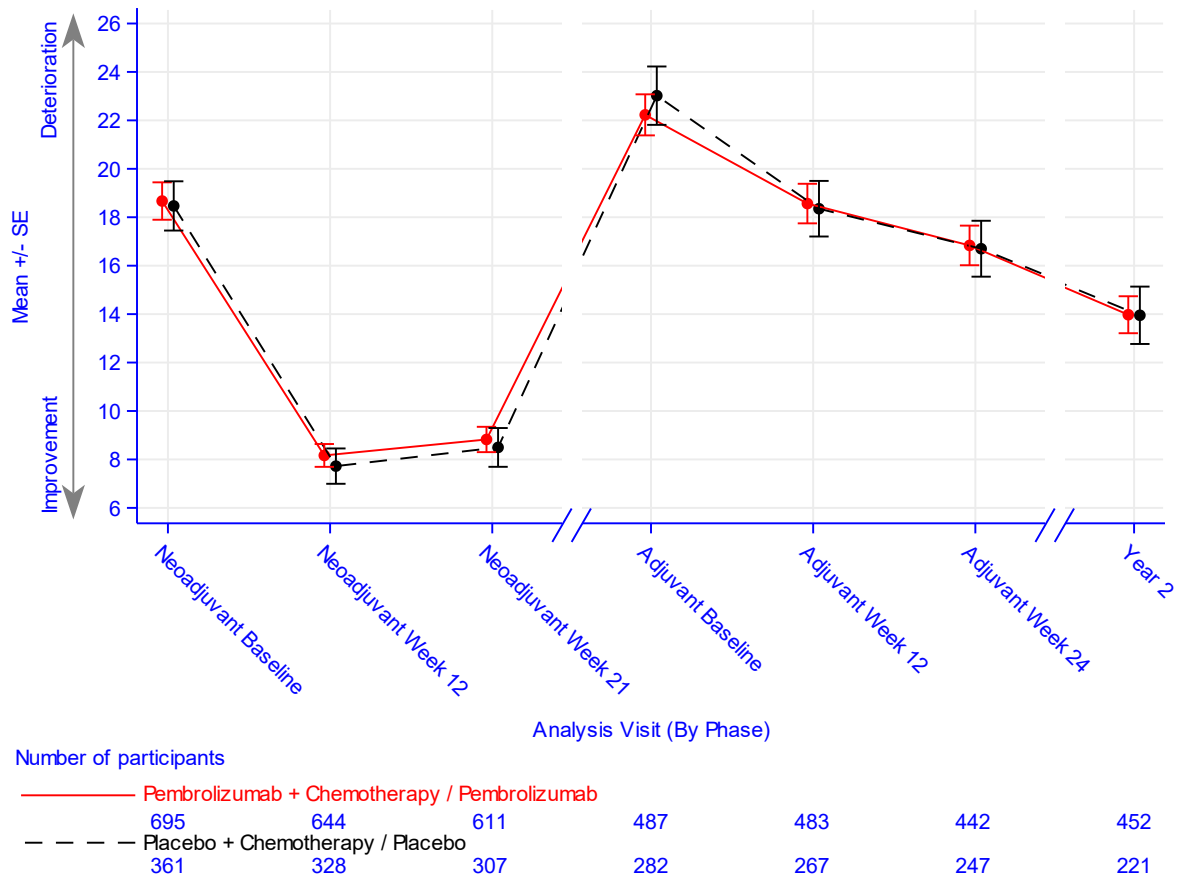


Abbildung 16: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Symptome im Brustbereich zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-BR23: Symptomskala Symptome im Armbereich

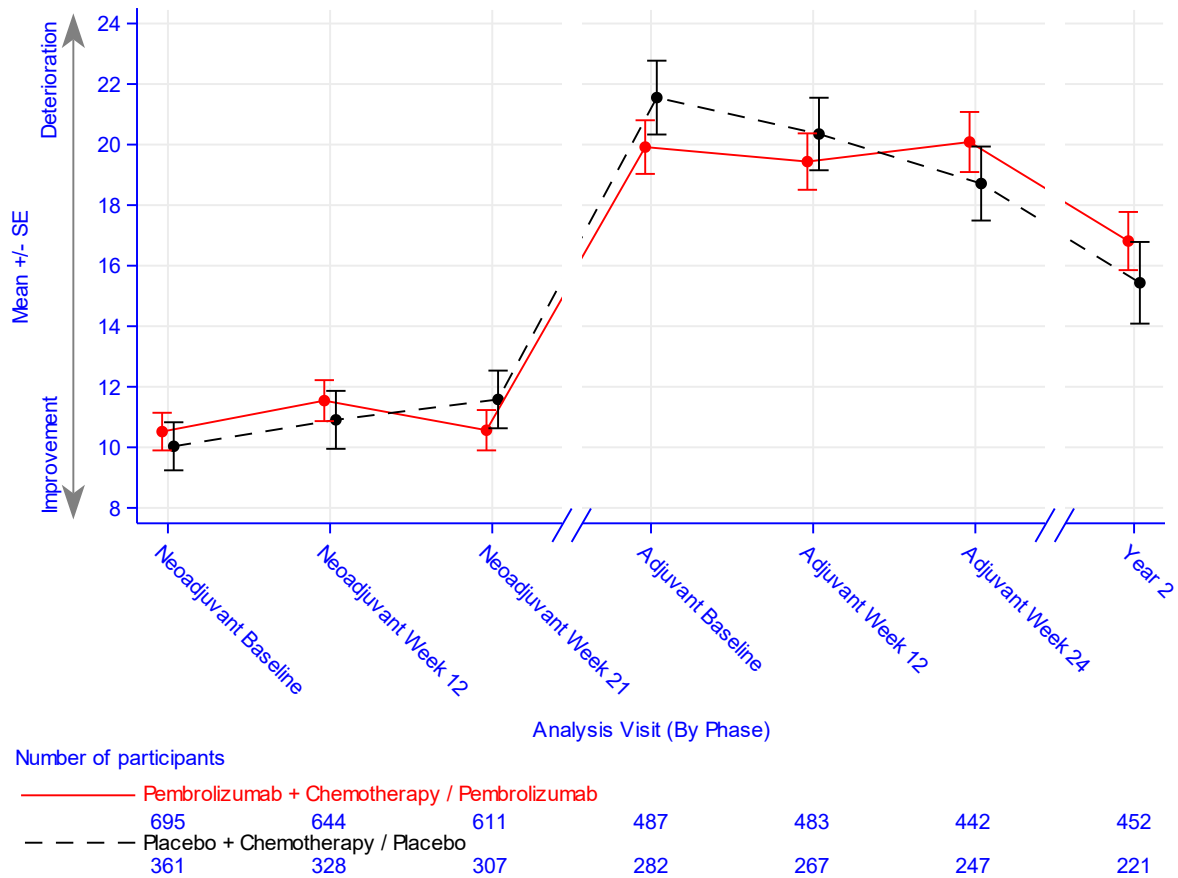


Abbildung 17: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Symptome im Armbereich zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-BR23: Symptomskala Belastung durch Haarausfall

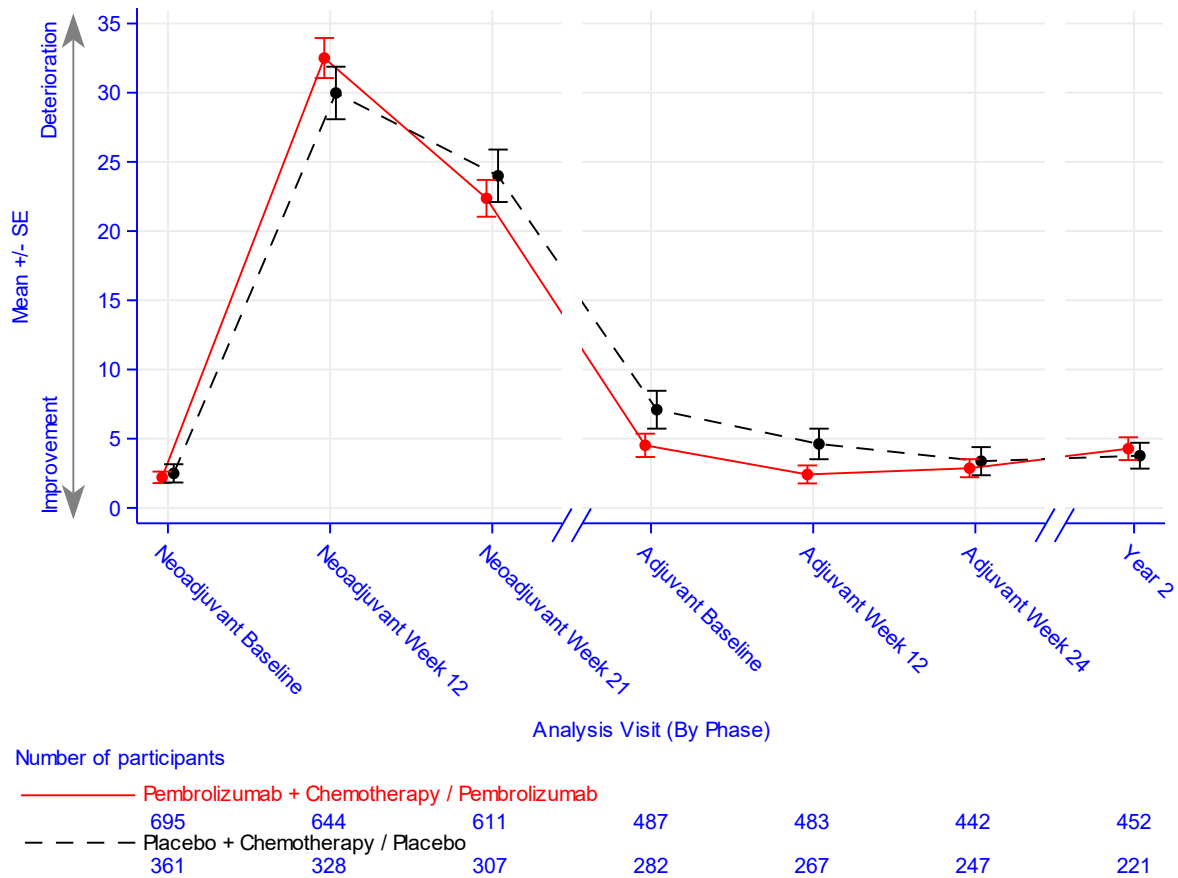


Abbildung 18: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Belastung durch Haarausfall zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D VAS

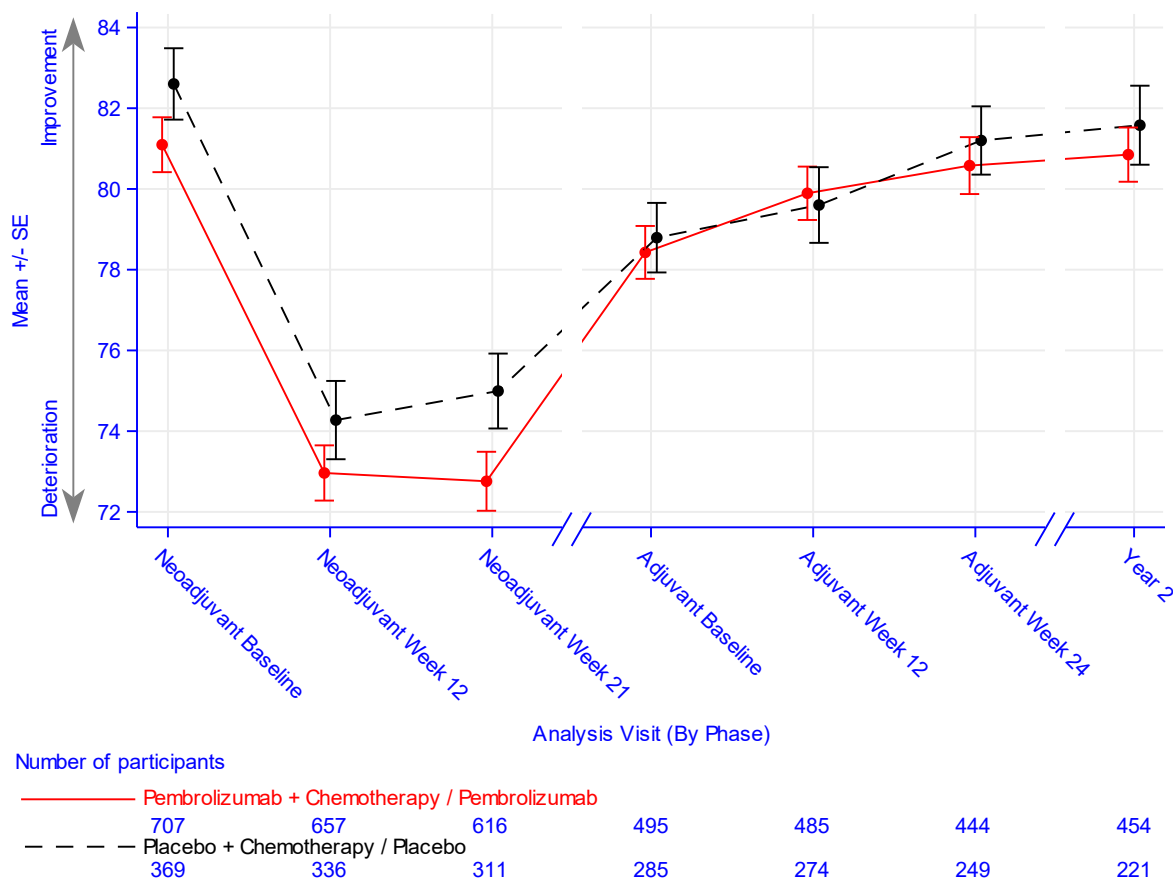


Abbildung 19: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der VAS des EQ-5D zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 522	<p>Zur Einschätzung der Lebensqualität werden der globale Gesundheitsstatus und die 5 Funktionsskalen des eEORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0 und die 4 Funktionsskalen des eEORTC QLQ-BR23 Fragebogens Version 1.0 herangezogen.</p> <p>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.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>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.</p> <p>Der krankheitsspezifische <u>EORTC QLQ-BR23</u> ist ein validiertes Instrument (24) und umfasst 23 Fragen, von denen bis zu 7 verschiedene Fragen zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Funktionsskalen gehören: Körperbild, Sexuelle Aktivität (Multi-Items), Sexueller Genuss, sowie Zukunftsperspektive (Einzel-Items).</p> <p>Zur Beantwortung der 8 einzelnen Fragen, die in die Funktionsskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung.</p> <p>Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (50) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität.</p> <p>Hauptanalyse</p> <p>Es werden analog zum Studienbericht Modelle getrennt für jede Behandlungsphase dargestellt. Das cLDA-Modell mit dem jeweiligen Score als Zielgröße beinhaltet die Stratifikationsfaktoren als Kovariablen und die Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt. Der geschätzte Behandlungseffekt wird als mittlere Veränderung gegenüber dem Wert zu Baseline dargestellt. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen werden durch eine Mittelwertdifferenz inklusive dem zugehörigen 95 %-KI angegeben. Bei signifikanten Effekten zwischen den Interventionen (KI schließt die 0 nicht ein) wird darüber hinaus die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g inklusive dem zugehörigen 95 %-KI gezeigt.</p> <p>Auswertung über den Studienverlauf</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Auswertung über den Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus und der einzelnen Funktionsskalen dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Die tabellarische Darstellung erfolgt in Anhang 4-G. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Zeitverlauf.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-BR23-Fragebogen wurden gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Beginn der Zyklen 5 und 8 in der neoadjuvanten Phase, zu Beginn der Zyklen 1, 5 und 9 der adjuvanten Phase sowie im Rahmen des Long-Term-Follow-up innerhalb der ersten 2 Jahre alle 3 Monate, innerhalb der Jahre 3 und 4 alle 6 Monate und danach jährlich erhoben.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der vierte Datenschnitt (23. März 2021) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population der jeweiligen Behandlungsphase. Diese beinhaltet alle Patienten, die in der jeweiligen Phase eine Baselinemessung und mindestens eine weitere Messung haben.</p>
	<p>cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; CPS: Combined Positive Score; (e)EORTC QLQ-BR23: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23; (e)EORTC QLQ-C30: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil</p>

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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 522						
EORTC QLQ-C30 ^b	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
EORTC QLQ-BR23 ^c	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
<p>a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte in der jeweiligen Phase vorlag</p> <p>b: Dies umfasst die Darstellung des globalen Gesundheitsstatus und der fünf Funktionsskalen</p> <p>c: Dies umfasst die Darstellung der vier Funktionsskalen</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 522 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9-Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die Rücklaufquoten betragen bei beiden Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23) in der neoadjuvanten Phase über 70 %. In der adjuvanten Phase Betrug die Rücklaufquote zu Beginn etwas über 60 % im Interventionsarm und etwa 70 % im Kontrollarm. Über den weiteren Verlauf nimmt die Rücklaufquote weiter ab. In der kurativen Behandlungssituation ist eine vorübergehende Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu

erwarten, besonders relevant ist für die Patienten, dass nach erfolgter Therapie keine Einschränkungen durch die Erkrankung zu verzeichnen sind, vergleiche auch Abschnitt 4.2.5.2.2. Da zu diesen späten Zeitpunkten, die für die Patienten in der kurativen Behandlungssituation von besonderer Relevanz sind, die Rücklaufquoten unter 70 % sind, wird hier von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 befindet sich in Anhang 4-G.

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

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

Hauptanalyse

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der neoadjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Baseline in der neoadjuvanten Phase		Neoadjuvante Woche 21		Änderung von Baseline in der neoadjuvanten Phase zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^c		
	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^e	Mittelwert [95 %-KI] ^f	Mittelwertdifferenz zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase [95 %-KI] ^g
							[95 %-KI] ^f	p-Wert	
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus									
Globaler Gesundheitsstatus									
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	701	77,08 (18,49)	615	66,79 (19,39)	762	-11,24 [-12,82, -9,66]	-1,04	0,398	-
Placebo + Chemotherapie ^c	366	78,96 (17,12)	309	68,26 (17,82)	383	-10,20 [-12,30, -8,10]	[-3,46; 1,38]		-
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen									
Körperliche Funktion									
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	701	91,89 (12,80)	615	77,01 (18,99)	762	-15,37 [-16,71, -14,03]	-2,85	0,013	-0,17
Placebo + Chemotherapie ^c	366	91,51 (13,13)	309	79,18 (17,13)	383	-12,52 [-14,38, -10,65]	[-5,11; -0,60]		[-0,30; -0,04]
Rollenfunktion									
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	701	90,92 (18,36)	615	71,36 (26,74)	762	-19,89 [-21,94, -17,84]	-5,29	0,002	-0,21
Placebo + Chemotherapie ^c	366	89,12 (19,83)	309	75,30 (24,86)	383	-14,60 [-17,41, -11,79]	[-8,65; -1,92]		[-0,35; -0,08]
Emotionale Funktion									
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	701	76,14 (19,49)	615	74,61 (20,78)	762	-1,31 [-2,82, 0,21]	-0,69	0,580	-
Placebo + Chemotherapie ^c	366	75,20 (20,69)	309	74,95 (21,63)	383	-0,62 [-2,67, 1,44]	[-3,13; 1,75]		-
Kognitive Funktion									
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	701	88,28 (17,73)	615	78,37 (21,70)	762	-10,43 [-12,10, -8,76]	-0,06	0,967	-
Placebo + Chemotherapie ^c	366	88,57 (18,02)	309	78,10 (23,73)	383	-10,37 [-12,66, -8,08]	[-2,79; 2,68]		-
Soziale Funktion									
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	701	87,42 (20,00)	615	71,36 (25,97)	762	-16,31 [-18,25, -14,37]	-4,26	0,009	-0,18
Placebo + Chemotherapie ^c	366	87,02 (20,66)	309	75,30 (24,16)	383	-12,05 [-14,71, -9,40]	[-7,43; -1,08]		[-0,32; -0,05]

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

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Baseline in der neoadjuvanten Phase		Neoadjuvante Woche 21		Änderung von Baseline in der neoadjuvanten Phase zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^c		
							Mittelwertdifferenz zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase
	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^e	Mittelwert [95 %-KI] ^f	[95 %-KI] ^f		[95 %-KI] ^g
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen									
Körperbild									
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	695	90,84 (16,12)	611	68,51 (27,24)	759	-21,99 [-24,04, -19,94]	0,44	0,804	-
Placebo + Chemotherapie ^c	361	90,88 (16,23)	307	68,84 (28,60)	382	-22,44 [-25,30, -19,57]	[-3,04; 3,92]		-
Sexuelle Aktivität									
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	678	21,80 (24,13)	599	13,88 (19,89)	754	-8,07 [-9,68, -6,46]	1,02	0,387	-
Placebo + Chemotherapie ^c	352	21,83 (25,24)	302	12,20 (18,90)	380	-9,08 [-11,16, -7,01]	[-1,29; 3,32]		-
Sexueller Genuss ^h									
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	321	57,01 (28,26)	202	43,07 (25,94)	411	-14,64 [-18,60, -10,68]	-0,79	0,801	-
Placebo + Chemotherapie ^c	160	57,92 (32,05)	89	45,32 (26,71)	199	-13,85 [-19,35, -8,36]	[-6,92; 5,34]		-
Zukunftsperspektive									
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	695	53,67 (31,34)	611	49,97 (31,67)	759	-3,39 [-5,81, -0,97]	0,09	0,962	-
Placebo + Chemotherapie ^c	361	54,39 (31,62)	307	50,71 (32,48)	382	-3,49 [-6,74, -0,23]	[-3,71; 3,90]		-
<p>a: Datenschnitt: 23. März 2021</p> <p>b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen</p> <p>c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen</p> <p>d: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten zum entsprechenden Zeitpunkt in der neoadjuvanten Phase</p> <p>e: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten für die Analyse in der neoadjuvanten Phase</p> <p>f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit dem jeweiligen PRO-Score als Zielgröße und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt sowie den Stratifikationsmerkmalen Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich) als Kovariaten</p> <p>g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt</p> <p>h: Bei Patienten, die nicht sexuell aktiv waren, wurde auf das Item "Sexueller Genuss" keine Antwort gegeben.</p> <p>EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung</p>									

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der adjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Baseline in der adjuvanten Phase		Adjuvante Woche 24		Änderung von Baseline in der adjuvanten Phase zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		Pembrolizumab ^b vs. Placebo ^c		
							Mittelwertdifferenz zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 24 in der adjuvanten Phase
	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^e	Mittelwert [95 %-KI] ^f	[95 %-KI] ^f	p-Wert	[95 %-KI] ^g
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus									
Globaler Gesundheitsstatus									
Pembrolizumab ^b	489	73,82 (15,68)	444	76,26 (16,67)	539	2,47 [1,05, 3,88]	-0,41	0,711	-
Placebo ^c	283	73,14 (18,14)	249	76,24 (16,56)	308	2,88 [1,05, 4,71]	[-2,60; 1,77]		-
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen									
Körperliche Funktion									
Pembrolizumab ^b	489	83,30 (15,32)	444	84,82 (15,67)	539	1,60 [0,46, 2,75]	-1,57	0,084	-
Placebo ^c	283	81,63 (16,61)	249	85,38 (15,03)	308	3,18 [1,70, 4,66]	[-3,36; 0,21]		-
Rollenfunktion									
Pembrolizumab ^b	489	79,86 (21,75)	444	83,75 (20,54)	539	3,66 [1,85, 5,47]	0,20	0,886	-
Placebo ^c	283	78,09 (23,04)	249	82,33 (21,95)	308	3,46 [1,15, 5,77]	[-2,52; 2,92]		-
Emotionale Funktion									
Pembrolizumab ^b	489	81,75 (17,72)	444	79,62 (19,64)	539	-1,53 [-3,03, -0,03]	-0,60	0,621	-
Placebo ^c	283	78,98 (20,81)	249	78,41 (20,44)	308	-0,92 [-2,88, 1,04]	[-2,99; 1,79]		-
Kognitive Funktion									
Pembrolizumab ^b	489	82,38 (19,59)	444	80,78 (20,34)	539	-1,28 [-2,83, 0,28]	0,47	0,708	-
Placebo ^c	283	81,98 (20,42)	249	80,32 (21,61)	308	-1,75 [-3,78, 0,28]	[-2,00; 2,94]		-
Soziale Funktion									
Pembrolizumab ^b	489	80,20 (22,59)	444	83,63 (22,78)	539	3,94 [1,95, 5,94]	-1,04	0,497	-
Placebo ^c	283	77,50 (26,30)	249	83,33 (22,40)	308	4,98 [2,43, 7,53]	[-4,03; 1,96]		-
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen									
Körperbild									
Pembrolizumab ^b	487	75,56 (25,37)	442	81,05 (22,27)	538	5,48 [3,71, 7,26]	1,48	0,275	-
Placebo ^c	282	75,06 (26,11)	247	78,04 (23,96)	306	4,00 [1,74, 6,26]	[-1,18; 4,15]		-

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

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Baseline in der adjuvanten Phase		Adjuvante Woche 24		Änderung von Baseline in der adjuvanten Phase zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		Pembrolizumab ^b vs. Placebo ^c		
	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^e	Mittelwert [95 %-KI] ^f	Mittelwertdifferenz zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 24 in der adjuvanten Phase [95 %-KI] ^g
							[95 %-KI] ^f	p-Wert	
Sexuelle Aktivität									
Pembrolizumab ^b	479	16,98 (20,78)	433	20,28 (23,48)	536	3,27 [1,53, 5,00]	-0,88	0,534	-
Placebo ^c	279	16,61 (21,28)	241	21,16 (22,09)	304	4,15 [1,87, 6,43]	[-3,66; 1,90]		-
Sexueller Genuss ^h									
Pembrolizumab ^b	178	44,38 (25,97)	197	48,56 (26,61)	287	4,28 [0,78, 7,79]	4,15	0,110	-
Placebo ^c	104	47,12 (26,12)	117	44,73 (24,82)	160	0,14 [-4,23, 4,51]	[-0,94; 9,23]		-
Zukunftsperspektive									
Pembrolizumab ^b	487	59,48 (29,26)	442	59,13 (30,34)	538	0,20 [-2,41, 2,82]	0,80	0,698	-
Placebo ^c	282	58,16 (31,92)	247	57,09 (32,13)	306	-0,60 [-3,97, 2,78]	[-3,24; 4,84]		-

a: Datenschnitt: 23. März 2021
b: In der neoadjuvanten Phase erhielten die Patienten: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen
c: In der neoadjuvanten Phase erhielten die Patienten: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen
d: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten zum entsprechenden Zeitpunkt in der adjuvanten Phase
e: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten für die Analyse in der adjuvanten Phase
f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit dem jeweiligen PRO-Score als Zielgröße und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt sowie den Stratifikationsmerkmalen Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgroße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich) als Kovariaten
g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt
h: Bei Patienten, die nicht sexuell aktiv waren, wurde auf das Item "Sexueller Genuss" keine Antwort gegeben.
EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen vereinzelt Endpunkte statistisch signifikante Behandlungseffekte. Keiner dieser Effekte überschreitet die Irrelevanzschwelle (KI des Hedges' g umschließt nicht den Wert $\pm 0,2$) (4), daher ist keiner dieser Effekte bewertungsrelevant.

Auswertung über den Studienverlauf

Nachfolgend werden die Verläufe über den Studienverlauf grafisch dargestellt. Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus

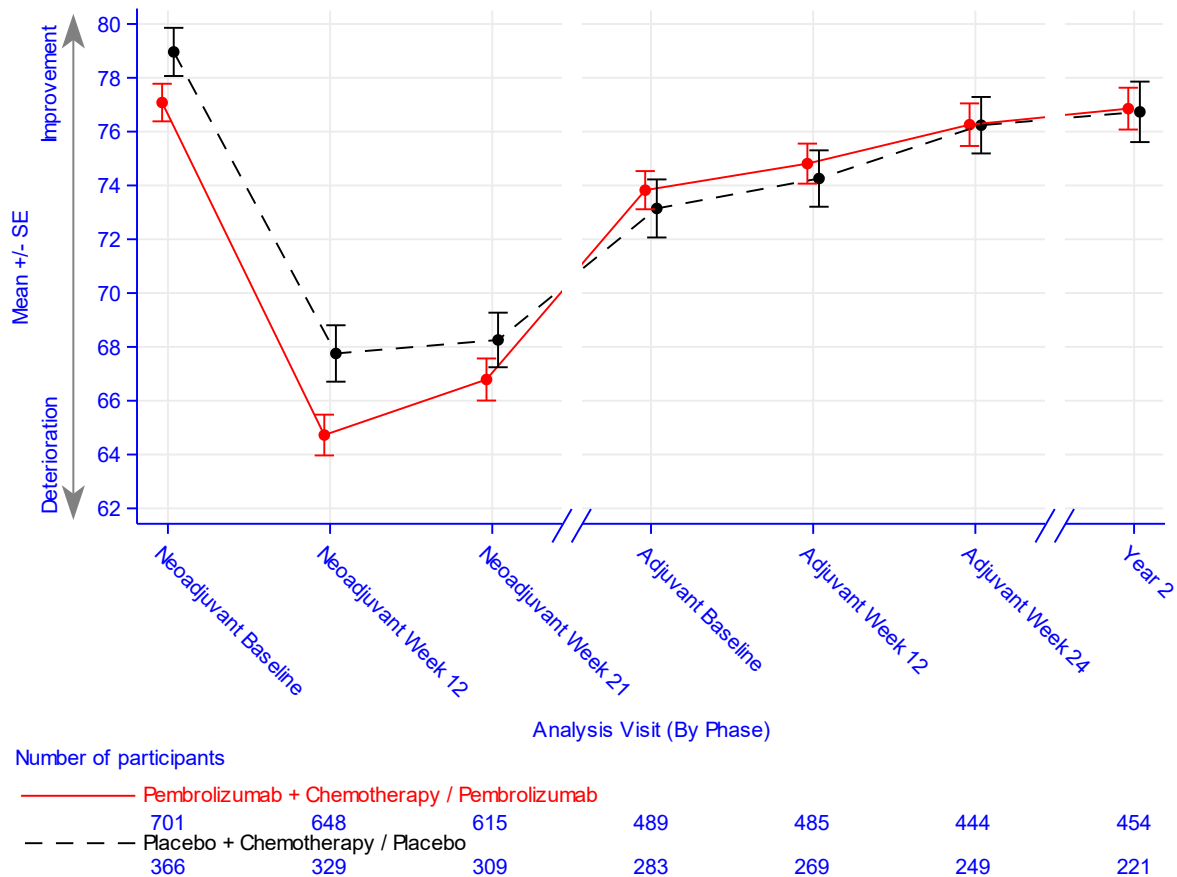


Abbildung 20: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

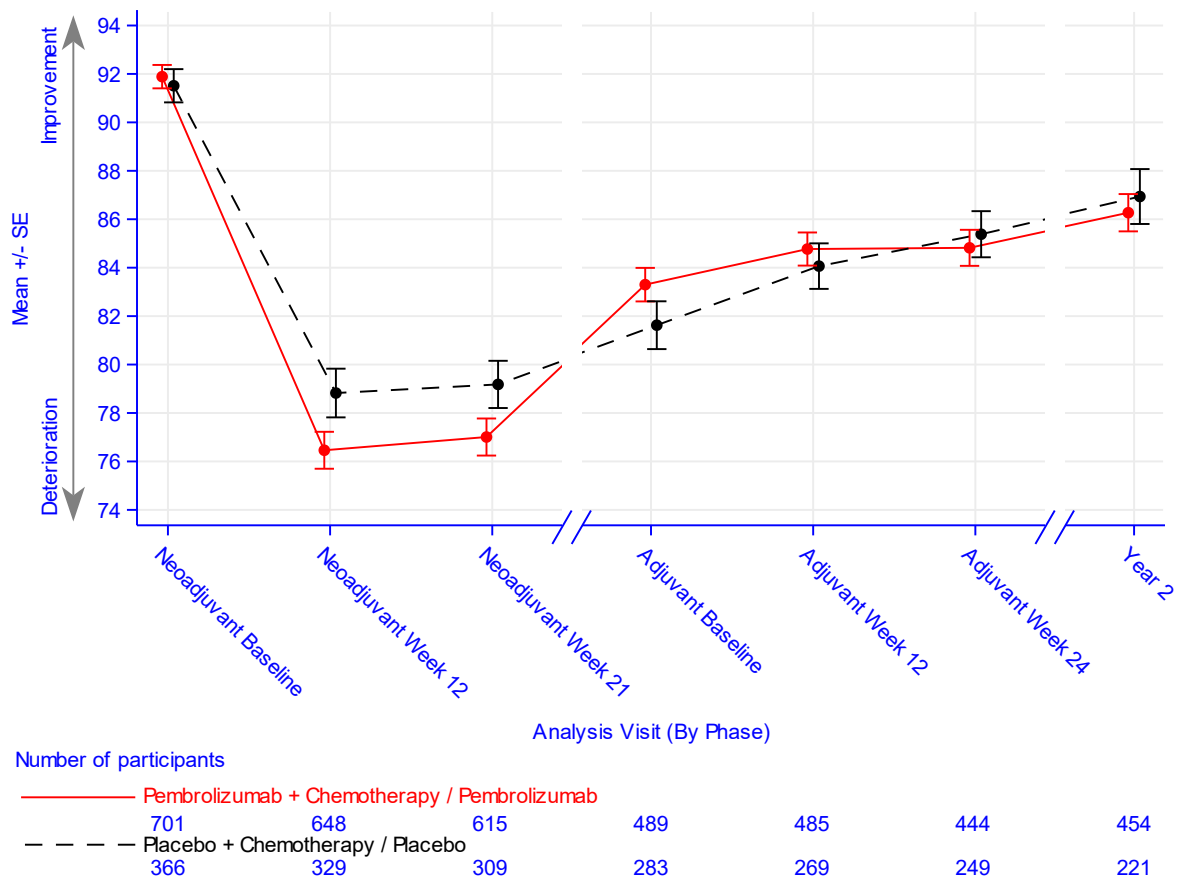


Abbildung 21: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

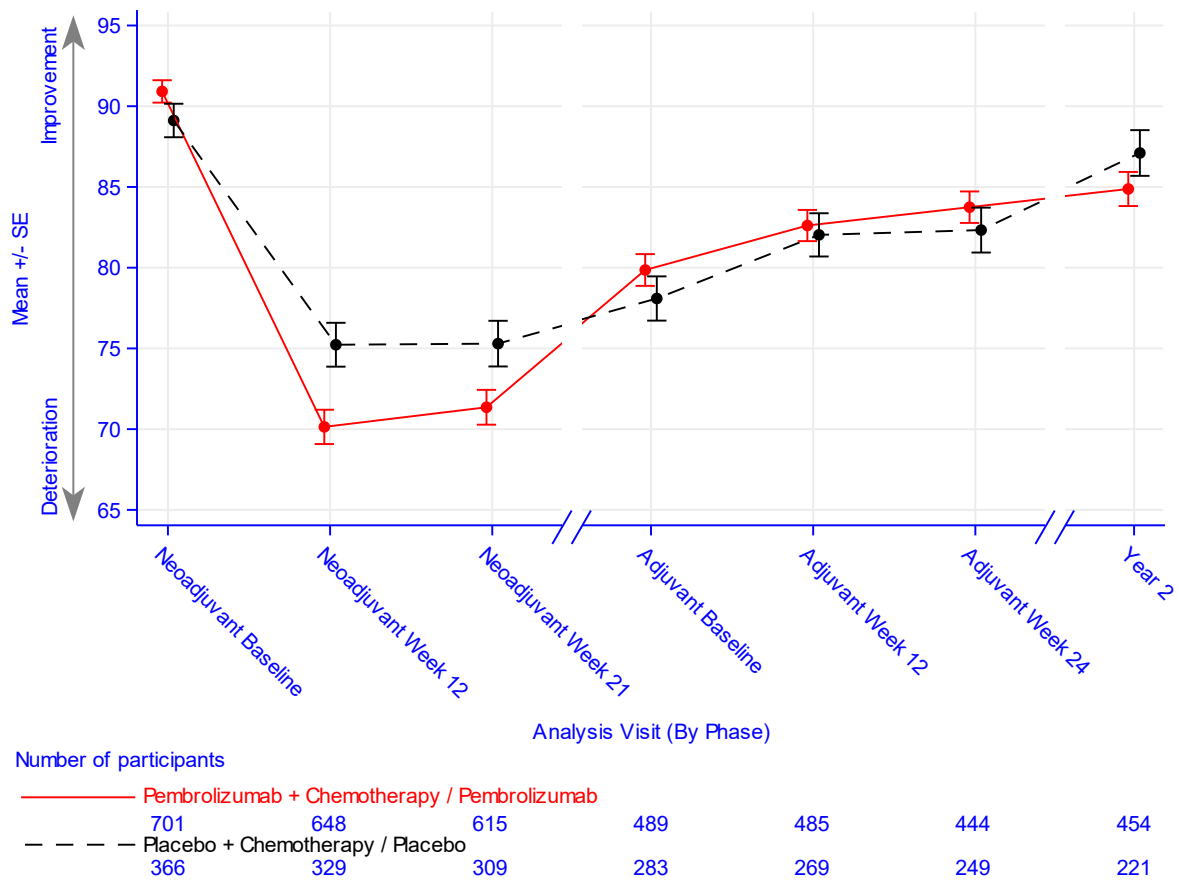


Abbildung 22: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

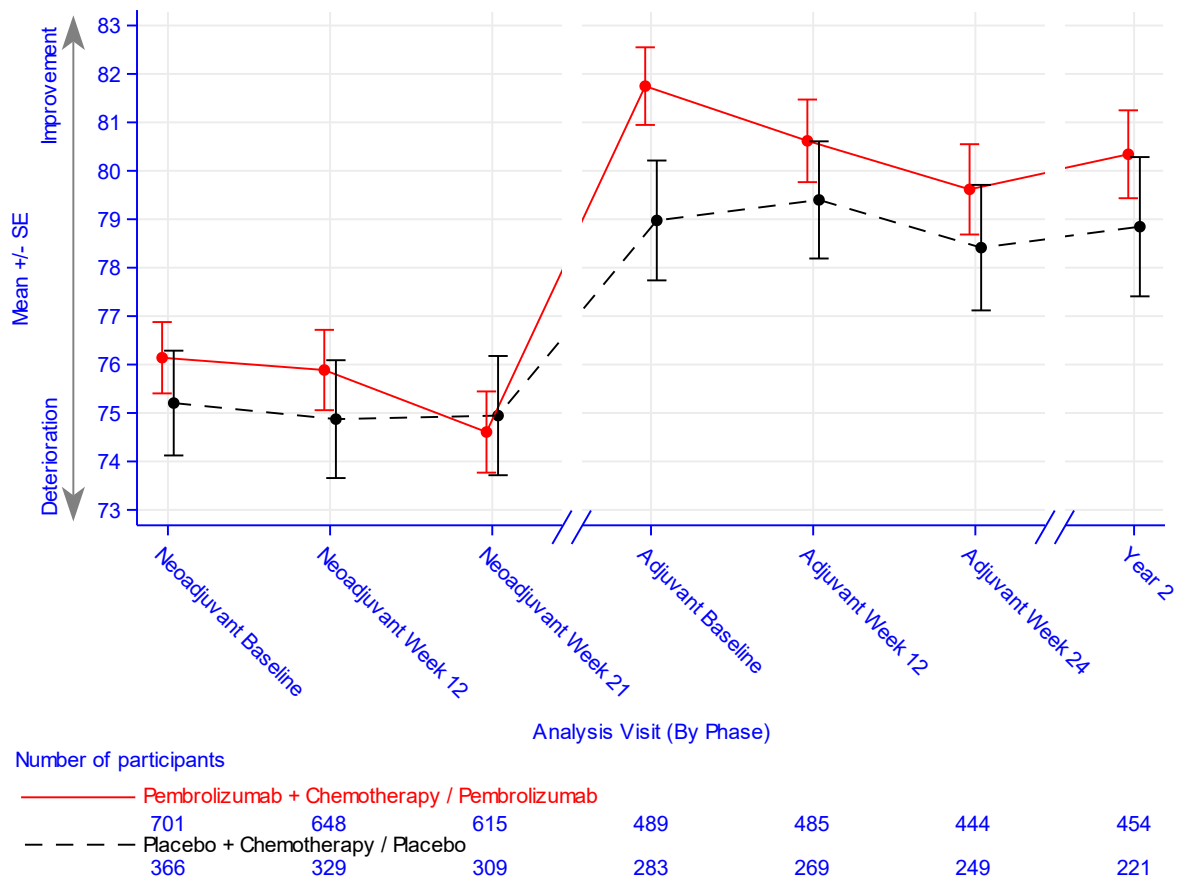


Abbildung 23: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

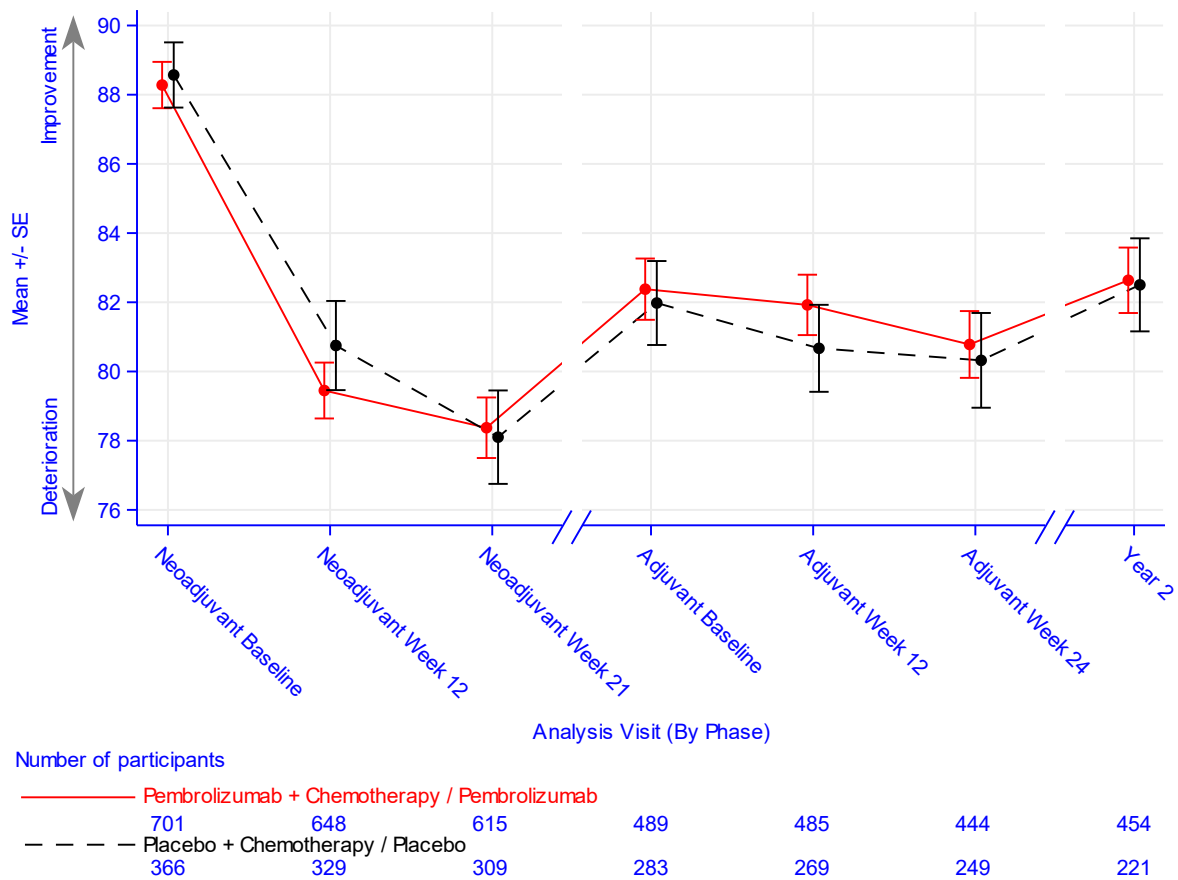


Abbildung 24: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

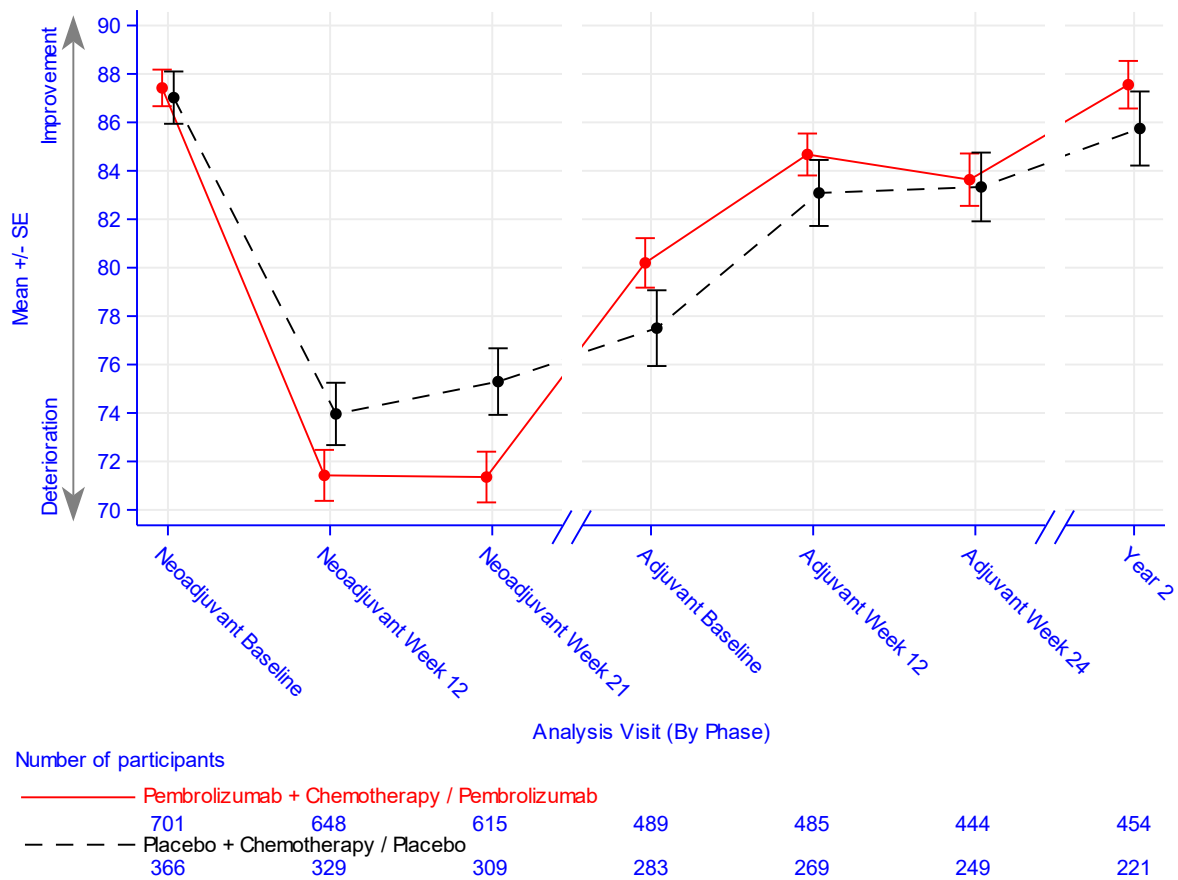


Abbildung 25: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-BR23

EORTC-QLQ-BR23: Funktionskala Körperbild

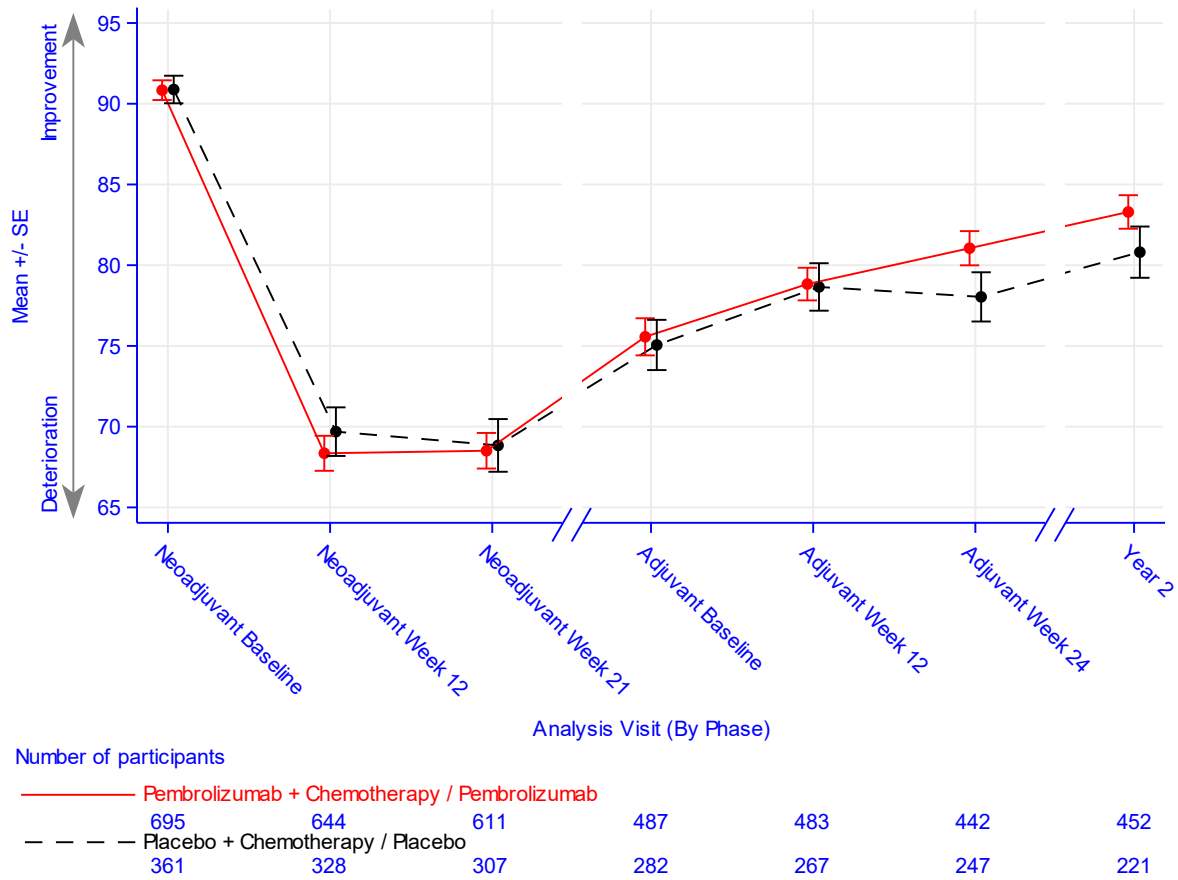


Abbildung 26: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionskala Körperbild zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-BR23: Funktionskala Sexuelle Aktivität

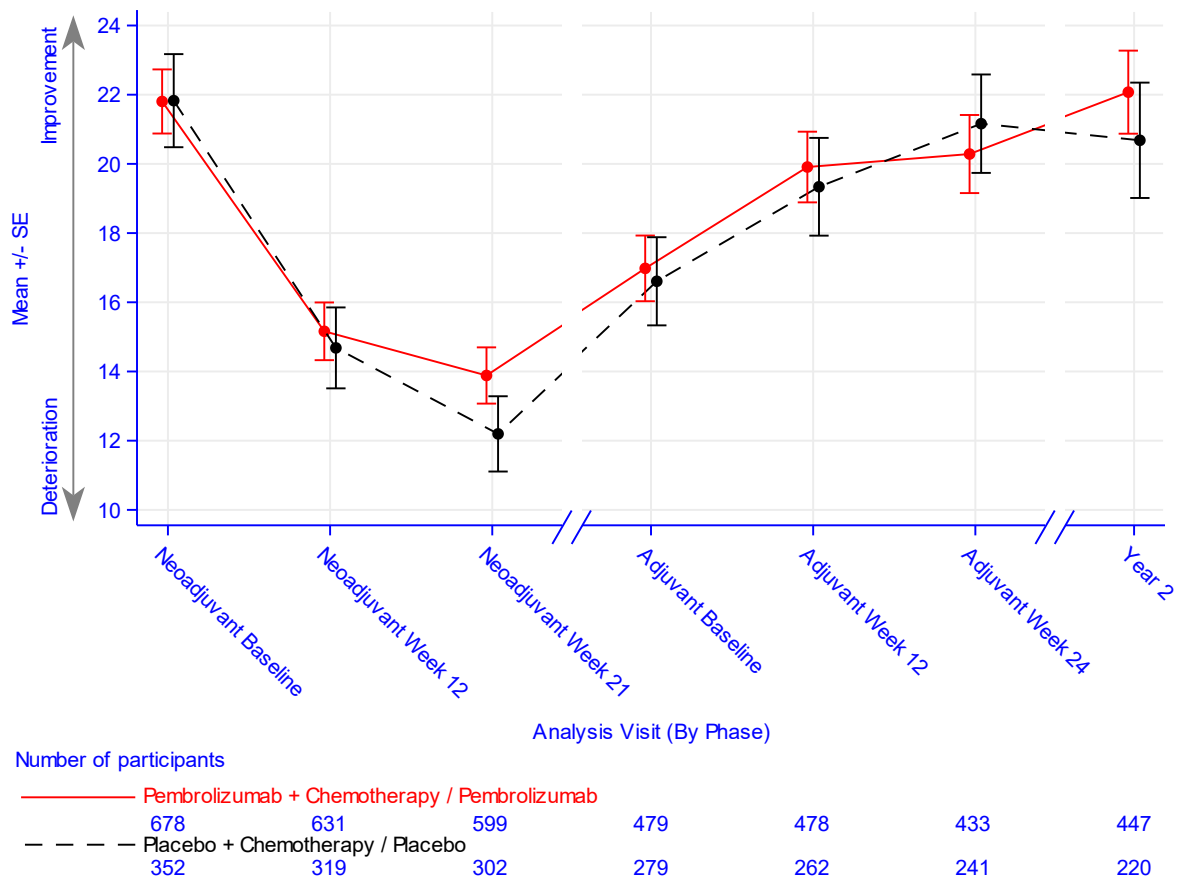


Abbildung 27: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionskala Sexuelle Aktivität zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC-QLQ-BR23: Funktionskala Sexueller Genuss

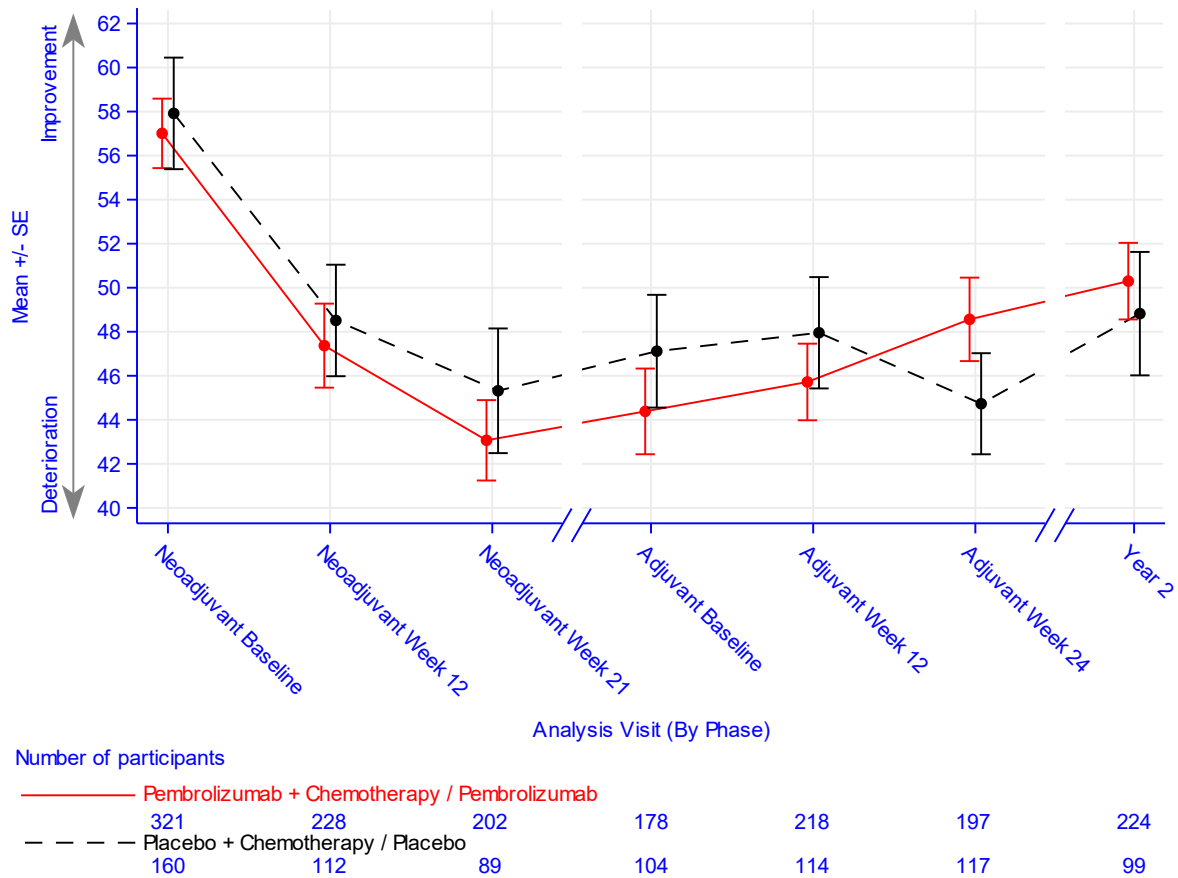


Abbildung 28: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionskala Sexueller Genuss zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-BR23 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

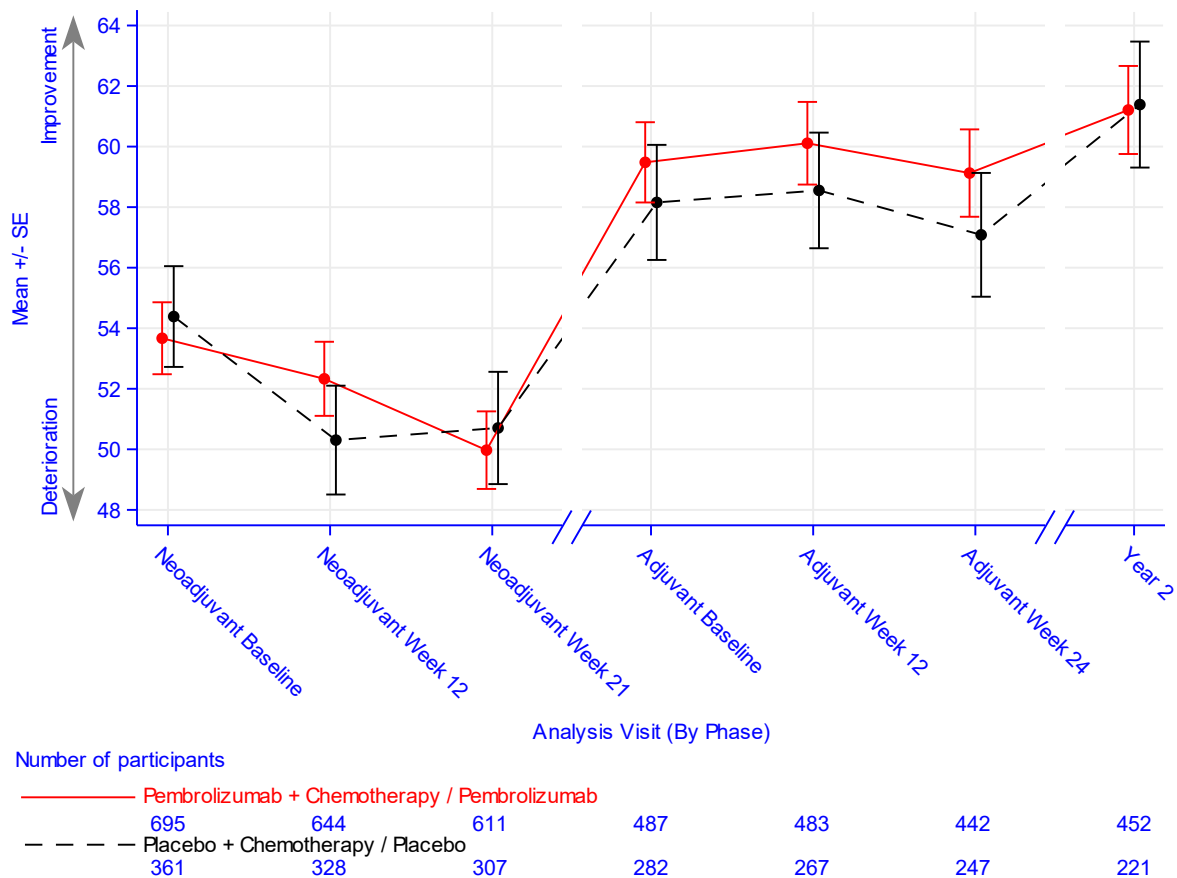
EORTC-QLQ-BR23: Funktionskala Zukunftsperspektive

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

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 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 522	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse <p><u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u></p> <p>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.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht – unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>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.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschte Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es ist tödlich • Es ist lebensbedrohlich • Es führt zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts • Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung • Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich • Es ist aus einem anderem Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</u></p> <p>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 4.0).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p data-bbox="427 277 970 306"><u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</u></p> <p data-bbox="427 315 1407 405">Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt.</p> <p data-bbox="427 441 1407 560">Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts, oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p data-bbox="427 593 1302 622">Für die Auswertungen wurde der vierte Datenschnitt (23. März 2021) verwendet.</p> <p data-bbox="427 656 1407 775">Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß MedDRA (Version 23.1 kodiert. Die MedDRA-Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen, wenn der Prüfarzt keinen Zusammenhang mit der Studienmedikation sah.</p>
<p data-bbox="215 813 1350 869">APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities</p>	

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 4-47: 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 522						
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 522 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

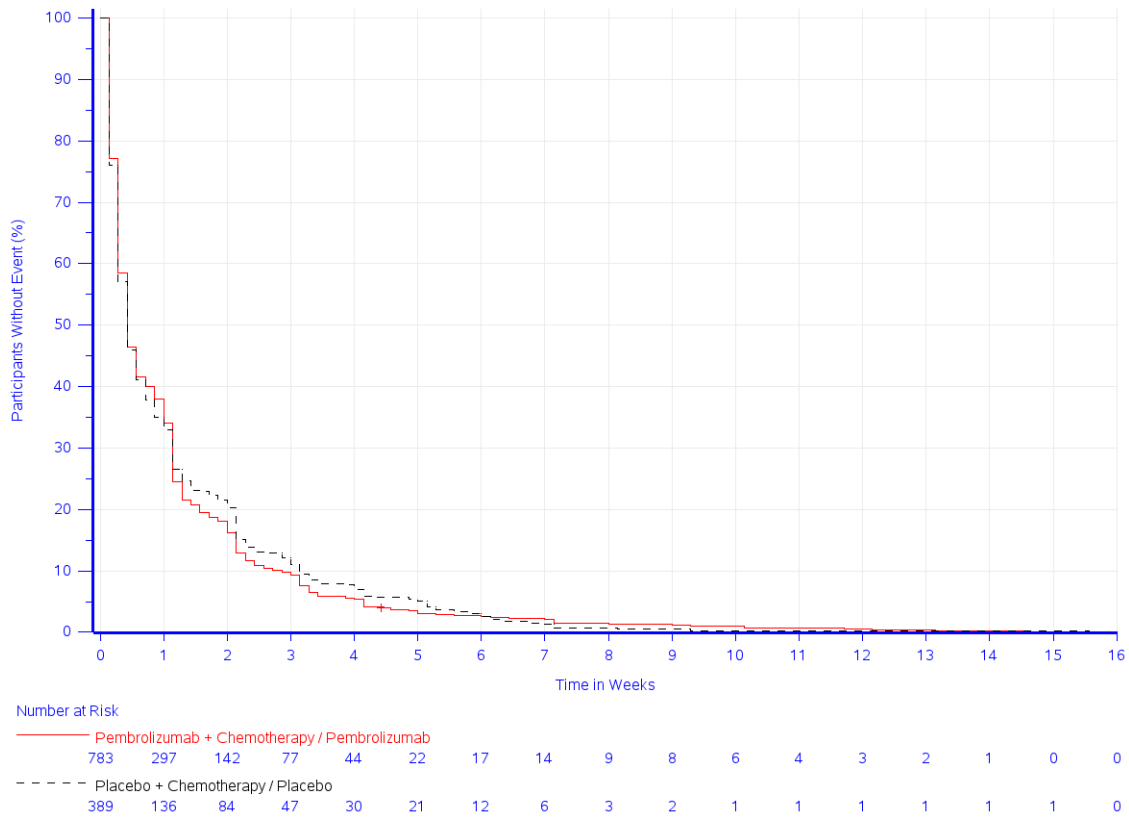
Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab		Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		
	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^f p-Wert ^{f,g}
Unerwünschte Ereignisse	783	777 (99,2)	0,4 [-; -]	389	389 (100,0)	0,4 [0,4; 0,6]	1,03 [0,91; 1,17] 0,620
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	783	341 (43,6)	Nicht erreicht [86,4; -]	389	111(28,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,72 [1,38; 2,13] < 0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	783	645 (82,4)	9,1 [8,3; 10,1]	389	306 (78,7)	9,1 [8,1; 11,4]	1,10 [0,96; 1,26] 0,185
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	783	234 (29,9)	Nicht erreicht [-; -]	389	60 (15,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,11 [1,59; 2,80] < 0,001

a: Datenschnitt: 23. März 2021
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen
d: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
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)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

Unerwünschte Ereignisse gesamt

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,03 [0,91; 1,17]; p = 0,620) zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag in beiden Behandlungsarmen bei 0,4 Wochen (Tabelle 4-48; Abbildung 30).

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



Database Cutoff Date: 23MAR2021
Adverse Event

Abbildung 30: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,72 [1,38; 2,13]; $p < 0,001$) zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (Tabelle 4-48; Abbildung 31).

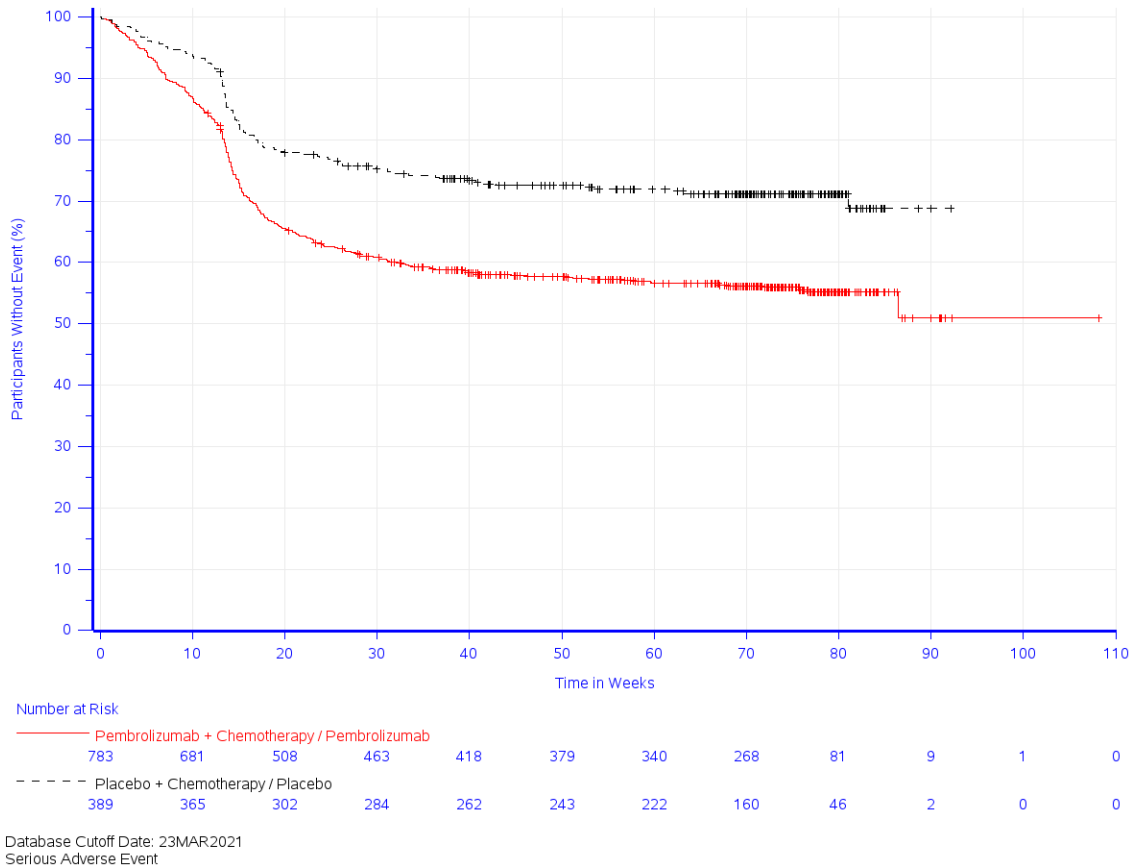


Abbildung 31: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,10 [0,96; 1,26]; $p = 0,185$) zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag in beiden Behandlungsarmen bei 9,1 Wochen (Tabelle 4-48; Abbildung 32)

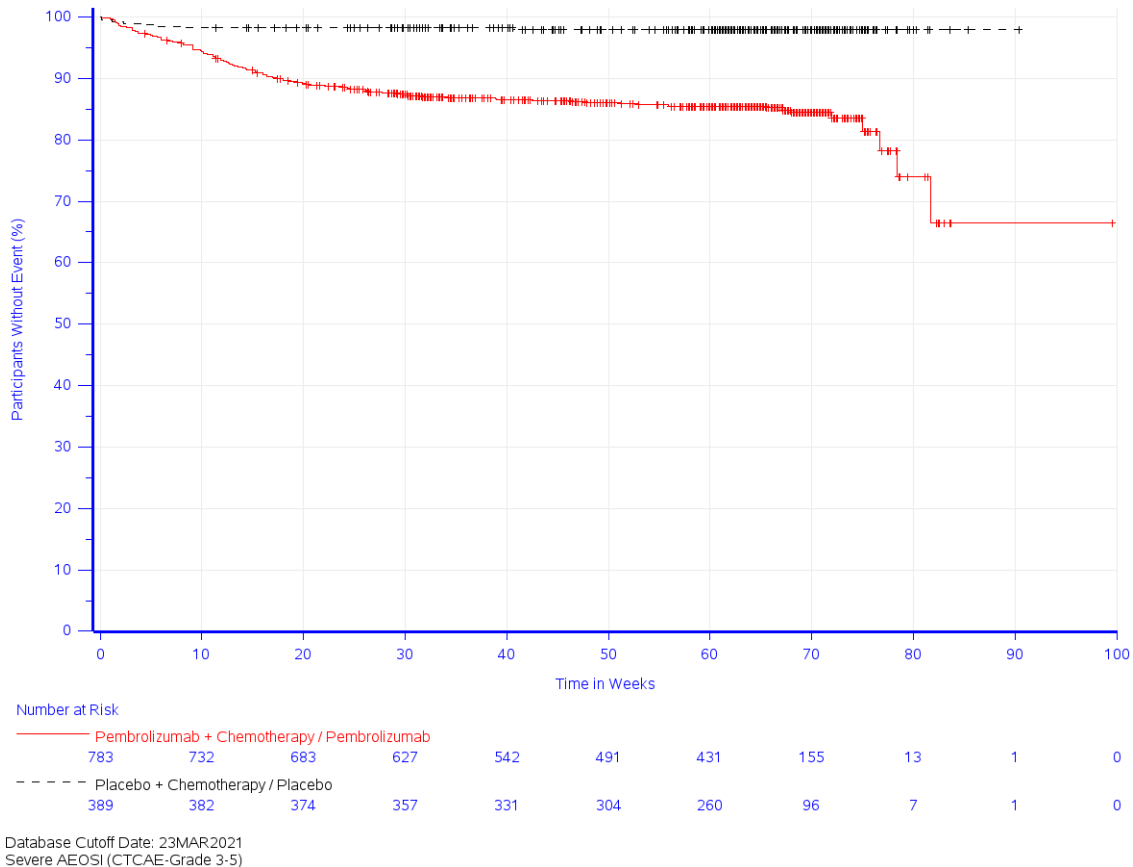


Abbildung 32: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,11 [1,59; 2,80]; $p < 0,001$) zuungunsten des Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (Tabelle 4-48; Abbildung 33).

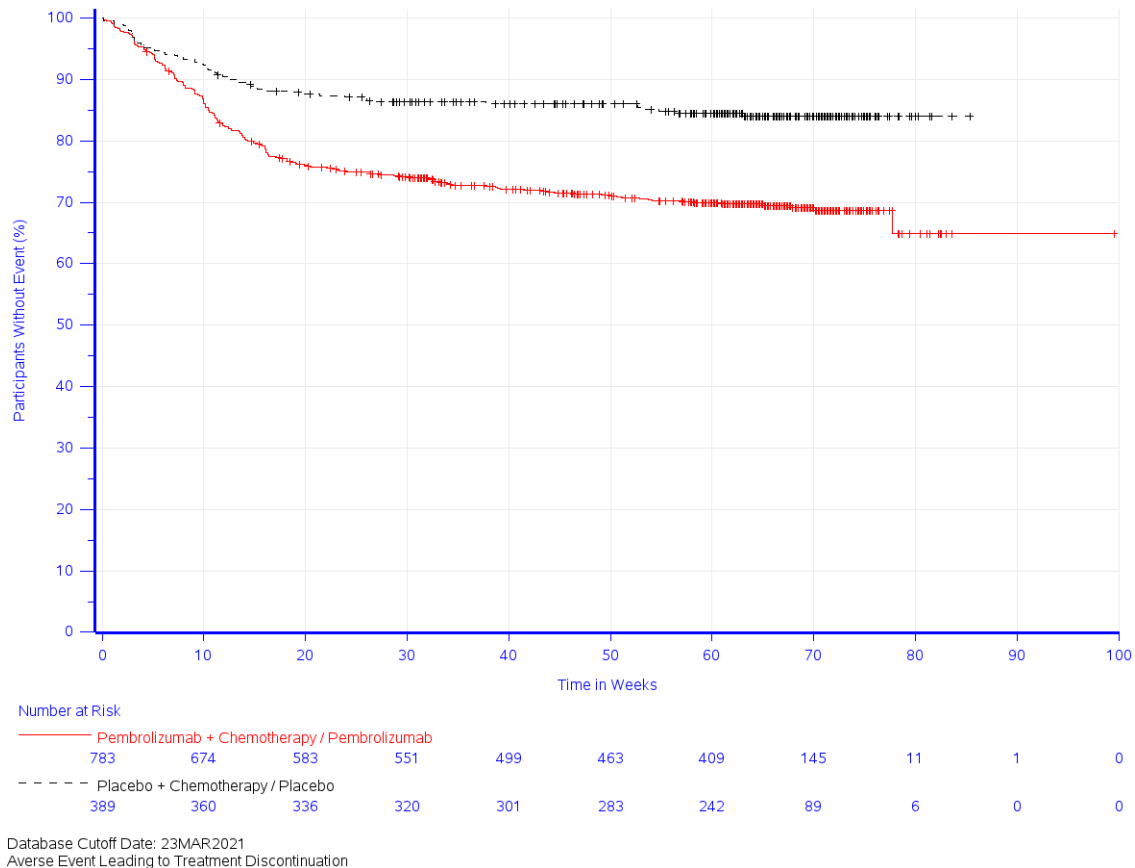


Abbildung 33: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

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

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

4.3.1.3.1.4.2 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 4-49: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 522	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende AEOSI • Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) <p><u>Schwerwiegende AEOSI</u></p> <p>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.</p> <p><u>Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</u></p> <p>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 4.0).</p> <p>Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Die AEOSI wurden anhand einer prädefinierten Liste von PT ermittelt. Diese Liste wird kontinuierlich anhand wachsender Sicherheitsdaten zu Pembrolizumab aktualisiert. Eine Auflistung dieser PT liegt dem Anhang 4-G bei. In der Studie wurde für die Auswertung der AEOSI die Version 19.0 der Liste verwendet.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der vierte Datenschnitt (23. März 2021) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß MedDRA (Version 23.1) kodiert. Die MedDRA-Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.</p>
<p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; APaT: All-Participants-as-Treated; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms</p>	

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 4-50: 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 522						
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)						
Schwerwiegende AEOSI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben AEOSI: Adverse Events of Special Interest; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 522 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Der Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab		Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		
	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^f p-Wert ^{f,g}
Schwerwiegende AEOSI	783	83 (10,6)	Nicht erreicht [-; -]	389	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	8,76 [3,55; 21,60] < 0,001
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	783	117 (14,9)	Nicht erreicht [81,7; -]	389	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	7,82 [3,82; 16,01] < 0,001

a: Datenschnitt: 23. März 2021
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen
d: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
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)
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

Schwerwiegende AEOSI

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 8,76 [3,55; 21,60]; $p < 0,001$) zuungunsten des Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde sowohl bei Patienten im Interventionsarm als auch bei Patienten im Kontrollarm nicht erreicht (Tabelle 4-51; Abbildung 34).

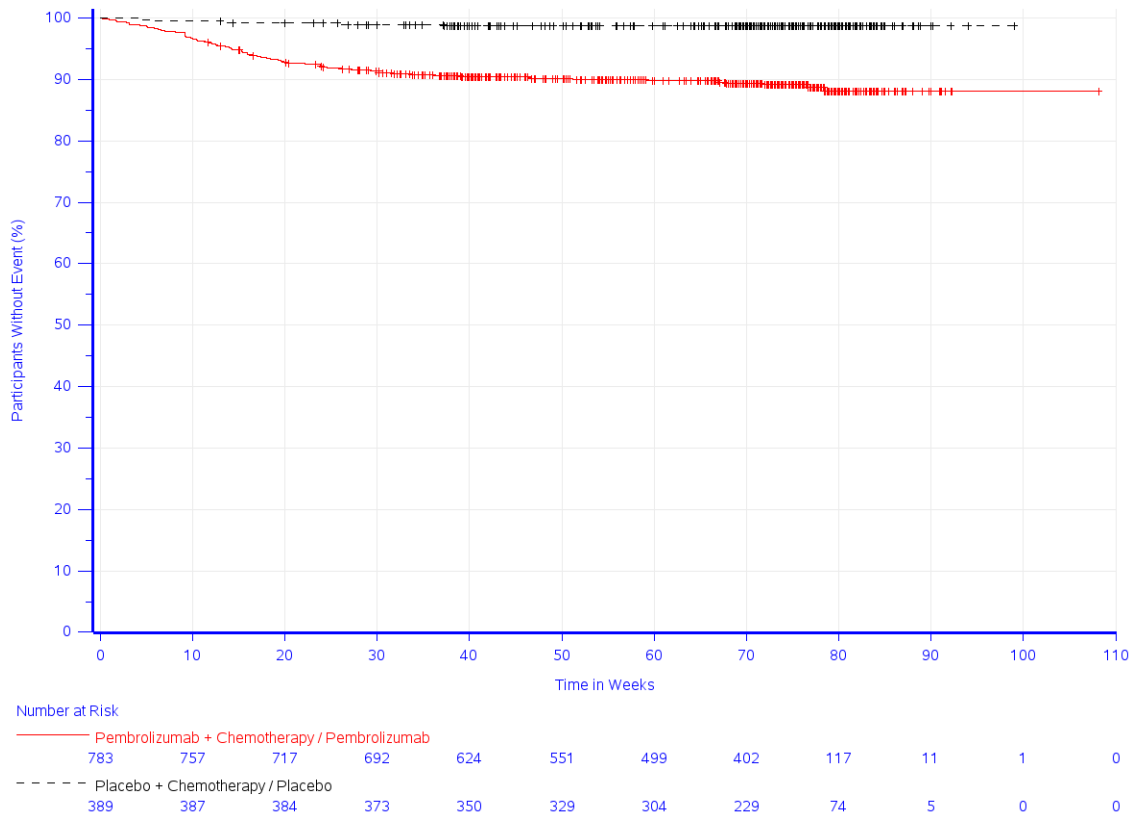


Abbildung 34: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI

Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 7,82 [3,82; 16,01]; $p < 0,001$) zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde sowohl bei Patienten im Interventionsarm, als auch bei Patienten im Kontrollarm nicht erreicht (Tabelle 4-48; Abbildung 35).

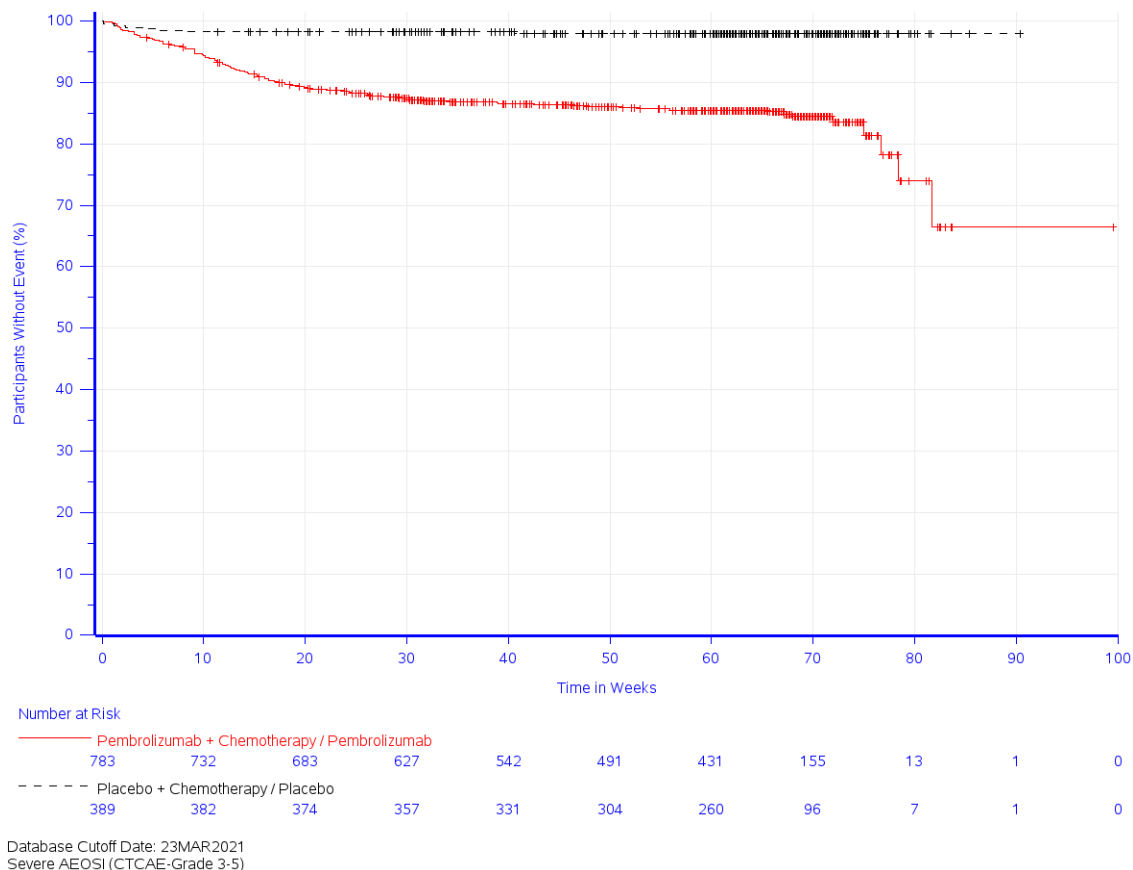


Abbildung 35: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

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

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

4.3.1.3.1.4.3 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 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 522	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) <p>Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) entspricht der in Tabelle 4-46 beschriebenen Vorgehensweise. Die endpunktspezifische Darstellungssystematik der SOC und PT ist in Tabelle 4-5 aufgeschlüsselt.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der vierte Datenschnitt (23. März 2021) verwendet.</p>
<p>APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse</p>	

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 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 522						
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)						
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; PT: Preferred Terms; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 522 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ergänzend dargestellt. Die Systematik zur Darstellung des Endpunkts im Dossier richtet sich nach dem in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Vorgehen.

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab (N ^d =783)		Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo (N ^d =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^e	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^g [95 %-KI]	p-Wert ^{g,h}	Adjustierter p-Wert ⁱ
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	608 (77,7)	8,0 [7,1; 8,7]	314 (80,7)	7,1 [6,3; 8,0]	0,93 [0,81; 1,07]	0,293	0,586
Anaemie	463 (59,1)	14,1 [13,0; 15,3]	229 (58,9)	12,1 [10,9; 15,1]	0,98 [0,83; 1,15]	0,779	n.s.
Febrile Neutropenie	151 (19,3)	Nicht erreicht [-; -]	66 (17,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,86; 1,53]	0,363	n.s.
Leukozytose	16 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,74 [0,80; 9,40]	0,110	n.s.
Leukopenie	98 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	51 (13,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,69; 1,36]	0,844	n.s.
Lymphopenie	32 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	18 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,52; 1,67]	0,818	n.s.
Neutropenie	376 (48,0)	Nicht erreicht [19,9; -]	190 (48,8)	Nicht erreicht [16,0; -]	1,00 [0,84; 1,20]	0,959	n.s.
Panzytopenie	14 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,42 [0,51; 3,94]	0,502	n.s.
Thrombozytopenie	110 (14,0)	Nicht erreicht [-; -]	68 (17,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,59; 1,08]	0,146	n.s.
Herzerkrankungen	114 (14,6)	Nicht erreicht [-; -]	48 (12,3)	90,3 [-; -]	1,24 [0,88; 1,74]	0,211	0,525
Palpitationen	32 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	21 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,77 [0,45; 1,34]	0,362	n.s.
Sinustachykardie	24 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,53 [0,69; 3,40]	0,300	n.s.
Tachykardie	27 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,72 [0,78; 3,78]	0,180	n.s.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	74 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	32 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,80; 1,83]	0,374	0,657
Oherschmerzen	18 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,91 [0,71; 5,15]	0,200	n.s.
Tinnitus	18 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,50; 2,67]	0,729	n.s.
Vertigo	24 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	14 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,88 [0,46; 1,71]	0,713	n.s.

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab (N ^d =783)		Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo (N ^d =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^e	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^g [95 %-KI]	p-Wert ^{g,h}	Adjustierter p-Wert ⁱ
Endokrine Erkrankungen	184 (23,5)	Nicht erreicht [-; -]	33 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	3,23 [2,23; 4,68]	< 0,001	< 0,001
Nebenniereninsuffizienz	20 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,001	0,008
Hyperthyreose	41 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	3,08 [1,38; 6,86]	0,006	0,030
Hypophysitis	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,025	0,082
Hypothyreose	118 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	22 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	3,03 [1,92; 4,78]	< 0,001	< 0,001
Augenerkrankungen	157 (20,1)	Nicht erreicht [-; -]	64 (16,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,97; 1,73]	0,084	0,370
Trockenes Auge	52 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	20 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [0,79; 2,22]	0,281	n.s.
Traenensekretion verstaerkt	17 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,74 [0,64; 4,73]	0,275	n.s.
Sehen verschwommen	35 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	15 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,66; 2,23]	0,526	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	680 (86,8)	1,1 [1,1; 1,4]	351 (90,2)	1,4 [1,1; 2,1]	1,00 [0,88; 1,14]	0,998	0,998
Abdominale Beschwerden	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,51 [0,21; 1,24]	0,137	n.s.
Bauch aufgetrieben	17 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,43; 2,17]	0,936	n.s.
Abdominalschmerz	112 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	49 (12,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,84; 1,63]	0,363	n.s.
Schmerzen Oberbauch	80 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	34 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,81; 1,80]	0,363	n.s.
Verstopfung	328 (41,9)	Nicht erreicht [-; -]	150 (38,6)	Nicht erreicht [76,3; -]	1,12 [0,93; 1,36]	0,238	n.s.
Diarrhoe	318 (40,6)	Nicht erreicht [-; -]	133 (34,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [1,02; 1,53]	0,031	n.s.
Mundtrockenheit	66 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	30 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,74; 1,76]	0,547	n.s.
Dyspepsie	111 (14,2)	Nicht erreicht [-; -]	56 (14,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,73; 1,38]	0,986	n.s.
Dysphagie	15 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,39; 2,04]	0,787	n.s.
Gastritis	27 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,74 [0,79; 3,84]	0,168	n.s.
Gastroesophageale Refluxerkrankung	57 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	43 (11,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,45; 0,98]	0,041	n.s.
Haemorrhoiden	52 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	17 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,57 [0,91; 2,71]	0,109	n.s.
Mundulzeration	14 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,29; 1,40]	0,264	n.s.
Uebelkeit	522 (66,7)	10,1 [7,1; 12,1]	257 (66,1)	12,0 [7,4; 13,3]	1,06 [0,91; 1,23]	0,442	n.s.

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

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab (N ^d =783)		Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo (N ^d =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^e	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^g [95 %-KI]	p-Wert ^{g,h}	Adjustierter p-Wert ⁱ
Schmerzhafes Schlucken	16 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,44; 2,39]	0,961	n.s.
Oesophagitis	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	5,48 [0,70; 42,80]	0,105	n.s.
Mundschmerzen	15 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,54 [0,56; 4,23]	0,406	n.s.
Rektalblutung	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,40; 4,04]	0,689	n.s.
Stomatitis	141 (18,0)	Nicht erreicht [-; -]	58 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [0,92; 1,70]	0,150	n.s.
Zahnschmerzen	19 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,42; 1,86]	0,747	n.s.
Erbrechen	244 (31,2)	Nicht erreicht [-; -]	108 (27,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,93; 1,46]	0,184	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	668 (85,3)	5,0 [4,1; 5,4]	325 (83,5)	5,1 [4,1; 6,3]	1,06 [0,93; 1,21]	0,403	0,657
Asthenie	219 (28,0)	Nicht erreicht [-; -]	111 (28,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,78; 1,23]	0,855	0,855
Schmerzen in der Achselgegend	17 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,42; 1,99]	0,811	0,855
Schmerzen an der Katheterstelle	13 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	3,31 [0,75; 14,66]	0,115	0,288
Brustkorbbeschwerden	9 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,45 [0,18; 1,11]	0,084	0,240
Brustkorbschmerz	34 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	15 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,64; 2,15]	0,616	0,792
Schüttelfrost	42 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,70 [1,27; 5,76]	0,010	0,040
Gesichtsoedem	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,53 [0,49; 4,73]	0,464	0,663
Erschöpfung	365 (46,6)	Nicht erreicht [43,7; -]	168 (43,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,13 [0,94; 1,35]	0,204	0,409
Grippeähnliche Erkrankung	54 (6,9)	Nicht erreicht [-; -]	26 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,68; 1,73]	0,742	0,855
Unwohlsein	30 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	13 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,61; 2,25]	0,633	0,792
Schleimhautentzündung	112 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	49 (12,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,83; 1,63]	0,371	0,618
Oedem	15 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	13 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,58 [0,28; 1,23]	0,157	0,348
Oedem peripher	70 (8,9)	Nicht erreicht [-; -]	30 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,77; 1,82]	0,432	0,663
Schmerzen	31 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,45 [0,73; 2,89]	0,290	0,527
Periphere Schwellung	15 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,45; 2,73]	0,815	0,855

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab (N ^d =783)		Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo (N ^d =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^e	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^g [95 %-KI]	p-Wert ^{g,h}	Adjustierter p-Wert ⁱ
Fieber	221 (28,2)	Nicht erreicht [-; -]	72 (18,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,68 [1,29; 2,20]	< 0,001	0,001
Leber- Gallenerkrankungen und	43 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	23 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,58; 1,61]	0,902	0,983
Erkrankungen des Immunsystems	78 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	30 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,35 [0,88; 2,05]	0,166	0,520
Arzneimittel- ueberempfindlichkeit	20 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,56; 2,89]	0,565	n.s.
Ueberempfindlichkeit	40 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,06 [1,03; 4,12]	0,041	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	525 (67,0)	16,7 [14,7; 19,0]	265 (68,1)	20,7 [16,7; 24,1]	1,06 [0,92; 1,23]	0,418	0,657
Bronchitis	26 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,53 [0,72; 3,27]	0,271	n.s.
Candida-Infektion	13 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,35 [0,48; 3,79]	0,569	n.s.
Konjunktivitis	38 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	13 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,51 [0,81; 2,84]	0,198	n.s.
Zystitis	27 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,63; 2,54]	0,517	n.s.
Follikulitis	29 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	15 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,52; 1,83]	0,946	n.s.
Pilzinfektion	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,59 [0,57; 11,82]	0,220	n.s.
Gingivitis	15 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,50; 3,34]	0,594	n.s.
Herpes zoster	20 (2,6)	Nicht erreicht [82,7; -]	12 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,44; 1,85]	0,778	n.s.
Grippe	18 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	17 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,54 [0,28; 1,05]	0,071	n.s.
Nasopharyngitis	65 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	52 (13,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,63 [0,44; 0,91]	0,014	n.s.
Orale Candidose	24 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,04 [0,84; 5,00]	0,117	n.s.
Oraler Herpes	21 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,56; 2,65]	0,628	n.s.
Paronychie	16 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,48; 2,83]	0,739	n.s.
Pharyngitis	21 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,48; 2,06]	0,983	n.s.
Pneumonie	16 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,6)	Nicht erreicht [81,0; -]	0,83 [0,38; 1,82]	0,638	n.s.
Atemwegsinfektion	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,28 [0,40; 4,07]	0,681	n.s.
Rhinitis	33 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,18 [1,00; 4,71]	0,049	n.s.
Sinusitis	30 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	12 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,31 [0,67; 2,55]	0,436	n.s.

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab (N ^d =783)		Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo (N ^d =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^e	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^g [95 %-KI]	p-Wert ^{g,h}	Adjustierter p-Wert ⁱ
Zahnabszess	11 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,82 [0,63; 12,75]	0,177	n.s.
Zahninfektion	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,35; 2,26]	0,803	n.s.
Infektion der oberen Atemwege	106 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	47 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,85; 1,68]	0,311	n.s.
Harnwegsinfektion	123 (15,7)	Nicht erreicht [-; -]	62 (15,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,74; 1,37]	0,955	n.s.
Vaginalinfektion	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,78 [0,49; 6,48]	0,381	n.s.
Infektion eines Gefaess-Medizinprodukts	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	6,08 [0,79; 46,73]	0,083	n.s.
Vulvovaginale Pilzinfektion	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,72 [0,47; 6,25]	0,411	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	297 (37,9)	Nicht erreicht [-; -]	169 (43,4)	Nicht erreicht [49,4; -]	0,94 [0,78; 1,14]	0,552	0,715
Kontusion	14 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,47; 3,16]	0,693	n.s.
Schmerzen an der Inzisionsstelle	18 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,95 [0,44; 2,06]	0,898	n.s.
Infusionsbedingte Reaktion	79 (10,1)	Nicht erreicht [-; -]	27 (6,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,49 [0,96; 2,30]	0,074	n.s.
Schmerzen waehrend eines Eingriffes	58 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	26 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,75; 1,88]	0,473	n.s.
Hautschaedigung durch Strahlen	114 (14,6)	Nicht erreicht [-; -]	73 (18,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,88 [0,66; 1,18]	0,391	n.s.
Serom	16 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,35; 1,63]	0,480	n.s.
Wundkomplikation	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,29; 1,97]	0,558	n.s.
Untersuchungen	515 (65,8)	12,1 [9,9; 14,0]	271 (69,7)	9,3 [7,3; 11,6]	0,92 [0,79; 1,06]	0,244	0,538
Alaninaminotransferase erhoeht	238 (30,4)	Nicht erreicht [-; -]	108 (27,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,13 [0,90; 1,42]	0,301	n.s.
Aspartataminotransferase erhoeht	187 (23,9)	Nicht erreicht [-; -]	77 (19,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,97; 1,65]	0,084	n.s.
Alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	45 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	25 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,95 [0,58; 1,55]	0,843	n.s.
Bilirubin im Blut erhoeht	29 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,17 [0,95; 4,95]	0,066	n.s.
Kreatinin im Blut erhoeht	32 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,83 [1,18; 6,77]	0,019	n.s.
Glukose im Blut erhoeht	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,35; 3,02]	0,955	n.s.
Laktatdehydrogenase im Blut erhoeht	36 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	20 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,53; 1,57]	0,739	n.s.

Studie: KEYNOTE 522 ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab (N ^d =783)		Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo (N ^d =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^e		Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^g [95 %-KI]	p-Wert ^{g,h}	Adjustierter p-Wert ⁱ
Magnesium im Blut erniedrigt		13 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,19 [0,62; 7,67]	0,222	n.s.
Phosphor im Blut erhöht		14 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,44 [0,70; 8,50]	0,160	n.s.
Kalium im Blut erniedrigt		16 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	4,17 [0,96; 18,12]	0,057	n.s.
Natrium im Blut erniedrigt		12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,04 [0,58; 7,24]	0,268	n.s.
Thyreotropin im Blut erniedrigt		10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,32 [0,42; 4,22]	0,635	n.s.
Thyreotropin im Blut erhöht		16 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,70 [0,62; 4,65]	0,298	n.s.
Blutharnstoff erhöht		11 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,72 [0,29; 1,80]	0,487	n.s.
Harnsäure im Blut erhöht		12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,77 [0,31; 1,89]	0,569	n.s.
Auswurfraction verkleinert		14 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,95 [0,40; 2,26]	0,902	n.s.
Gamma-Glutamyltransferase erhöht		34 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	12 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,43 [0,74; 2,77]	0,283	n.s.
Haemoglobin erniedrigt		13 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,37; 2,34]	0,885	n.s.
Lymphozytenzahl erniedrigt		32 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	19 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,49; 1,52]	0,602	n.s.
Neutrophilenzahl erniedrigt		191 (24,4)	Nicht erreicht [-; -]	113 (29,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,63; 1,00]	0,050	n.s.
Thrombozytenzahl vermindert		78 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	37 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,72; 1,57]	0,758	n.s.
Gewicht erniedrigt		57 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	16 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,83 [1,05; 3,18]	0,033	n.s.
Gewicht erhöht		19 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,53; 2,79]	0,638	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt		113 (14,4)	Nicht erreicht [-; -]	56 (14,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,73; 1,39]	0,950	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		347 (44,3)	Nicht erreicht [-; -]	149 (38,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [1,00; 1,46]	0,056	0,370
Appetit vermindert		178 (22,7)	Nicht erreicht [-; -]	65 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,42 [1,07; 1,89]	0,015	n.s.
Dehydratation		39 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,19 [1,06; 4,53]	0,034	n.s.
Hyperglykaemie		36 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	23 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,47; 1,35]	0,406	n.s.
Hyperphosphataemie		12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,87 [0,34; 2,21]	0,769	n.s.
Hyperurikaemie		15 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,13 [0,46; 2,76]	0,795	n.s.
Hypalbuminaemie		28 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,58 [0,74; 3,35]	0,234	n.s.

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab (N ^d =783)		Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo (N ^d =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^e	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^g [95 %-KI]	p-Wert ^{g,h}	Adjustierter p-Wert ⁱ
Hypokalzaemie	27 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	14 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,51; 1,85]	0,927	n.s.
Hypokaliaemie	88 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	24 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,90 [1,21; 2,98]	0,005	n.s.
Hypomagnesiaemie	44 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	17 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [0,76; 2,33]	0,316	n.s.
Hyponatriaemie	38 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	13 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,51 [0,80; 2,83]	0,202	n.s.
Hypophosphataemie	16 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,70 [0,79; 9,27]	0,114	n.s.
Hypoproteinaemie	18 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	3,09 [0,91; 10,50]	0,070	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	479 (61,2)	32,4 [28,3; 39,0]	249 (64,0)	31,9 [23,0; 42,6]	1,01 [0,86; 1,17]	0,938	0,983
Arthralgie	225 (28,7)	Nicht erreicht [-; -]	120 (30,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,79; 1,24]	0,936	n.s.
Arthritis	9 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,43 [0,18; 1,04]	0,063	n.s.
Rueckenschmerzen	97 (12,4)	Nicht erreicht [-; -]	63 (16,2)	Nicht erreicht [81,3; -]	0,80 [0,58; 1,10]	0,162	n.s.
Knochenschmerzen	70 (8,9)	Nicht erreicht [-; -]	39 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,62; 1,35]	0,654	n.s.
Flankenschmerz	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	3,06 [0,69; 13,69]	0,143	n.s.
Muskelspasmen	32 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	16 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,57; 1,89]	0,907	n.s.
Muskelschwäche	25 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	4,33 [1,31; 14,34]	0,017	n.s.
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	31 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,89 [0,90; 3,96]	0,094	n.s.
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	28 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	16 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,49; 1,67]	0,746	n.s.
Muskuloskelettale Steifigkeit	11 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,42; 3,48]	0,725	n.s.
Myalgie	153 (19,5)	Nicht erreicht [-; -]	73 (18,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,83; 1,44]	0,541	n.s.
Nackenschmerzen	20 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	20 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,52 [0,28; 0,98]	0,041	n.s.
Schmerz in einer Extremität	91 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	49 (12,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,69; 1,39]	0,922	n.s.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	11 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,30; 1,87]	0,536	0,715

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab (N ^d =783)		Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo (N ^d =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^e	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^g [95 %-KI]	p-Wert ^{g,h}	Adjustierter p-Wert ⁱ
Erkrankungen des Nervensystems	584 (74,6)	7,1 [6,1; 8,0]	300 (77,1)	7,1 [6,1; 8,6]	0,98 [0,85; 1,12]	0,746	0,864
Kognitive Störung	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,77 [0,31; 1,88]	0,565	n.s.
Schwindelgefühl	118 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	60 (15,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,75; 1,40]	0,877	n.s.
Dysaesthesie	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,41; 4,13]	0,663	n.s.
Dysgeusie	128 (16,3)	Nicht erreicht [-; -]	49 (12,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [0,96; 1,85]	0,087	n.s.
Kopfschmerzen	234 (29,9)	83,4 [83,4; -]	113 (29,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,85; 1,33]	0,591	n.s.
Hypoaesthesie	34 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	17 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,57; 1,84]	0,928	n.s.
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	14 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	7,31 [0,96; 55,61]	0,055	n.s.
Migraene	11 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,86 [0,63; 12,90]	0,172	n.s.
Neuralgie	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,74 [0,28; 1,95]	0,546	n.s.
Periphere Neuropathie	163 (20,8)	Nicht erreicht [-; -]	90 (23,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,71; 1,19]	0,512	n.s.
Neurotoxizität	18 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,45; 2,22]	0,994	n.s.
Paraesthesie	64 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	37 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,88 [0,59; 1,32]	0,531	n.s.
Periphere sensorische Neuropathie	156 (19,9)	Nicht erreicht [-; -]	72 (18,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,83; 1,45]	0,528	n.s.
Polyneuropathie	21 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	15 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,36; 1,35]	0,281	n.s.
Geschmacksstörung	25 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	16 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,42; 1,47]	0,448	n.s.
Psychiatrische Erkrankungen	253 (32,3)	Nicht erreicht [79,3; -]	114 (29,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,15 [0,92; 1,43]	0,215	0,525
Angst	61 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	31 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,65; 1,54]	0,995	n.s.
Depression	39 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	19 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,62; 1,85]	0,805	n.s.
Schlaflosigkeit	161 (20,6)	Nicht erreicht [-; -]	74 (19,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,85; 1,47]	0,446	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	107 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	42 (10,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,34 [0,94; 1,91]	0,110	0,402
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	107 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	42 (10,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,34 [0,94; 1,91]	0,110	0,402
Akute Nierenschädigung	17 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,96 [0,87; 10,11]	0,083	n.s.
Dysurie	31 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,46 [0,74; 2,92]	0,277	n.s.

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab (N ^d =783)		Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo (N ^d =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^e	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^g [95 %-KI]	p-Wert ^{g,h}	Adjustierter p-Wert ⁱ
Haematurie	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,35; 3,03]	0,948	n.s.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	161 (20,6)	Nicht erreicht [-; -]	79 (20,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,83; 1,43]	0,525	0,715
Amenorrhoe	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,53 [0,55; 11,55]	0,231	n.s.
Brustschmerz	64 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	43 (11,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,53; 1,15]	0,210	n.s.
Menstruation unregelmässig	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,51 [0,49; 4,70]	0,472	n.s.
Vaginaler Ausfluss	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,73 [0,47; 6,27]	0,407	n.s.
Vulvovaginale Trockenheit	19 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,07 [0,77; 5,55]	0,148	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	407 (52,0)	43,6 [26,6; 60,9]	184 (47,3)	77,9 [41,4; -]	1,17 [0,98; 1,39]	0,082	0,370
Husten	193 (24,6)	Nicht erreicht [-; -]	86 (22,1)	Nicht erreicht [83,1; -]	1,17 [0,91; 1,52]	0,214	n.s.
Dysphonie	23 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,36 [0,90; 6,20]	0,083	n.s.
Dyspnoe	99 (12,6)	Nicht erreicht [-; -]	50 (12,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,71; 1,41]	0,989	n.s.
Belastungsdyspnoe	13 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,82 [0,34; 1,97]	0,654	n.s.
Epistaxis	117 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	63 (16,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,69; 1,28]	0,702	n.s.
Nasenverstopfung	27 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,80 [1,08; 7,28]	0,034	n.s.
Nasenschleimhaut trocken	16 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,61 [0,59; 4,40]	0,352	n.s.
Schmerzen im Oropharynx	66 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	38 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,88 [0,59; 1,32]	0,544	n.s.
Pneumonitis	16 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,39 [0,54; 3,56]	0,489	n.s.
Husten mit Auswurf	17 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,47; 2,52]	0,845	n.s.
Lungenembolie	15 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,91 [0,63; 5,77]	0,249	n.s.
Allergische Rhinitis	14 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,43; 2,62]	0,902	n.s.
Rhinorrhoe	37 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	19 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,57; 1,73]	0,984	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	668 (85,3)	3,1 [3,1; 3,3]	328 (84,3)	4,0 [3,4; 4,3]	1,17 [1,03; 1,34]	0,018	0,197
Akne	15 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,49; 3,29]	0,615	n.s.

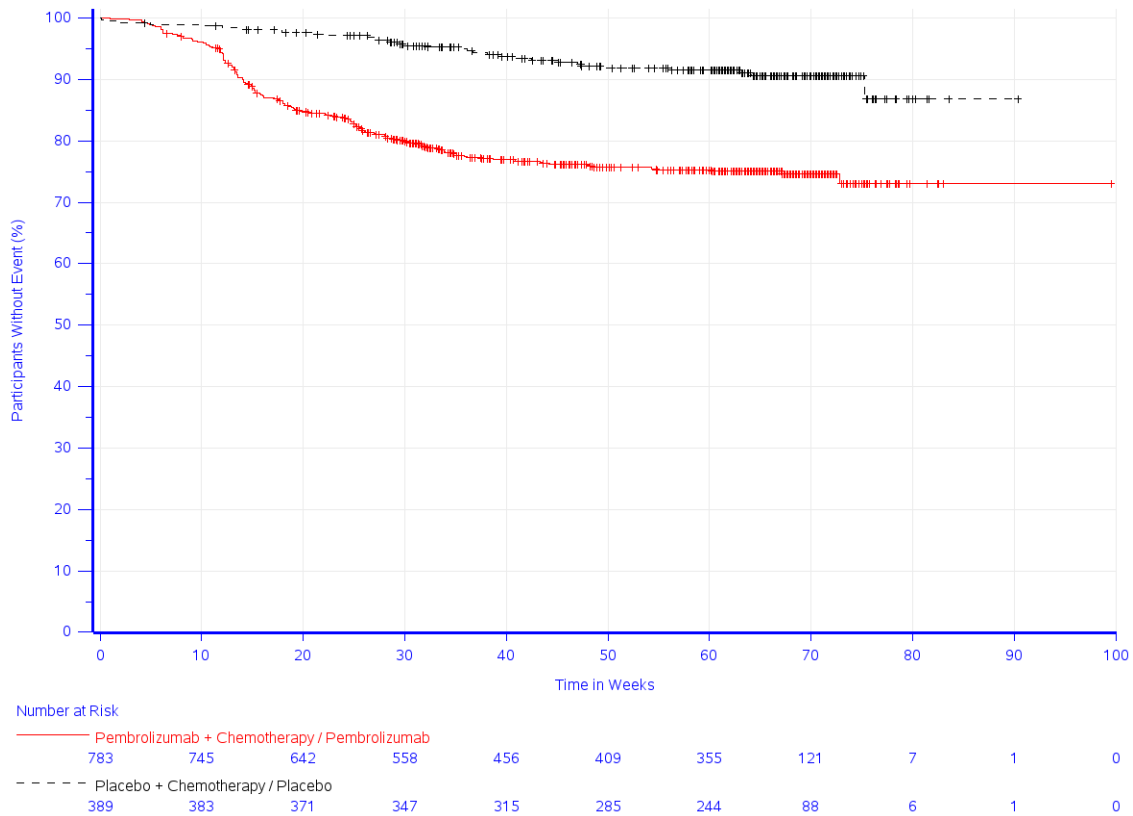
Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab (N ^d =783)		Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo (N ^d =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^e	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^g [95 %-KI]	p-Wert ^{g,h}	Adjustierter p-Wert ⁱ
Alopezie	477 (60,9)	4,9 [4,1; 6,1]	226 (58,1)	5,3 [4,3; 11,6]	1,08 [0,92; 1,26]	0,368	n.s.
Dermatitis	35 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	15 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,28 [0,70; 2,34]	0,427	n.s.
Dermatitis akneiform	57 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	13 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,24 [1,22; 4,09]	0,009	n.s.
Dermatitis allergisch	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,013	n.s.
Trockene Haut	63 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	24 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,35 [0,85; 2,17]	0,208	n.s.
Ekzem	25 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,30 [0,63; 2,71]	0,480	n.s.
Erythem	81 (10,3)	Nicht erreicht [-; -]	36 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,82; 1,79]	0,341	n.s.
Nagelverfärbung	49 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	34 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,71 [0,46; 1,10]	0,122	n.s.
Nagelerkrankung	23 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	16 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,73 [0,38; 1,38]	0,327	n.s.
Nageltoxizität	8 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,36 [0,15; 0,90]	0,028	n.s.
Nächtliche Schweissausbrüche	15 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,54 [0,73; 8,76]	0,141	n.s.
Onycholyse	26 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	14 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,49; 1,81]	0,858	n.s.
Onychomadesis	13 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,20 [0,63; 7,74]	0,217	n.s.
Hautschmerzen	11 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,70 [0,28; 1,74]	0,442	n.s.
Juckreiz	147 (18,8)	Nicht erreicht [-; -]	56 (14,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,41 [1,04; 1,92]	0,029	n.s.
Ausschlag	234 (29,9)	Nicht erreicht [-; -]	92 (23,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,38 [1,09; 1,76]	0,008	n.s.
Ausschlag makulo-papuloes	59 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	27 (6,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,12 [0,71; 1,77]	0,622	n.s.
Ausschlag mit Juckreiz	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,34; 2,94]	0,991	n.s.
Hautverfärbung	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	5,21 [0,67; 40,71]	0,116	n.s.
Hauthyperpigmentierung	27 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	15 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,95 [0,50; 1,78]	0,861	n.s.
Hauttoxizität	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,30 [0,41; 4,14]	0,660	n.s.
Urtikaria	14 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,35; 1,86]	0,608	n.s.
Gefäßerkrankungen	248 (31,7)	Nicht erreicht [-; -]	121 (31,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,83; 1,29]	0,740	0,864
Tiefe Venenthrombose	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,37; 2,66]	0,996	n.s.

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab (N ^d =783)		Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo (N ^d =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^e	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^g [95 %-KI]	p-Wert ^{g,h}	Adjustierter p-Wert ⁱ
Flush	30 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	13 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,61; 2,24]	0,640	n.s.
Hitzewallung	117 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	69 (17,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,64; 1,15]	0,304	n.s.
Hypertonie	26 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	12 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,56; 2,19]	0,773	n.s.
Hypotonie	40 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,27 [1,10; 4,68]	0,026	n.s.
Lymphödem	22 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [0,59; 2,64]	0,561	n.s.

a: Datenschnitt: 23. März 2021
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen
d: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
e: 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
f: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
g: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
h: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
i: 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
dFDR: Double False Discovery Rate; 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

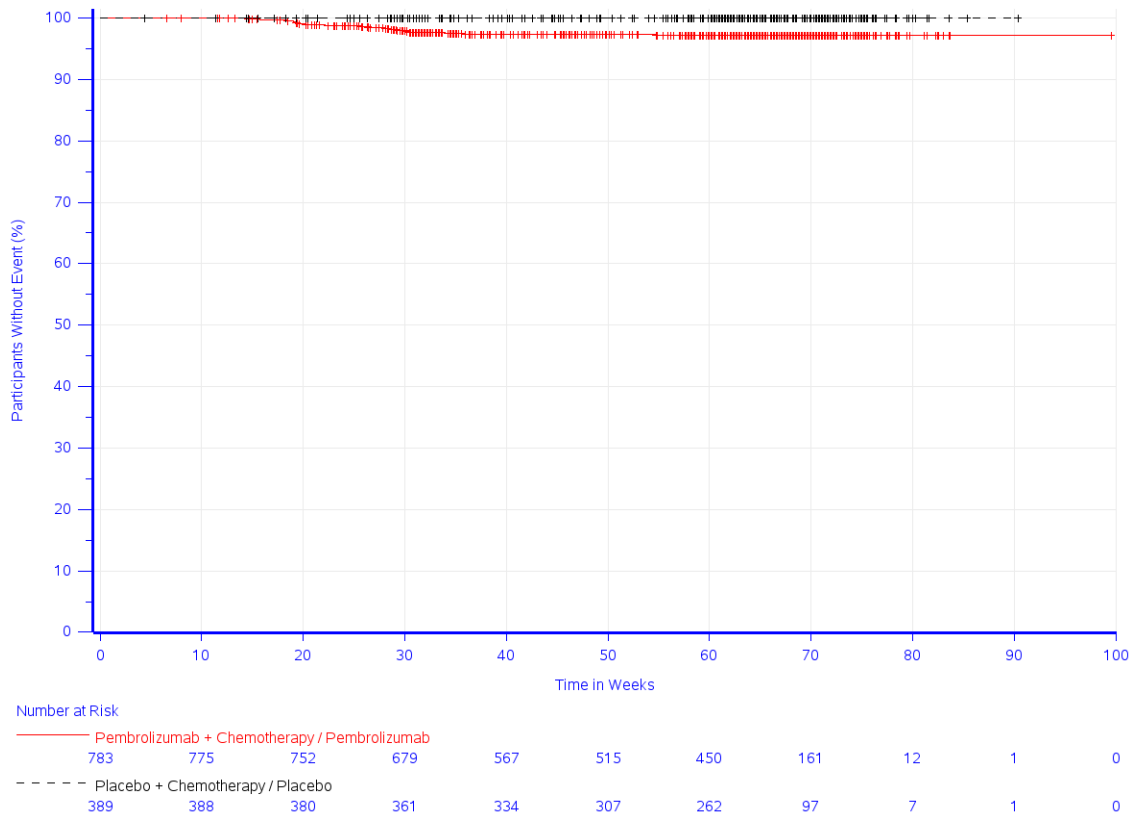
In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen (Abbildung 36) zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 3,23 [2,23; 4,68]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-54):

- Nebenniereninsuffizienz (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; $p = 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,008$) (Abbildung 37)
- Hyperthyreose (HR [95 %-KI]: 3,08 [1,38; 6,86]; $p = 0,006$; $p_{\text{adj}} = 0,030$) (Abbildung 38)
- Hypophysitis (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; $p = 0,025$; $p_{\text{adj}} = 0,082$) (Abbildung 39)
- Hypothyreose (HR [95 %-KI]: 3,03 [1,92; 4,78]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 40)



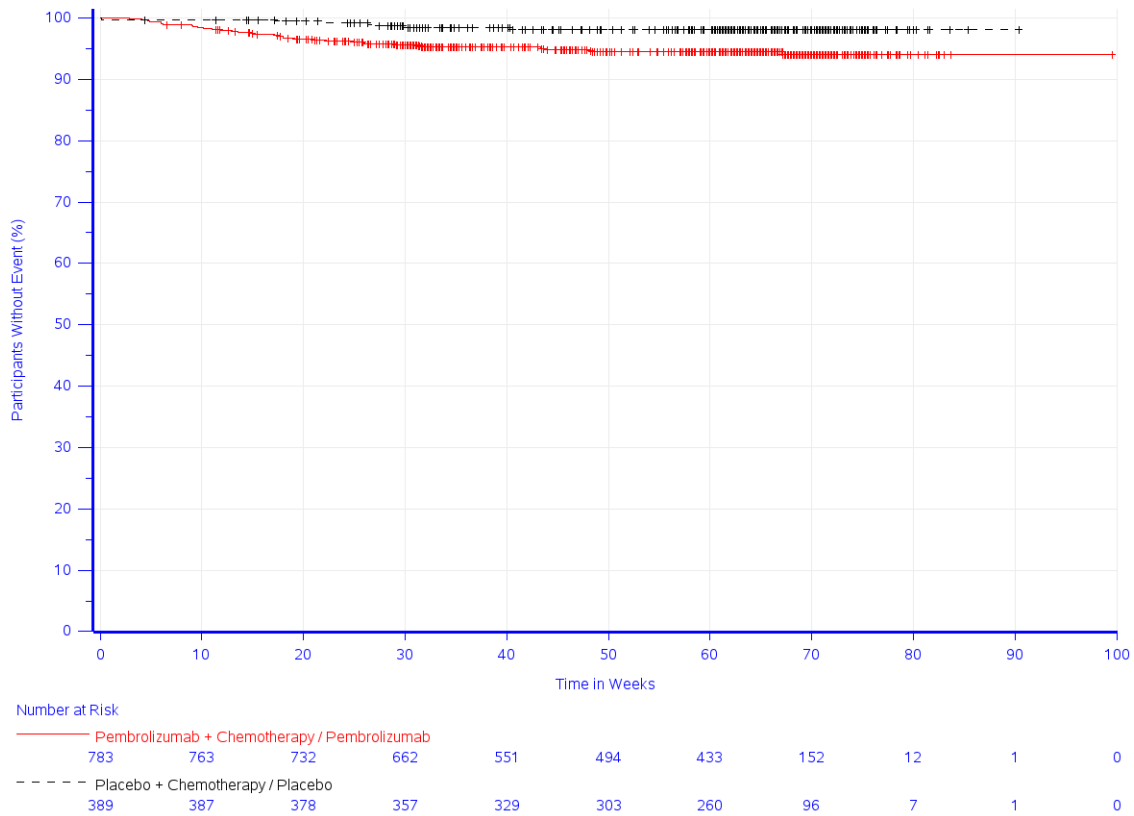
Database Cutoff Date: 23MAR2021
 Adverse Event - System Organ Class: Endocrine disorders

Abbildung 36: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)



Database Cutoff Date: 23MAR2021
 Adverse Event - Preferred Term: Adrenal insufficiency

Abbildung 37: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Nebenniereninsuffizienz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)



Database Cutoff Date: 23MAR2021
 Adverse Event - Preferred Term: Hyperthyroidism

Abbildung 38: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperthyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)



Abbildung 39: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypophysitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

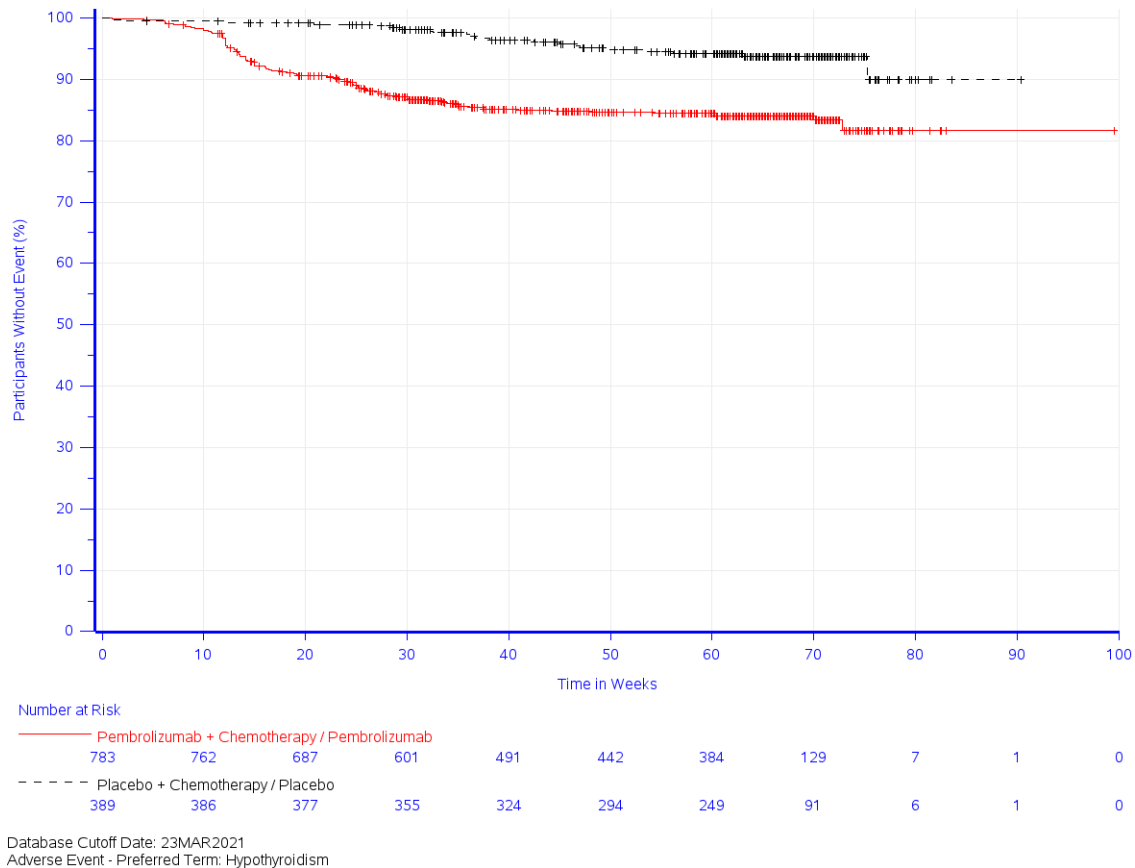
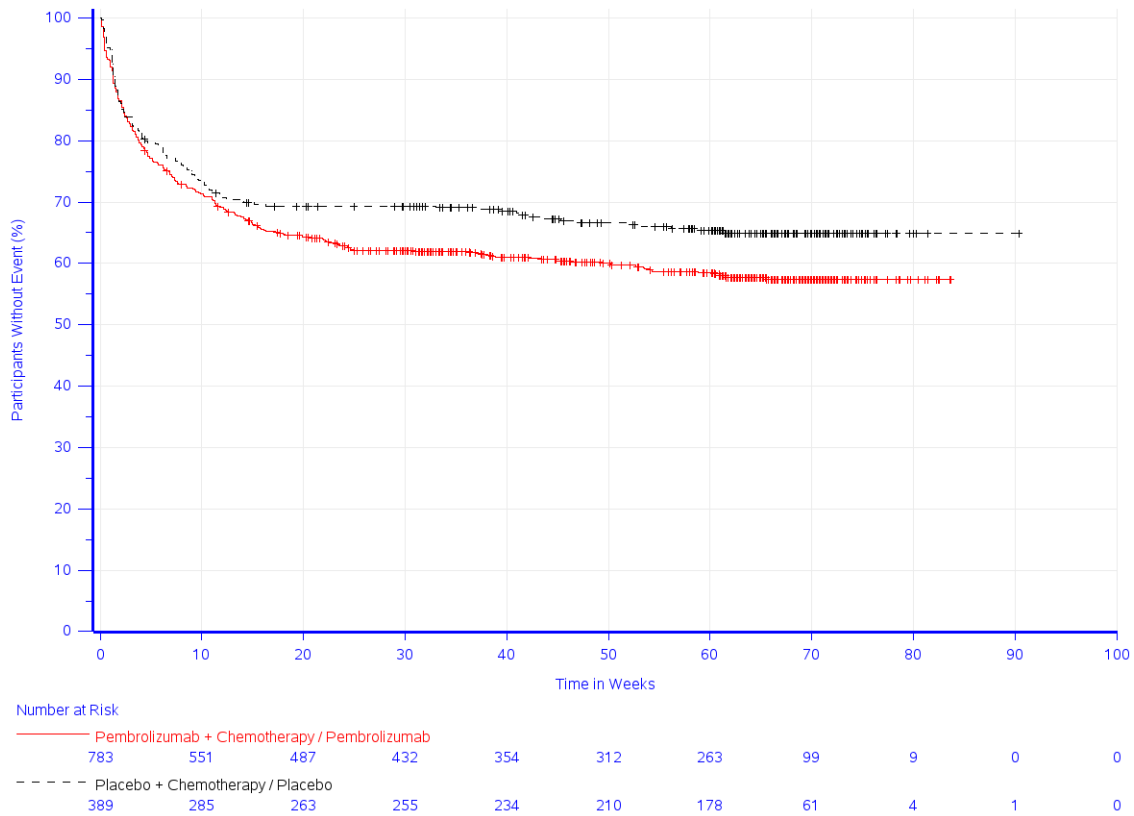


Abbildung 40: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyroidism für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,00 [0,88; 1,14]; $p = 0,998$; $p_{adj} = 0,998$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-54):

- Diarrhoe (HR [95 %-KI]: 1,25 [1,02; 1,53]; $p = 0,031$; $p_{adj} = n. s.$)
(Abbildung 41)
- Gastrooesophagealer Reflux (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,45; 0,98]; $p = 0,041$; $p_{adj} = n. s.$)
(Abbildung 42)



Database Cutoff Date: 23MAR2021
 Adverse Event - Preferred Term: Diarrhoea

Abbildung 41: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Diarrhoe für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

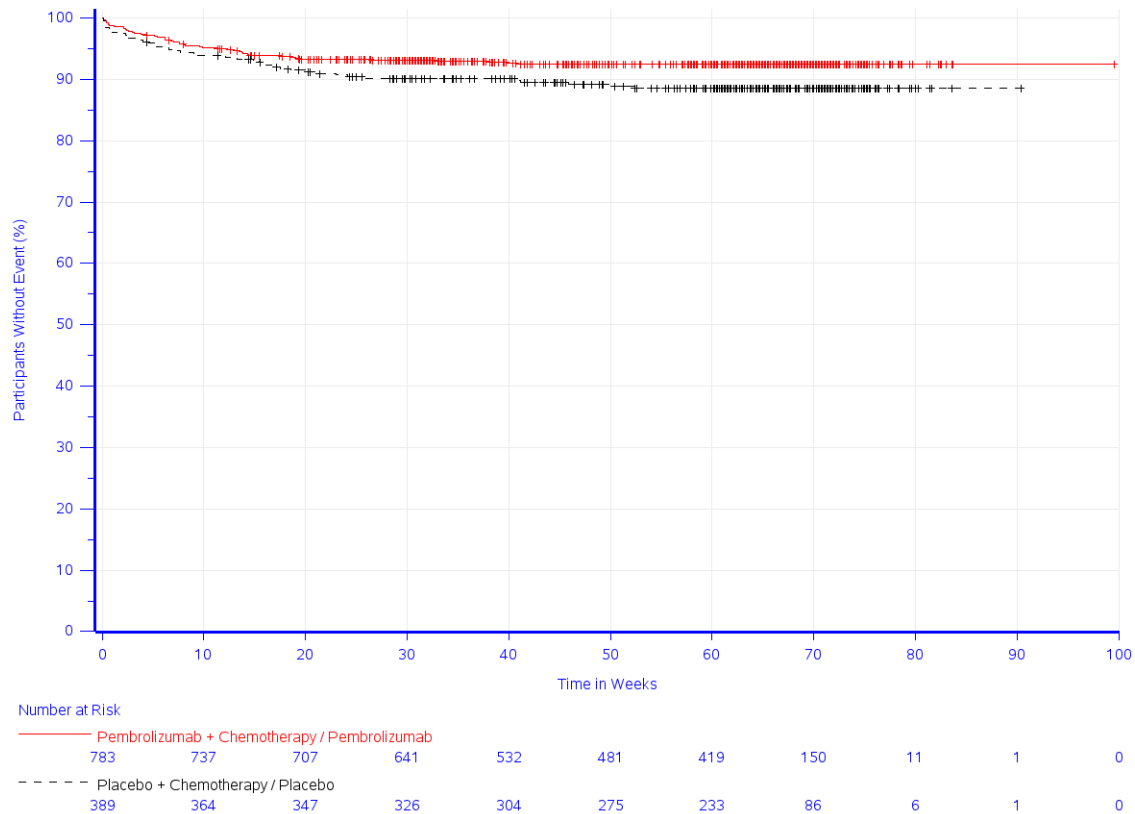


Abbildung 42: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Gastroesophagealer Reflux für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,06 [0,93; 1,21]; $p = 0,403$; $p_{\text{adj}} = 0,657$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-54):

- Schüttelfrost (HR [95 %-KI]: 2,70 [1,27; 5,76]; $p = 0,010$; $p_{\text{adj}} = 0,040$) (Abbildung 43)
- Fieber (HR [95 %-KI]: 1,68 [1,29; 2,20]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,001$) (Abbildung 44)

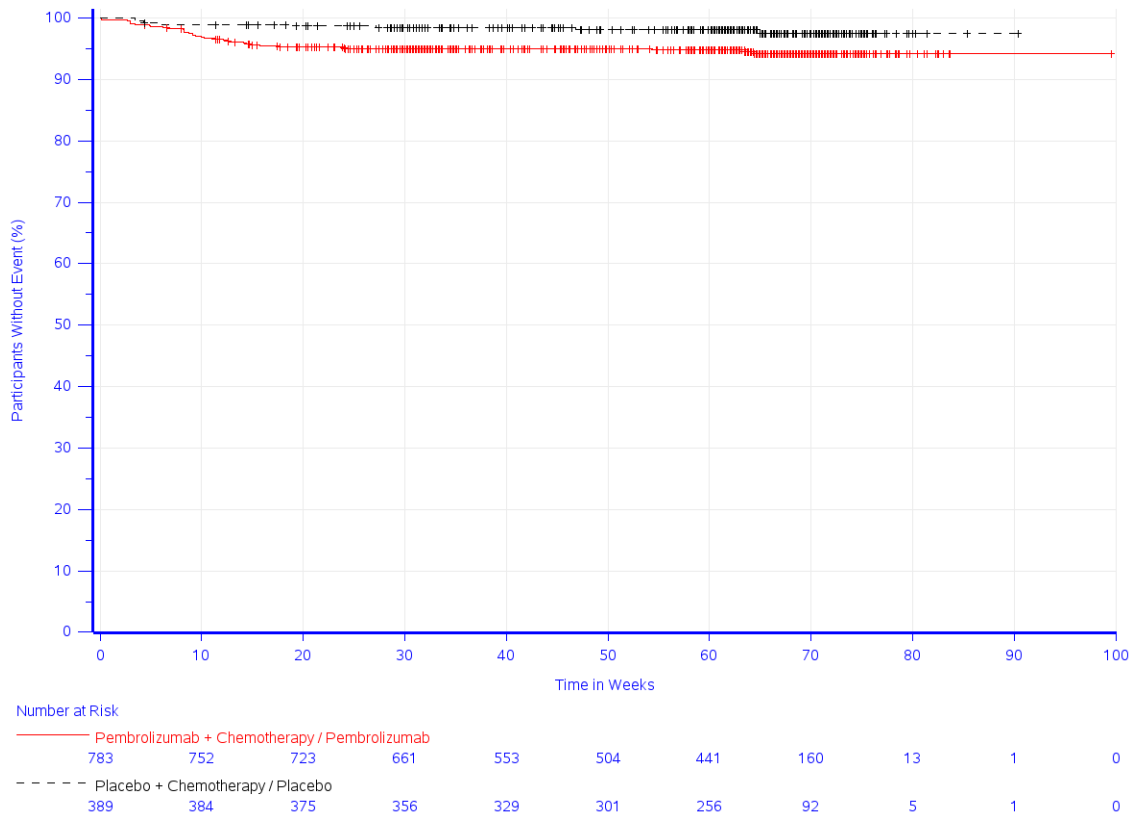


Abbildung 43: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Schüttelfrost für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

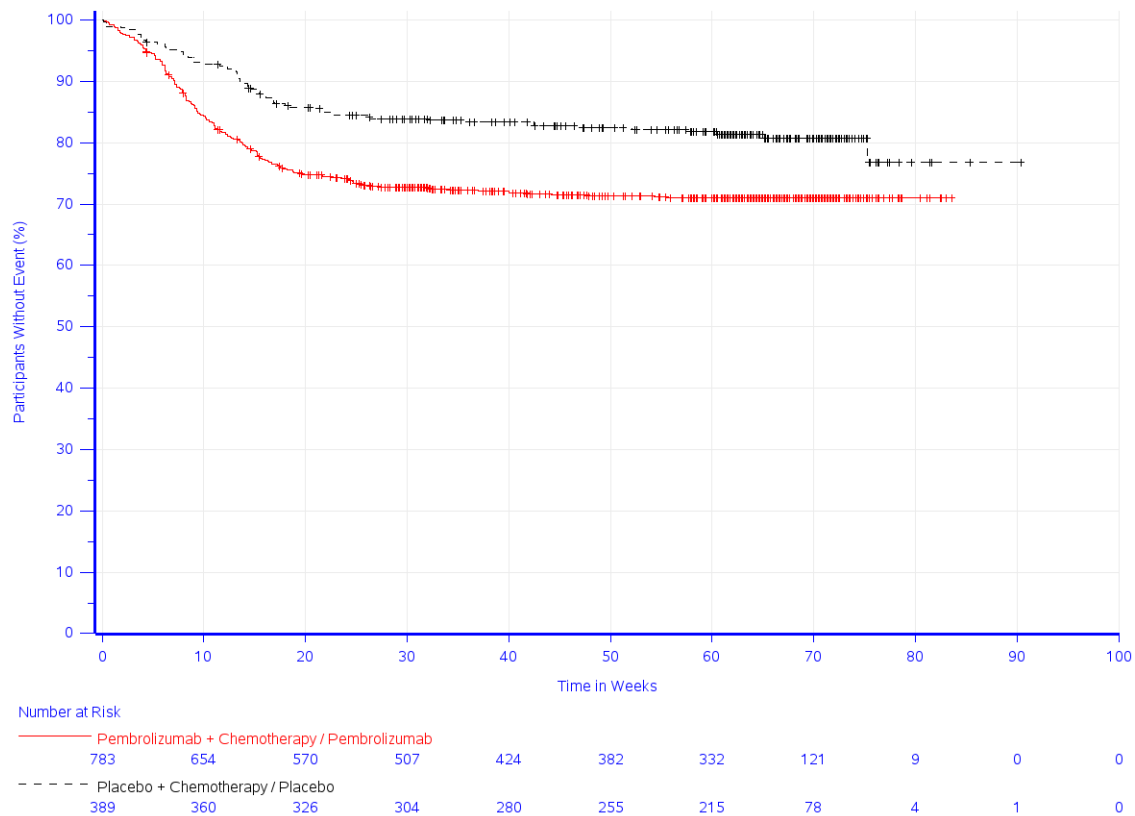


Abbildung 44: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Fieber für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Immunsystems zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,35 [0,88; 2,05]; $p = 0,166$; $p_{\text{adj}} = 0,520$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-54):

- Überempfindlichkeit (HR [95 %-KI]: 2,06 [1,03; 4,12]; $p = 0,041$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s}$ (Abbildung 45))

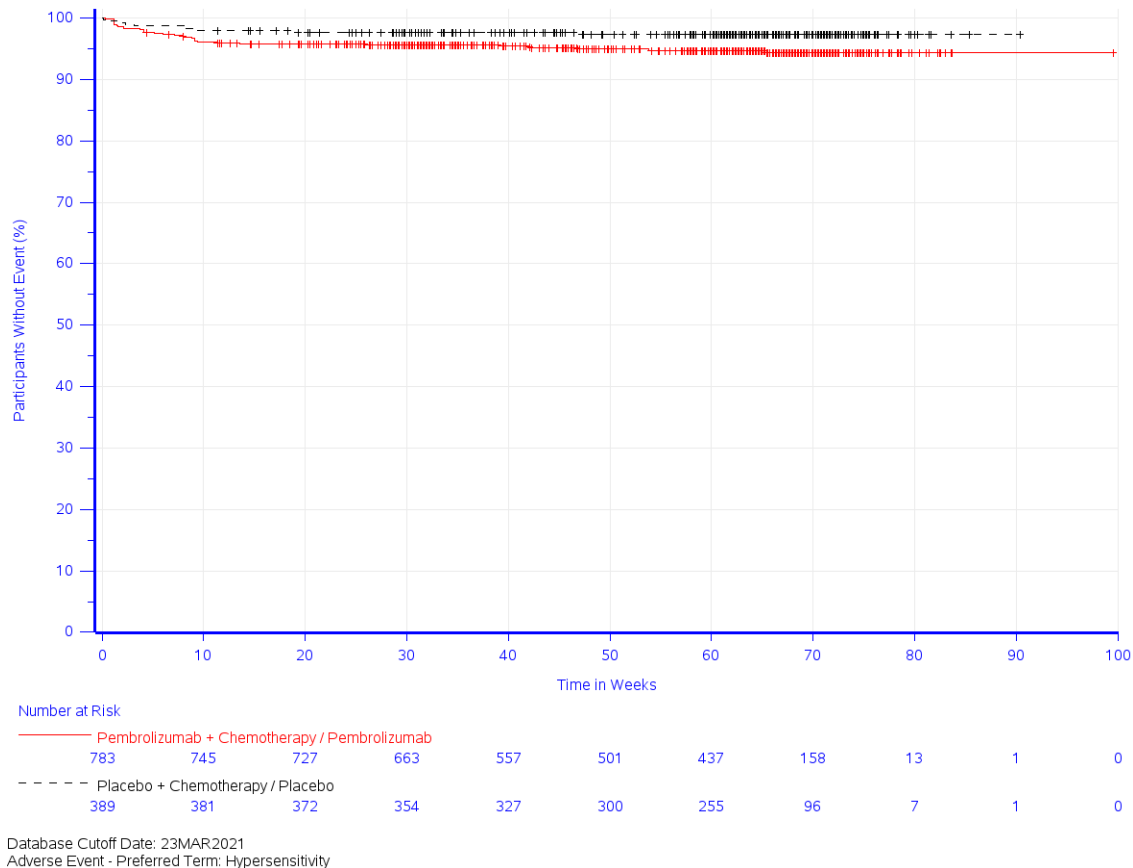


Abbildung 45: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Überempfindlichkeit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,06 [0,92; 1,23]; $p = 0,418$; $p_{\text{adj}} = 0,657$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-54):

- Nasopharyngitis (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,44; 0,91]; $p = 0,014$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$) (Abbildung 46)
- Rhinitis (HR [95 %-KI]: 2,18 [1,00; 4,71]; $p = 0,049$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$) (Abbildung 47)

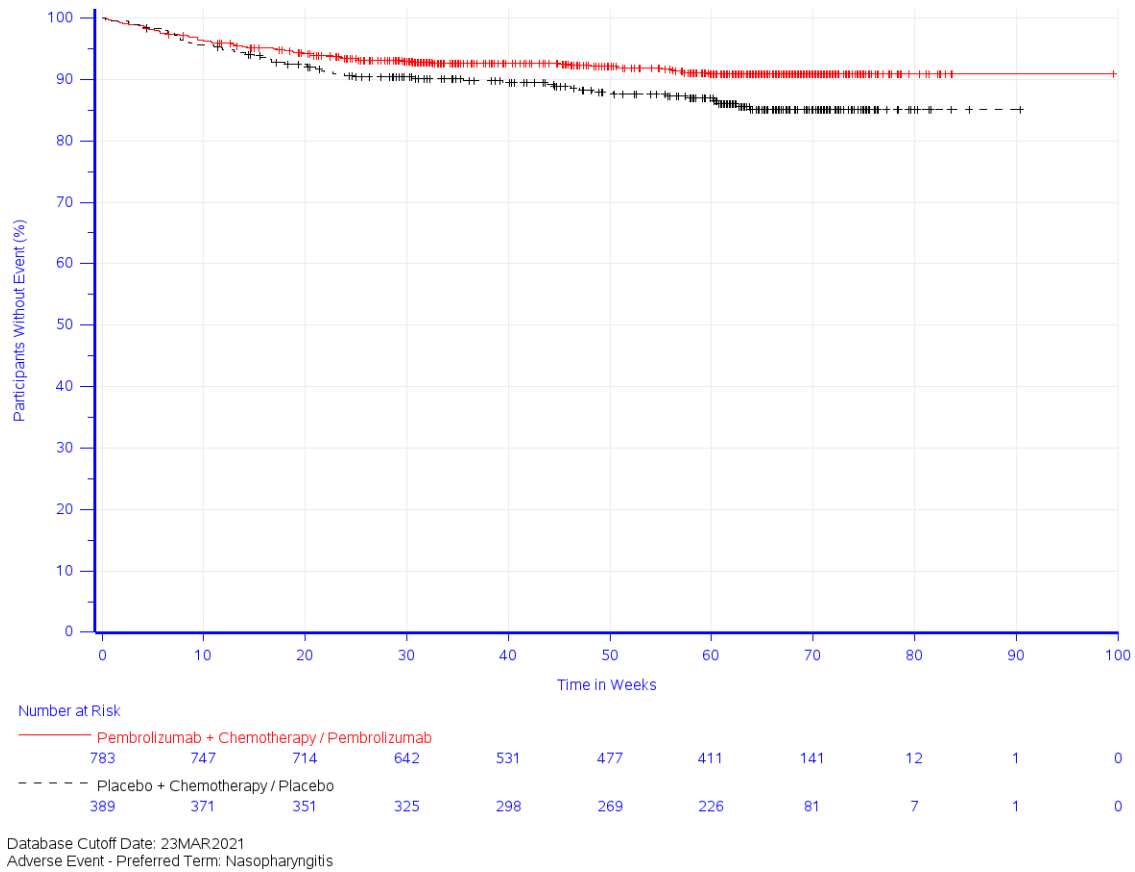
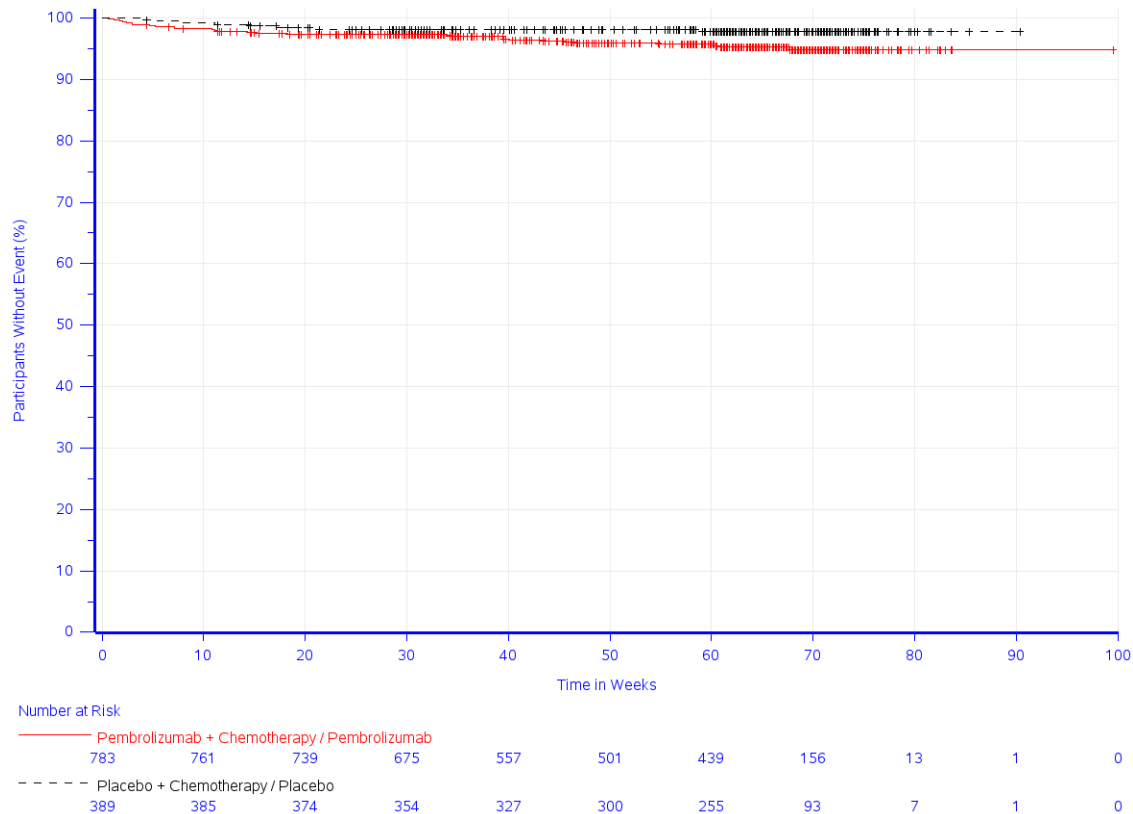


Abbildung 46: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Nasopharyngitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

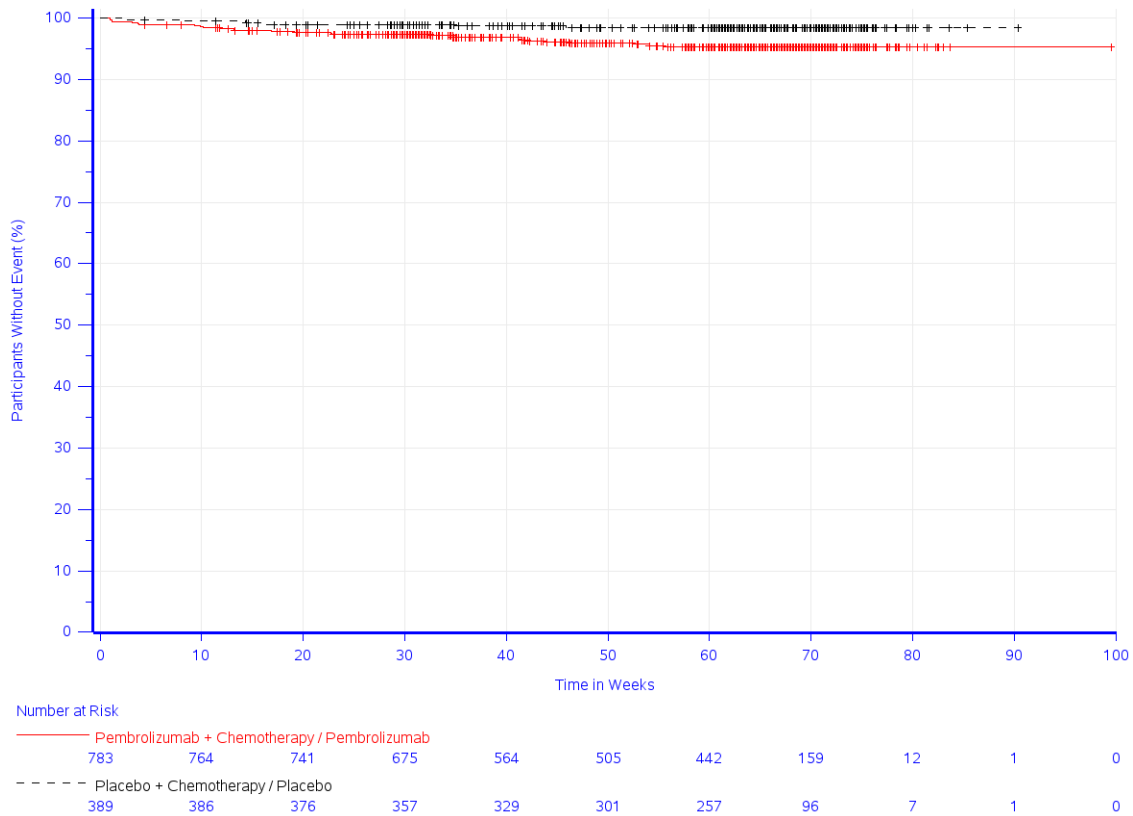


Database Cutoff Date: 23MAR2021
Adverse Event - Preferred Term: Rhinitis

Abbildung 47: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Rhinitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

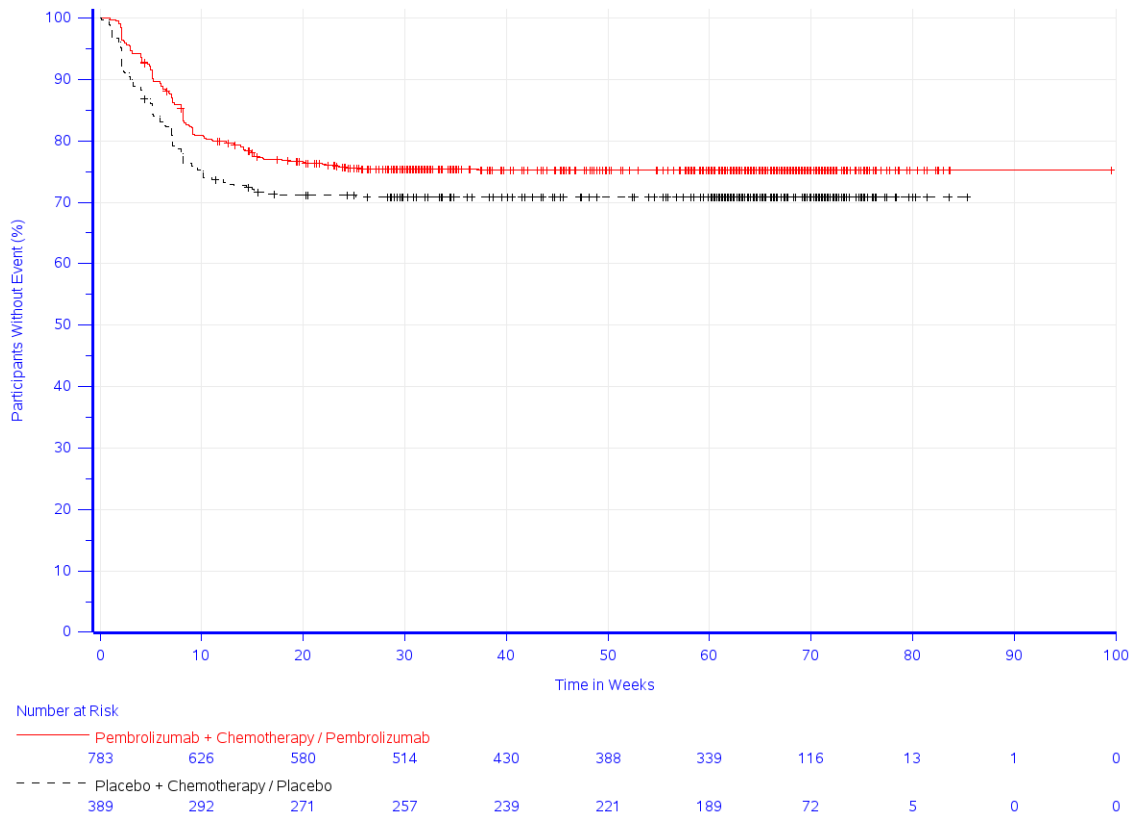
In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Untersuchungen zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,79; 1,06]; $p = 0,244$; $p_{\text{adj}} = 0,538$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-54):

- Kreatinin im Blut erhöht (HR [95 %-KI]: 2,83 [1,18; 6,77]; $p = 0,019$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s}$) (Abbildung 48)
- Neutrophilenzahl erniedrigt (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,63; 1,00]; $p = 0,050$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s}$) (Abbildung 49)
- Gewicht erniedrigt (HR [95 %-KI]: 1,83 [1,05; 3,18]; $p = 0,033$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s}$) (Abbildung 50)



Database Cutoff Date: 23MAR2021
 Adverse Event - Preferred Term: Blood creatinine increased

Abbildung 48: 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)



Database Cutoff Date: 23MAR2021
 Adverse Event - Preferred Term: Neutrophil count decreased

Abbildung 49: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

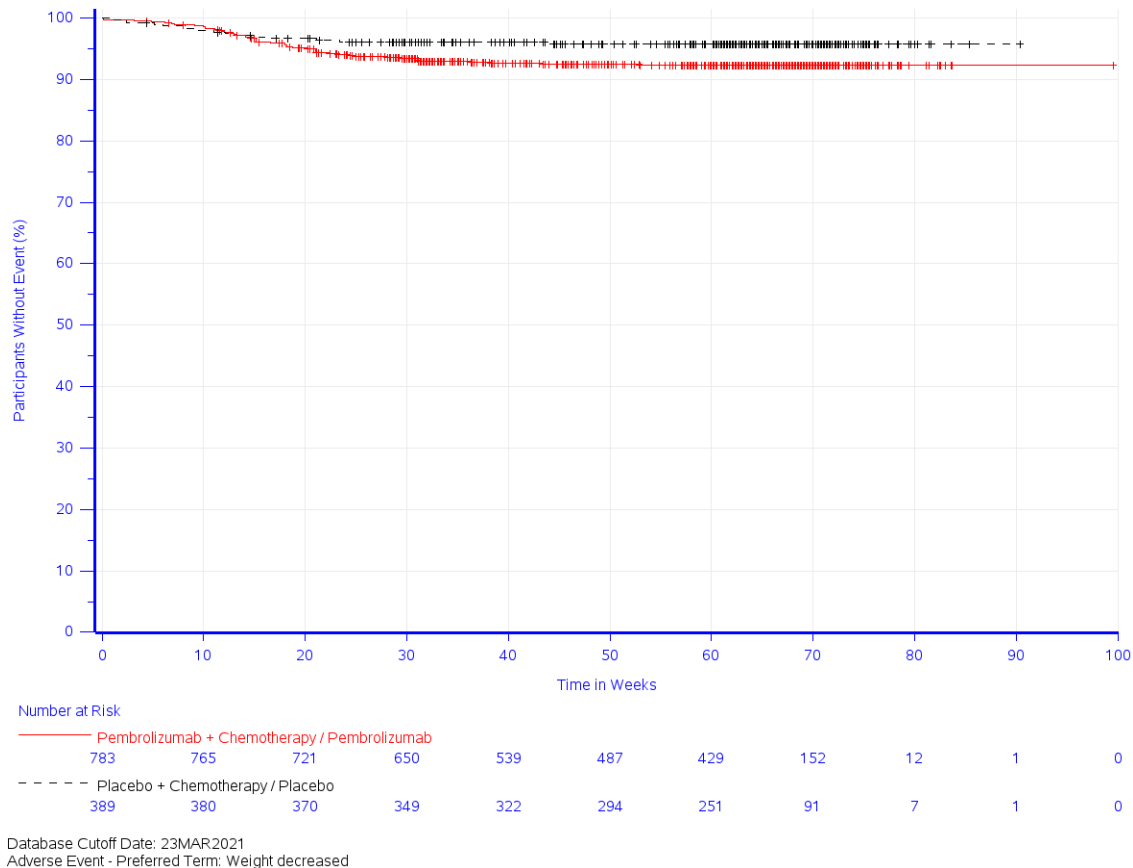
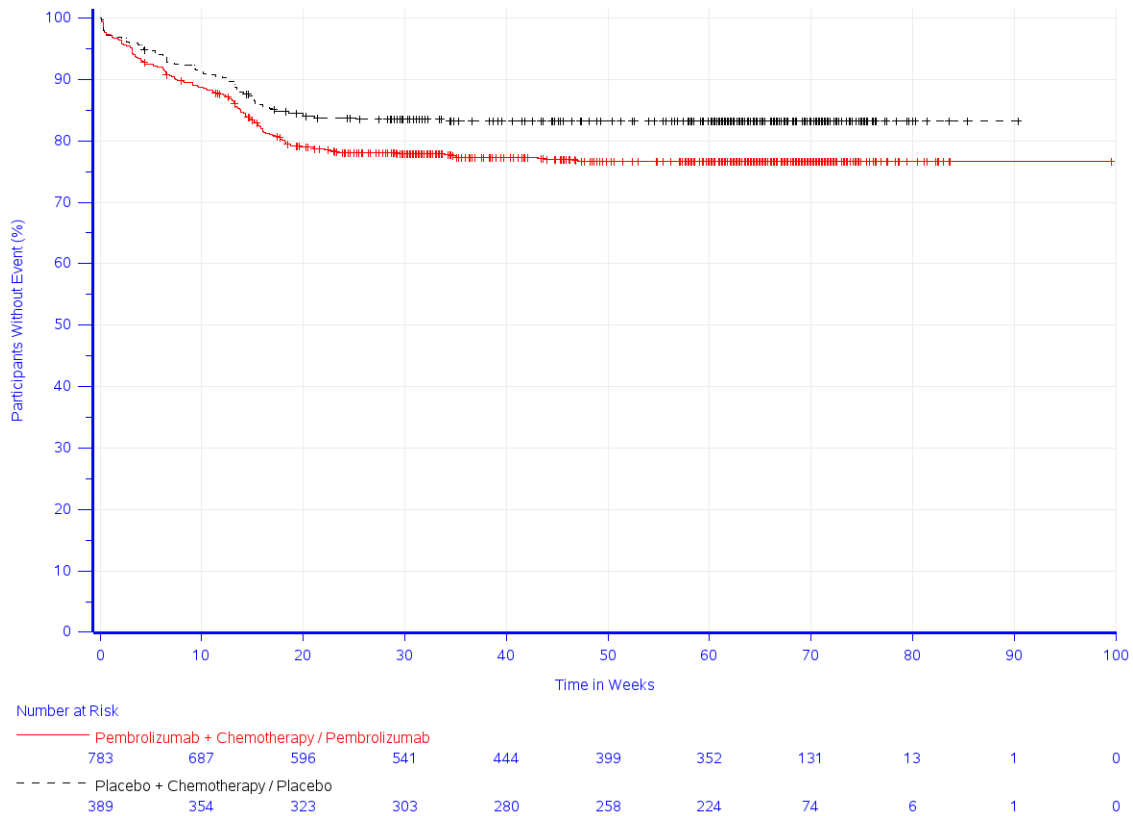


Abbildung 50: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Gewicht erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

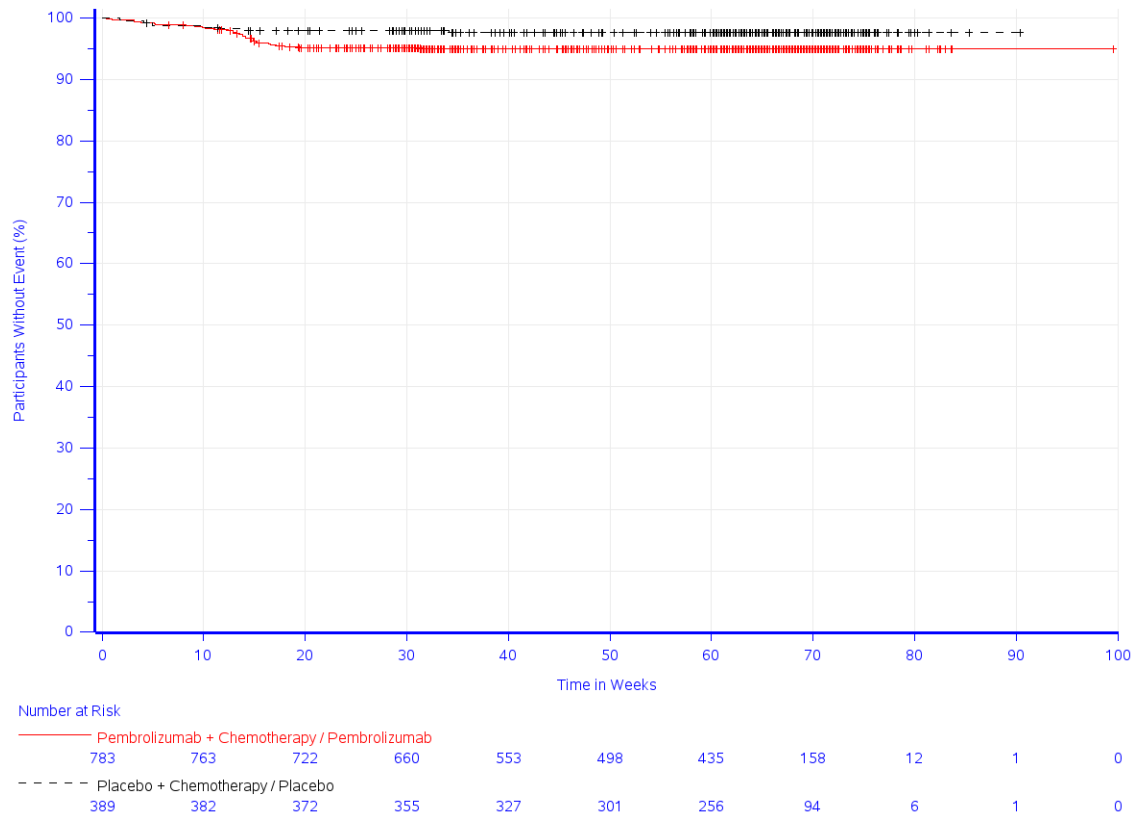
In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,21 [1,00; 1,46]; $p = 0,056$; $p_{\text{adj}} = 0,370$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-54):

- Appetit vermindert (HR [95 %-KI]: 1,42 [1,07; 1,89]; $p = 0,015$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$) (Abbildung 51)
- Dehydratation (HR [95 %-KI]: 2,19 [1,06; 4,53]; $p = 0,034$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$) (Abbildung 52)
- Hypokaliaemie (HR [95 %-KI]: 1,90 [1,21; 2,98]; $p = 0,005$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$) (Abbildung 53)



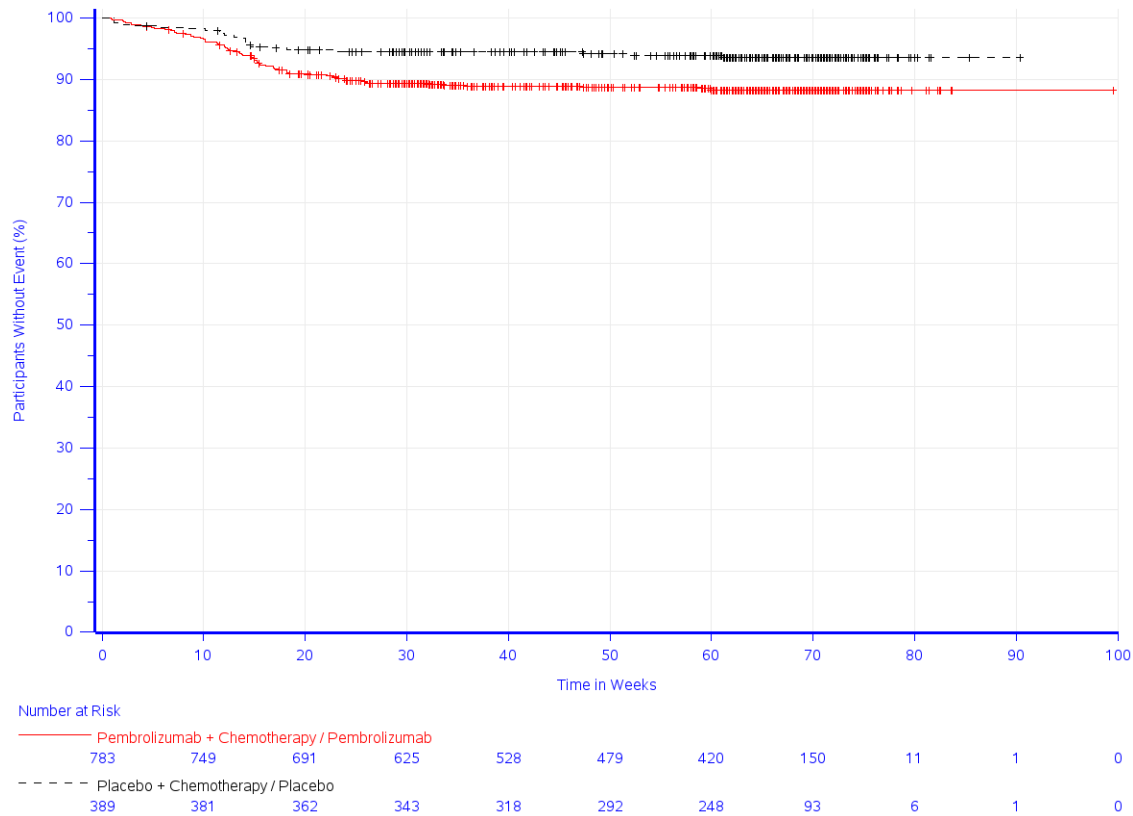
Database Cutoff Date: 23MAR2021
 Adverse Event - Preferred Term: Decreased appetite

Abbildung 51: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Appetit vermindert für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)



Database Cutoff Date: 23MAR2021
 Adverse Event - Preferred Term: Dehydration

Abbildung 52: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dehydratation für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)



Database Cutoff Date: 23MAR2021
Adverse Event - Preferred Term: Hypokalaemia

Abbildung 53: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypokalaemie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,01 [0,86; 1,17; $p = 0,938$; $p_{\text{adj}} = 0,983$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-54):

- Muskelschwäche (HR [95 %-KI]: 4,33 [1,31; 14,34]; $p = 0,017$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s}$) (Abbildung 54)
- Nackenschmerzen (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,28; 0,98]; $p < 0,041$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s}$) (Abbildung 55)

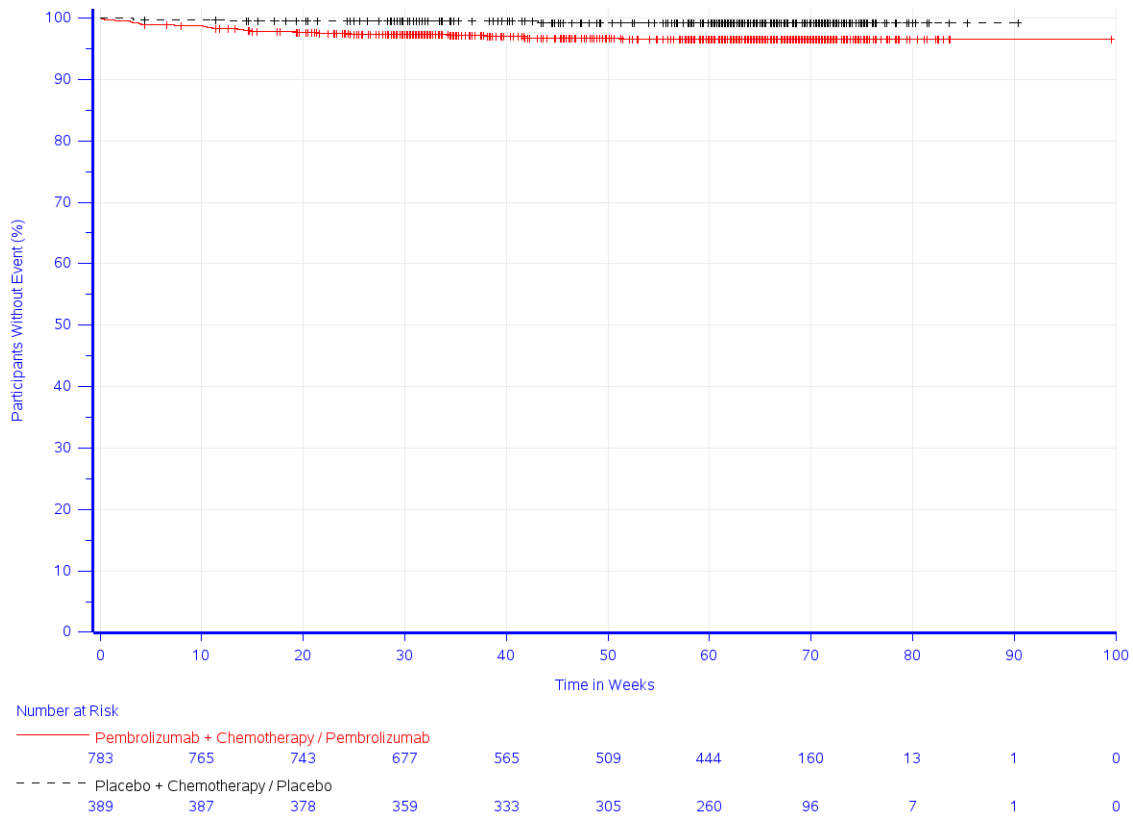


Abbildung 54: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Muskelschwäche für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

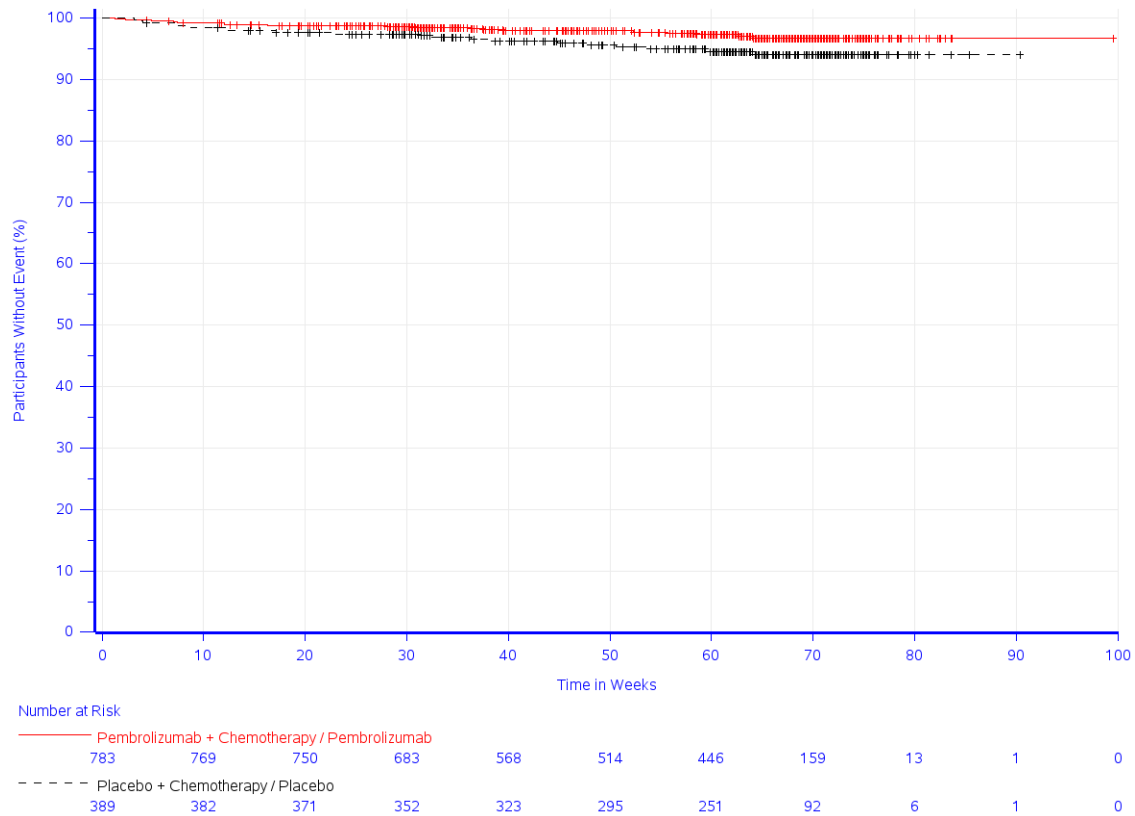


Abbildung 55: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Nackenschmerzen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,17 [0,98; 1,39]; $p = 0,082$; $p_{\text{adj}} = 0,370$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-54):

- Nasenverstopfung (HR [95 %-KI]: 2,80 [1,08; 7,28]; $p = 0,034$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s}$) (Abbildung 56)

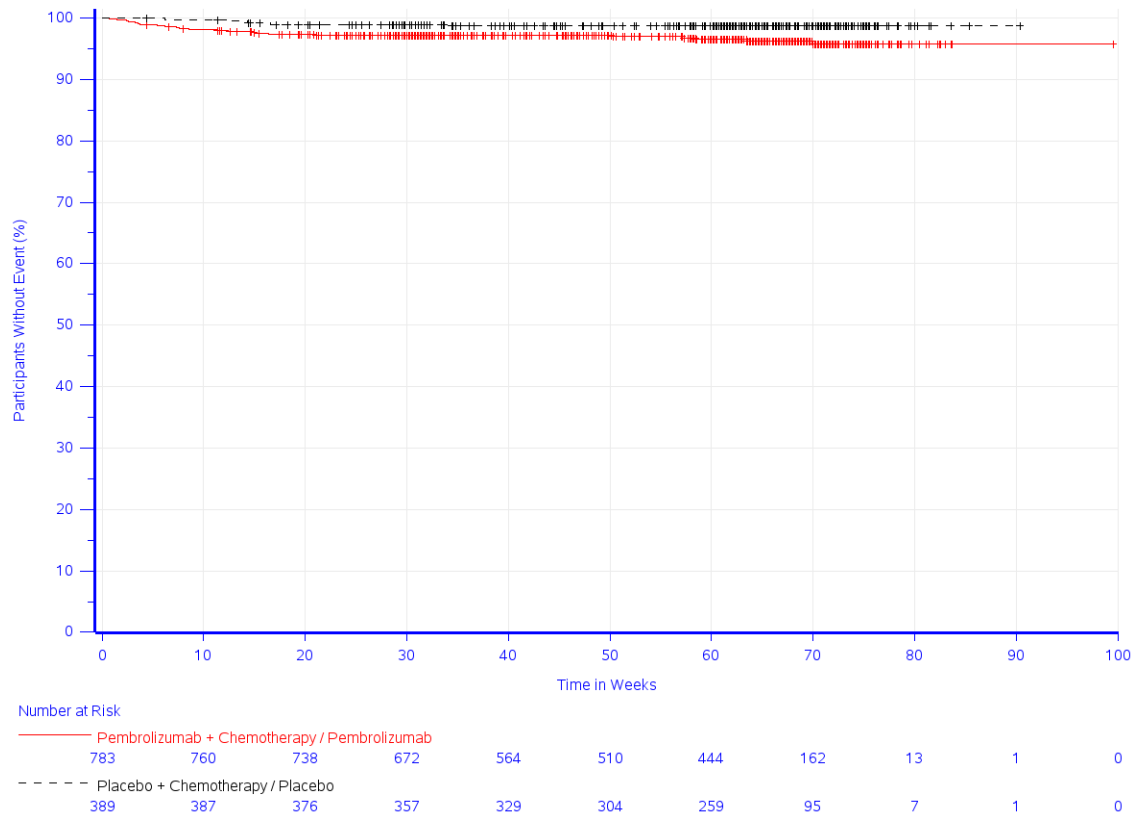


Abbildung 56: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Nasenverstopfung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 1,17 [1,03; 1,34]; $p = 0,018$; $p_{\text{adj}} = 0,197$) (Abbildung 57). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-54):

- Dermatitis akneiform (HR [95 %-KI]: 2,24 [1,22; 4,09]; $p = 0,009$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$) (Abbildung 58)
- Dermatitis allergische (HR [95 %-KI]: n. a [n. a; a. a]; $p = 0,013$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$) (Abbildung 59)
- Nageltoxizität (HR [95 %-KI]: 0,36 [0,15; 0,90]; $p = 0,028$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$) (Abbildung 60)
- Juckreiz (HR [95 %-KI]: 1,41 [1,04; 1,92]; $p = 0,029$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$) (Abbildung 61)
- Ausschlag (HR [95 %-KI]: 1,38 [1,09; 1,76]; $p = 0,008$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$) (Abbildung 62)

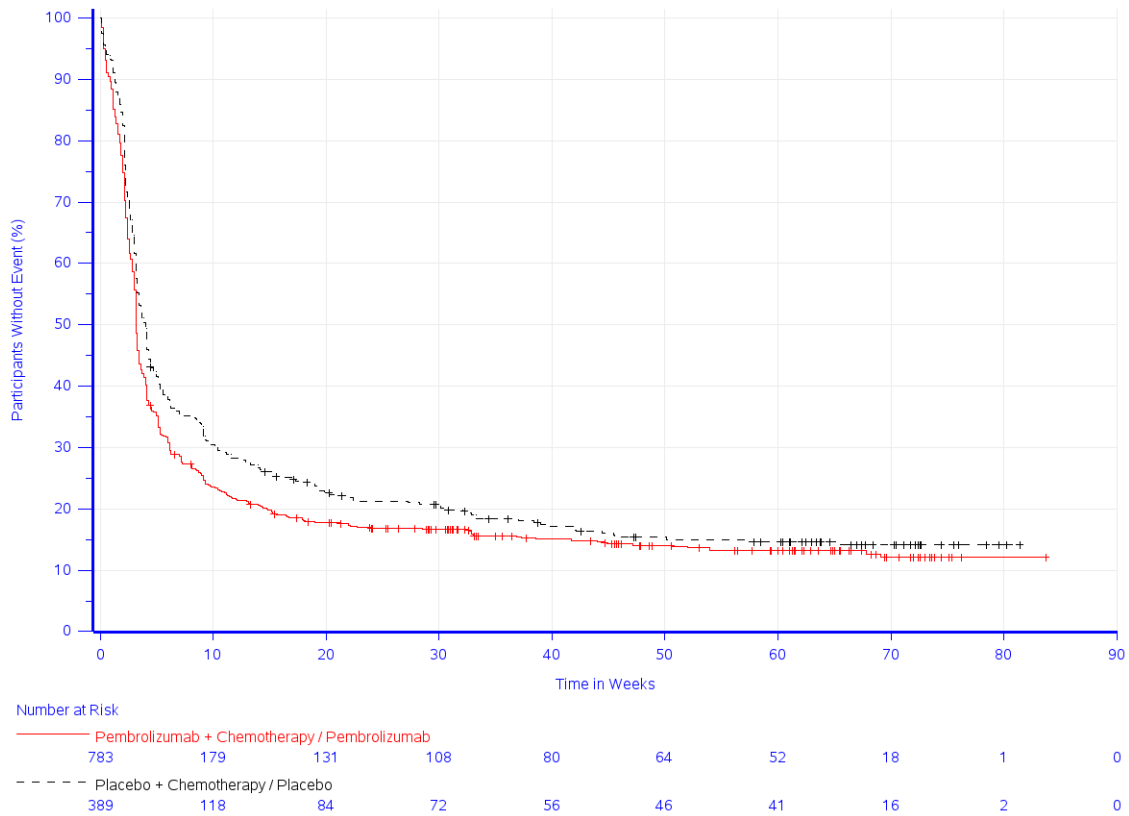


Abbildung 57: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

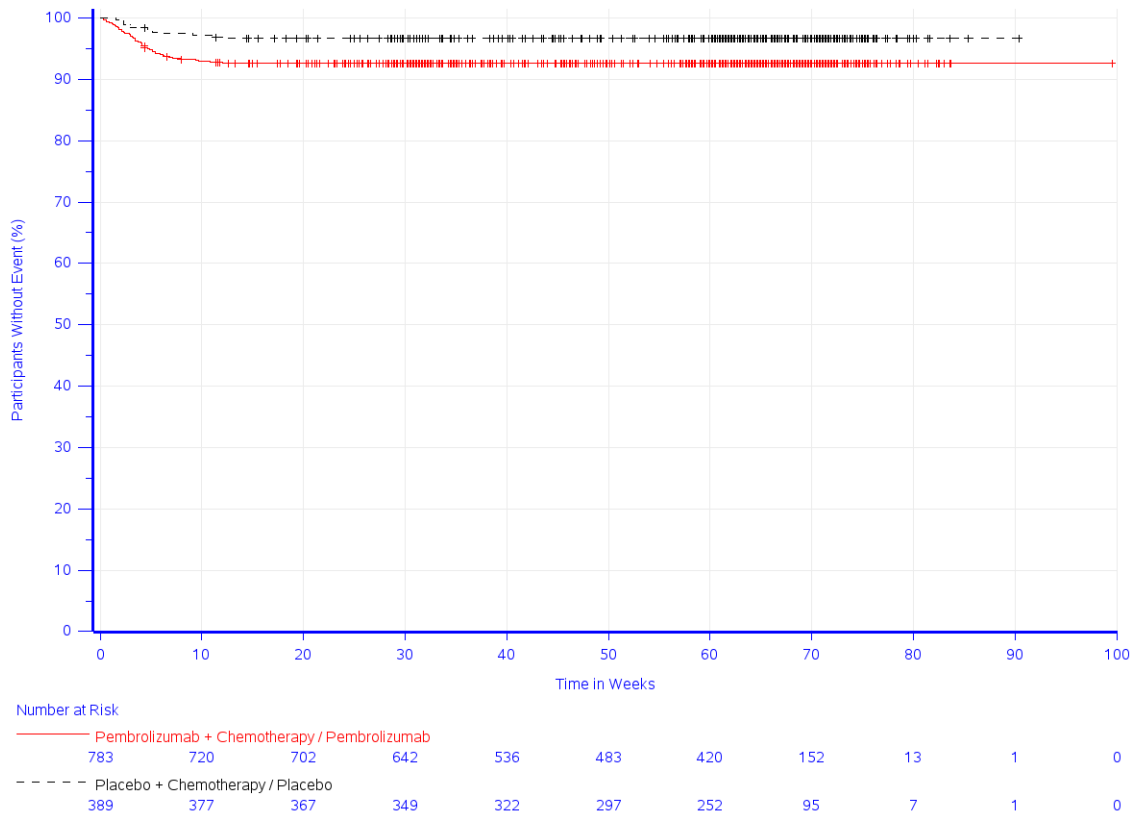
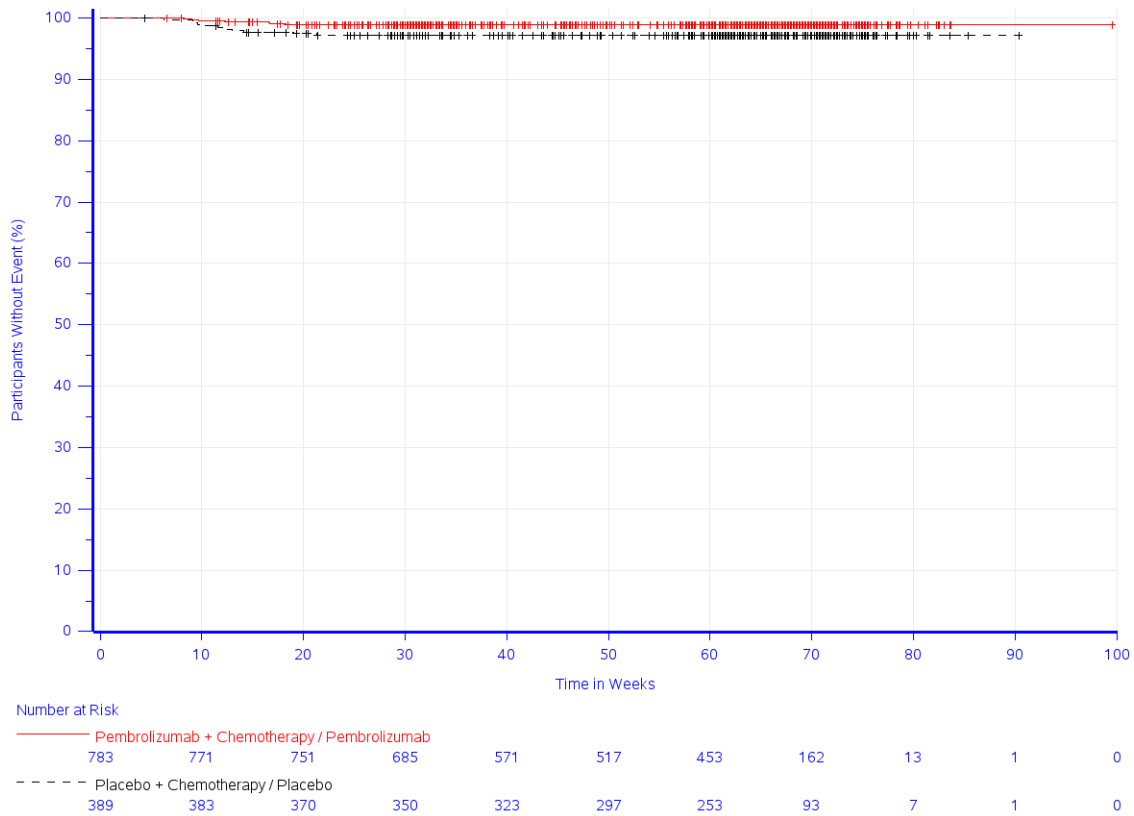


Abbildung 58: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dermatitis akneiform für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)



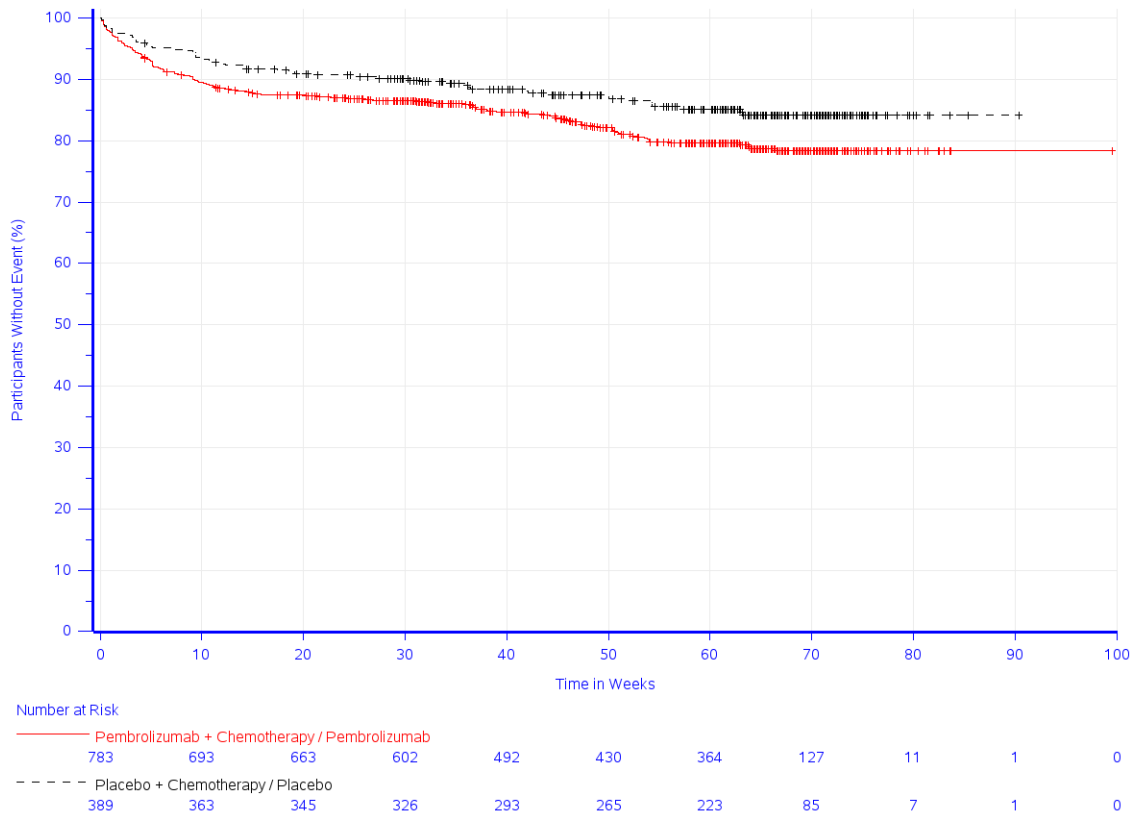
Database Cutoff Date: 23MAR2021
 Adverse Event - Preferred Term: Dermatitis allergic

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



Database Cutoff Date: 23MAR2021
 Adverse Event - Preferred Term: Nail toxicity

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



Database Cutoff Date: 23MAR2021
 Adverse Event - Preferred Term: Pruritus

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

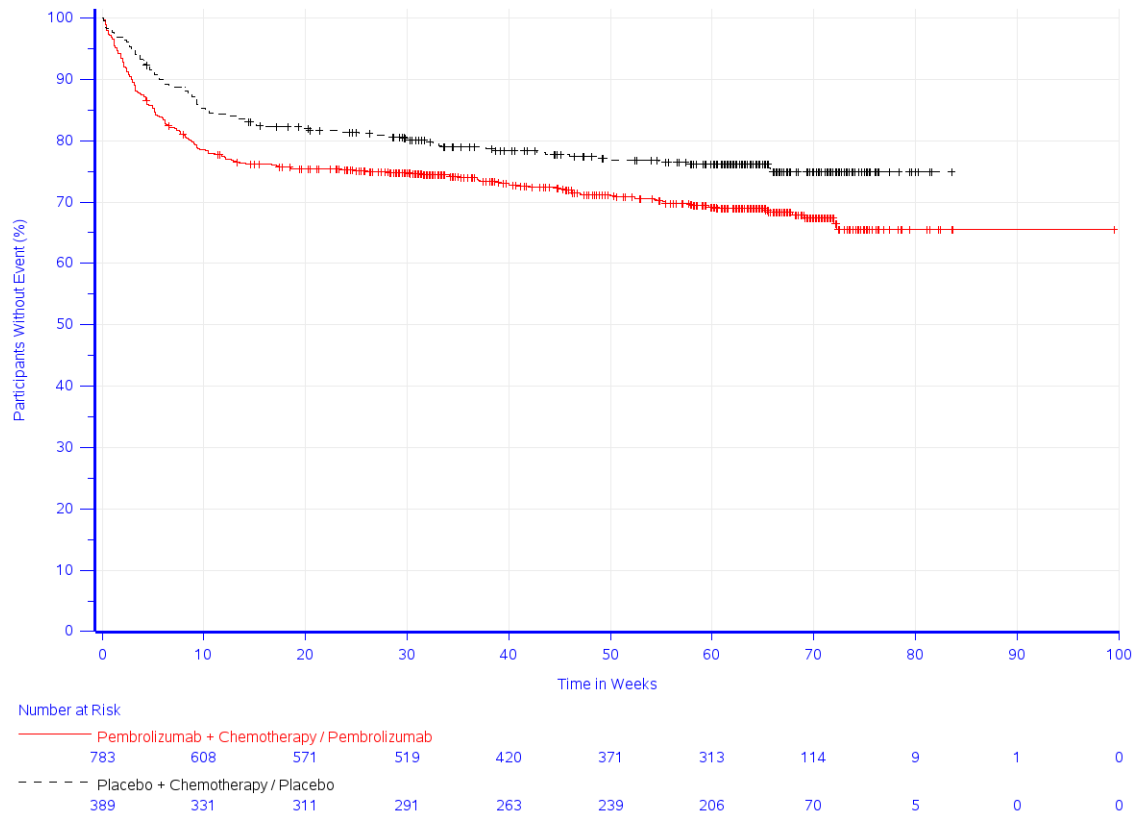
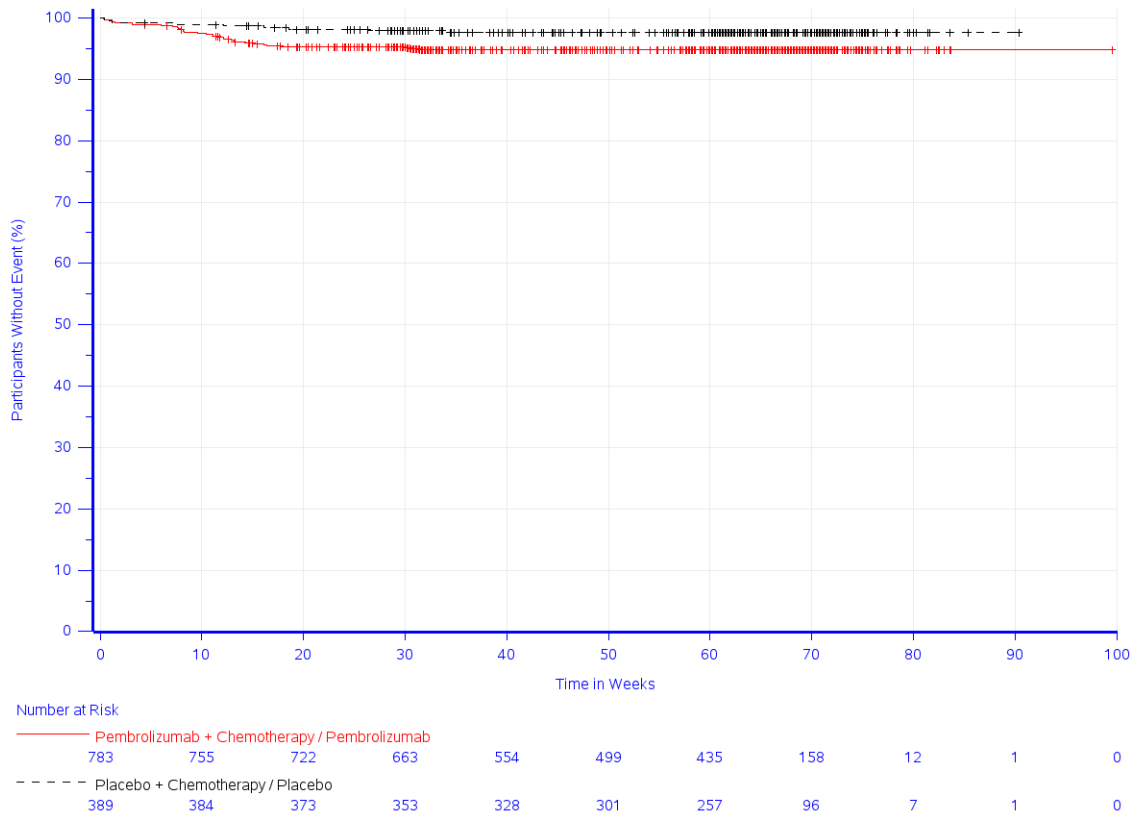


Abbildung 62: Zeit bis zum ersten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag für den Endpunkt Eintreten Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Gefäßerkrankungen zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,04 [0,83; 1,29]; $p = 0,740$; $p_{adj} = 0,864$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-54):

- Hypotonie (HR [95 %-KI]: 2,27 [1,10; 4,68]; $p = 0,026$; $p_{adj} = n. s$) (Abbildung 63)



Database Cutoff Date: 23MAR2021
 Adverse Event - Preferred Term: Hypotension

Abbildung 63: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypotonie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab (N ^d =783)		Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo (N ^d =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^e	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^g [95 %-KI]	p-Wert ^{g,h}
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	154 (19,7)	Nicht erreicht [-; -]	58 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,34 [0,99; 1,81]	0,060	0,160
Anaemie	20 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,50; 2,43]	0,804	n.s.
Febrile Neutropenie	118 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	47 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,90; 1,76]	0,183	n.s.
Neutropenie	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	6,04 [0,79; 46,49]	0,084	n.s.
Panzytopenie	11 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,38 [0,44; 4,34]	0,580	n.s.
Herzerkrankungen	13 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,23 [0,64; 7,83]	0,210	0,259
Endokrine Erkrankungen	24 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,008
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	37 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,09 [1,01; 4,33]	0,047	0,151
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	42 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,39 [1,16; 4,91]	0,018	0,142
Fieber	29 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	7,32 [1,75; 30,68]	0,006	0,006
Leber- und Gallenerkrankungen	17 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	8,74 [1,16; 65,65]	0,035	0,151
Erkrankungen des Immunsystems	11 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	5,58 [0,72; 43,23]	0,100	0,177
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	86 (11,0)	Nicht erreicht [-; -]	31 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,44 [0,96; 2,17]	0,082	0,166
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	23 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,97 [1,03; 8,58]	0,045	0,151
Untersuchungen	16 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,69 [0,78; 9,22]	0,116	0,186
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,36 [0,68; 8,22]	0,176	0,235
Erkrankungen des Nervensystems	16 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,67 [0,61; 4,57]	0,315	0,360
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	17 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,16 [0,73; 6,41]	0,167	0,235
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	23 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,31 [0,60; 2,82]	0,498	0,498
Lungenembolie	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	3,05 [0,68; 13,63]	0,144	n.s.

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab (N ^d =783)		Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo (N ^d =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^e	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^g [95 %-KI]	p-Wert ^{g,h}	Adjustierter p-Wert ⁱ
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	6,07 [0,79; 46,67]	0,083	0,166
Gefäßerkrankungen	11 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,84 [0,51; 6,59]	0,350	0,374

a: Datenschnitt: 23. März 2021
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen
d: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
e: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm der Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten
f: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
g: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
h: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
i: 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
dFDR: Double False Discovery Rate; 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 522 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen (Abbildung 64) zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; $p < 0,001$; $p_{adj} = 0,008$) zuungunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-55). Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den PT.

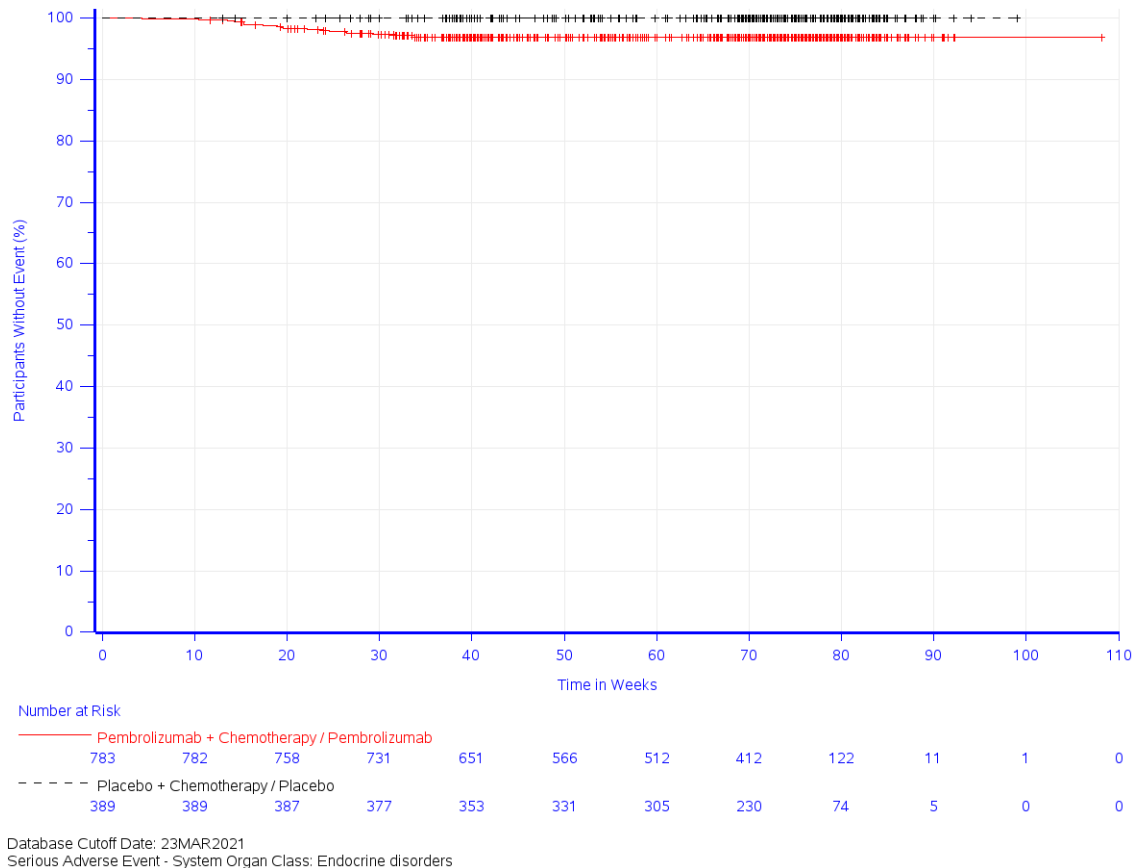
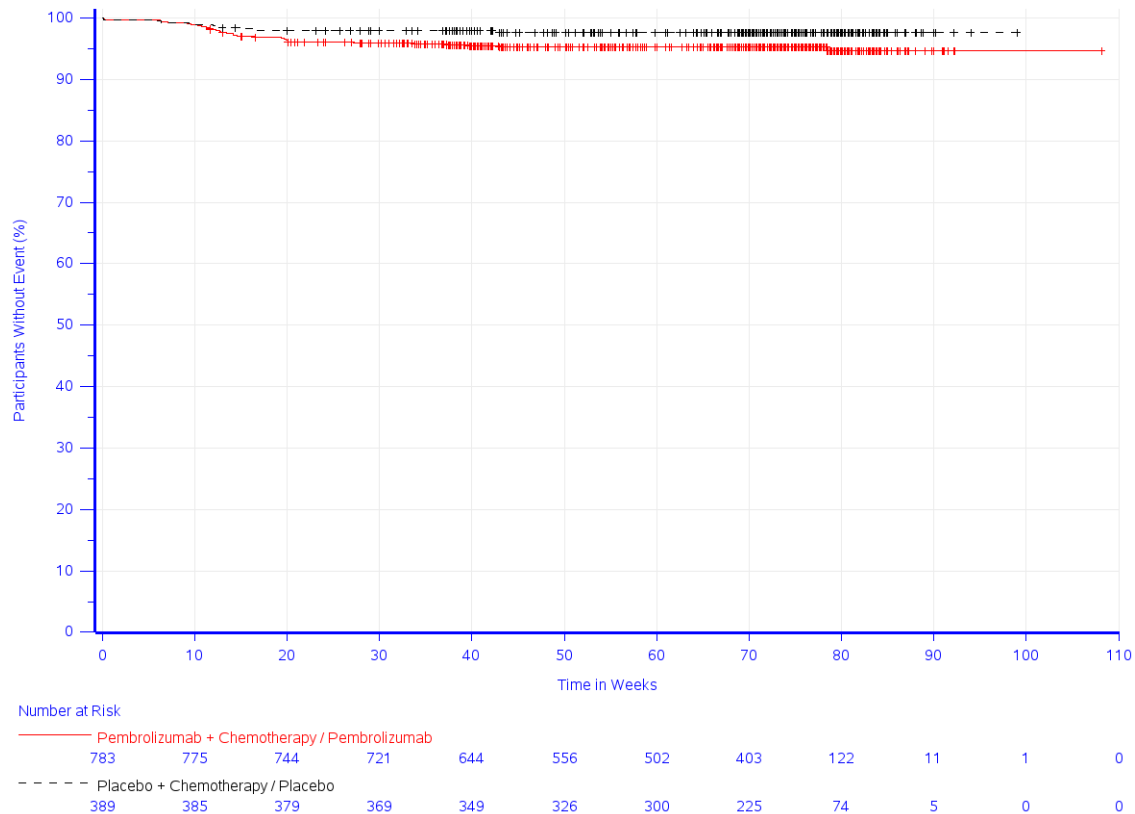


Abbildung 64: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zwischen (Abbildung 65) dem Interventionsarm und dem Kontrollarm ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,09 [1,01; 4,33]; $p = 0,047$; $p_{\text{adj}} = 0,151$) zuungunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-55). Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den PT.

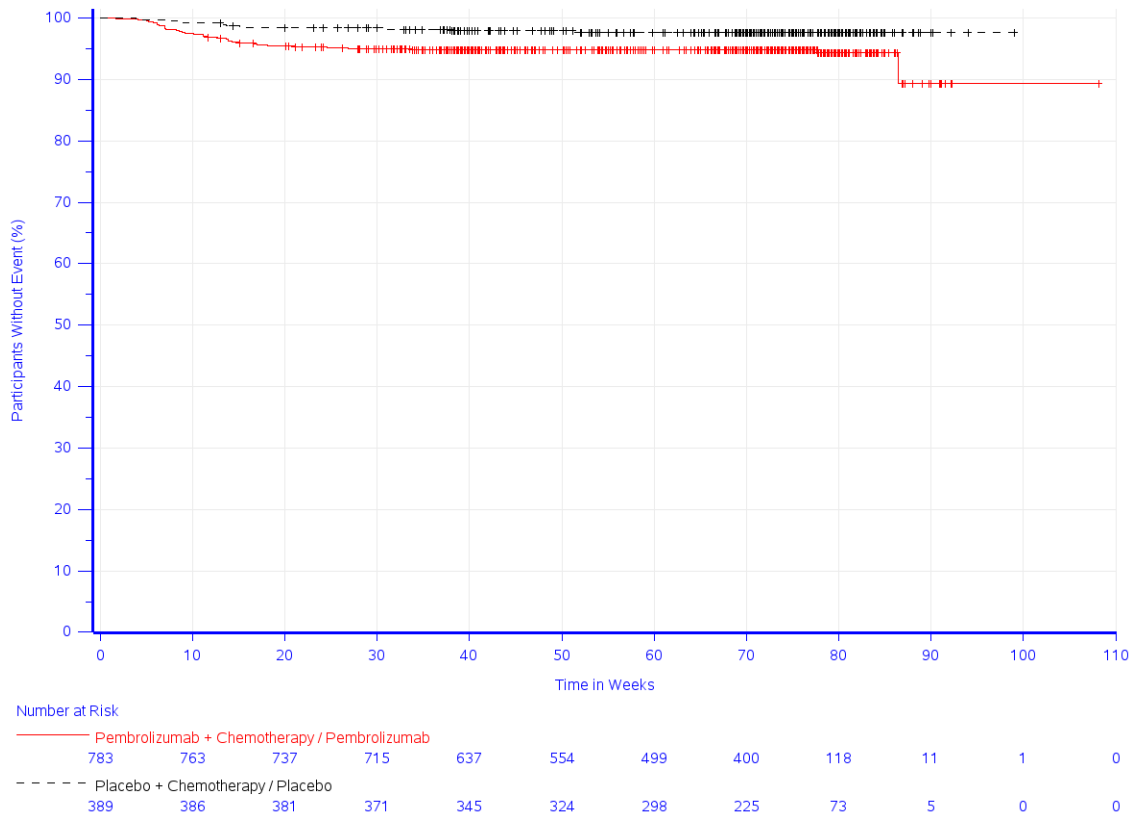


Database Cutoff Date: 23MAR2021
 Serious Adverse Event - System Organ Class: Gastrointestinal disorders

Abbildung 65: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Abbildung 66) zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,39 [1,16; 4,91]; $p = 0,018$; $p_{adj} = 0,142$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied in den PT (Tabelle 4-55).

- Fieber (HR [95 %-KI]: 7,32 [1,75; 30,68]; $p < 0,006$; $p_{adj} = 0,006$) (Abbildung 67)



Database Cutoff Date: 23MAR2021
 Serious Adverse Event - System Organ Class: General disorders and administration site conditions

Abbildung 66: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

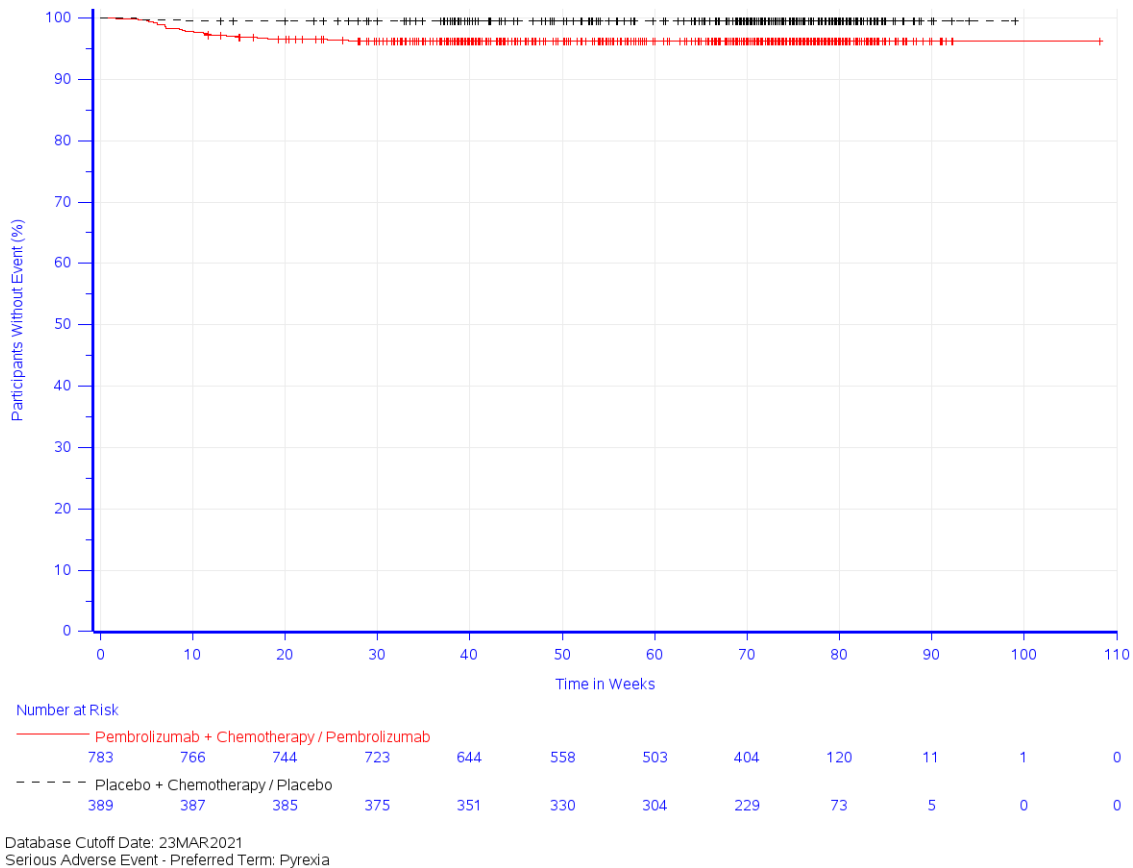


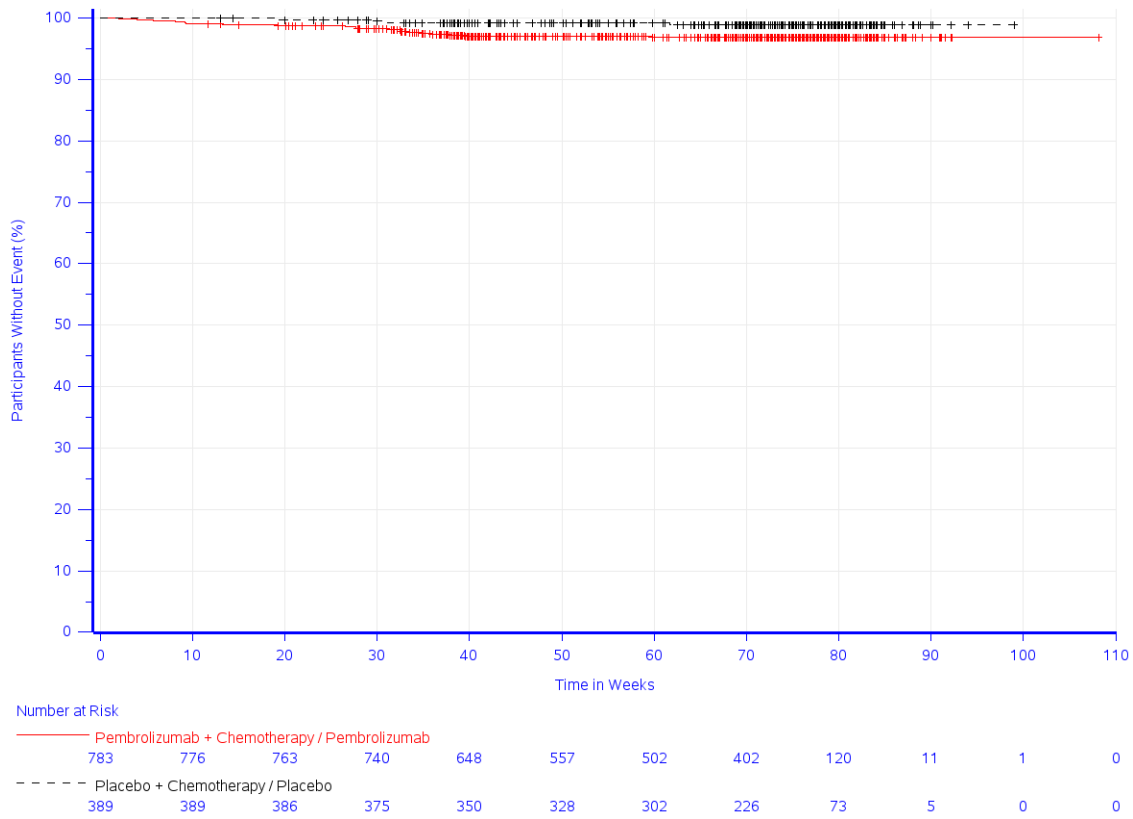
Abbildung 67: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Fieber für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Leber- und Gallenerkrankungen (Abbildung 68) zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 8,74 [1,16; 65,65]; $p = 0,035$; $p_{adj} = 0,151$) zuungunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-55). Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den PT.



Abbildung 68: 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)

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Abbildung 69) zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,97 [1,03; 8,58]; $p = 0,045$; $p_{\text{adj}} = 0,151$) zuungunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-55). Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den PT.



Database Cutoff Date: 23MAR2021
 Serious Adverse Event - System Organ Class: Injury, poisoning and procedural complications

Abbildung 69: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab (N ^d =783)		Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo (N ^d =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^e	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^g [95 %-KI]	p-Wert ^{g,h}	Adjustierter p-Wert ⁱ
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	433 (55,3)	18,9 [16,1; 24,0]	196 (50,4)	35,0 [17,1; -]	1,13 [0,95; 1,34]	0,155	0,245
Anämie	153 (19,5)	Nicht erreicht [-; -]	61 (15,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,28 [0,95; 1,72]	0,106	n.s.
Febrile Neutropenie	144 (18,4)	Nicht erreicht [-; -]	63 (16,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,85; 1,53]	0,395	n.s.
Leukopenie	33 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	16 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,57; 1,88]	0,916	n.s.
Neutropenie	276 (35,2)	Nicht erreicht [-; -]	134 (34,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,85; 1,28]	0,707	n.s.
Panzytopenie	14 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,42 [0,51; 3,94]	0,503	n.s.
Thrombozytopenie	21 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	12 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,88 [0,43; 1,79]	0,720	n.s.
Herzerkrankungen	15 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,99 [0,66; 6,00]	0,221	0,286
Endokrine Erkrankungen	25 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,003
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	92 (11,7)	Nicht erreicht [-; -]	28 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,69 [1,11; 2,59]	0,015	0,056
Diarrhoe	25 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,82 [0,79; 4,22]	0,160	n.s.
Uebelkeit	29 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,12 [0,93; 4,84]	0,075	n.s.
Stomatitis	13 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	6,58 [0,86; 50,28]	0,069	n.s.
Erbrechen	21 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,78 [0,72; 4,42]	0,211	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	90 (11,5)	86,4 [86,4; -]	24 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,95 [1,25; 3,07]	0,004	0,022
Asthenie	31 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	9 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,76 [0,84; 3,70]	0,136	n.s.
Erschöpfung	30 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,55 [1,06; 6,13]	0,036	n.s.
Fieber	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	5,04 [0,65; 39,38]	0,123	n.s.
Leber- und Gallenerkrankungen	24 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	6,29 [1,49; 26,62]	0,012	0,056
Erkrankungen des Immunsystems	13 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,17 [0,62; 7,63]	0,226	0,286
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	102 (13,0)	Nicht erreicht [-; -]	38 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,41 [0,97; 2,04]	0,072	0,167

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

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab (N ^d =783)		Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo (N ^d =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^e	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^g [95 %-KI]	p-Wert ^{g,h}	Adjustierter p-Wert ⁱ
Harnwegsinfektion	14 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,37 [0,68; 8,25]	0,175	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	37 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,80 [0,92; 3,53]	0,088	0,167
Untersuchungen	229 (29,2)	Nicht erreicht [-; -]	123 (31,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,73; 1,13]	0,371	0,392
Alaninaminotransferase erhoeht	50 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,35 [1,22; 4,51]	0,010	n.s.
Aspartataminotransferase erhoeht	25 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	6,49 [1,54; 27,41]	0,011	n.s.
Gamma-Glutamyltransferase erhoeht	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	6,10 [0,79; 46,94]	0,082	n.s.
Lymphozytenzahl erniedrigt	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,43; 3,45]	0,715	n.s.
Neutrophilenzahl erniedrigt	149 (19,0)	Nicht erreicht [-; -]	92 (23,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,59; 0,99]	0,043	n.s.
Thrombozytenzahl vermindert	22 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,80 [0,96; 8,13]	0,058	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt	61 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	21 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,47 [0,90; 2,42]	0,126	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	52 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	16 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,67 [0,96; 2,93]	0,072	0,167
Hypokalaemie	15 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,90 [0,63; 5,72]	0,254	n.s.
Hyponatraemie	13 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	3,28 [0,74; 14,53]	0,118	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	20 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,62 [0,90; 7,68]	0,078	0,167
Erkrankungen des Nervensystems	48 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	31 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,50; 1,23]	0,296	0,331
Periphere Neuropathie	15 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,89 [0,63; 5,68]	0,260	n.s.
Periphere sensorische Neuropathie	11 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,12 [0,39; 3,21]	0,838	n.s.
Psychiatrische Erkrankungen	12 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,06 [0,58; 7,31]	0,262	0,311
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	23 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,37 [0,90; 6,23]	0,081	0,167
Akute Nierenschädigung	11 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	5,71 [0,74; 44,24]	0,095	n.s.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	10 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,35 [0,42; 4,32]	0,609	0,609

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab (N ^d =783)		Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo (N ^d =389)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^e	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^g [95 %-KI]	p-Wert ^{g,h}	Adjustierter p-Wert ⁱ
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	27 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,98 [0,86; 4,56]	0,106	0,184
Lungenembolie	15 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	3,84 [0,88; 16,80]	0,074	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	49 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	8,54 [2,66; 27,39]	< 0,001	0,003
Ausschlag	14 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	7,26 [0,95; 55,32]	0,056	n.s.
Ausschlag makulo-papuloes	15 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,006	n.s.
Gefäßerkrankungen	26 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,65 [0,75; 3,64]	0,217	0,286

a: Datenschnitt: 23. März 2021
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen
d: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
e: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm der Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten
f: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
g: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
h: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
i: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dFDR: Double False Discovery Rate; 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 522 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen (Abbildung 70) zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm ein signifikanter Unterschied (HR [95 %. KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; $p < 0,001$; $p_{adj} = 0,003$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den PT (Tabelle 4-56).

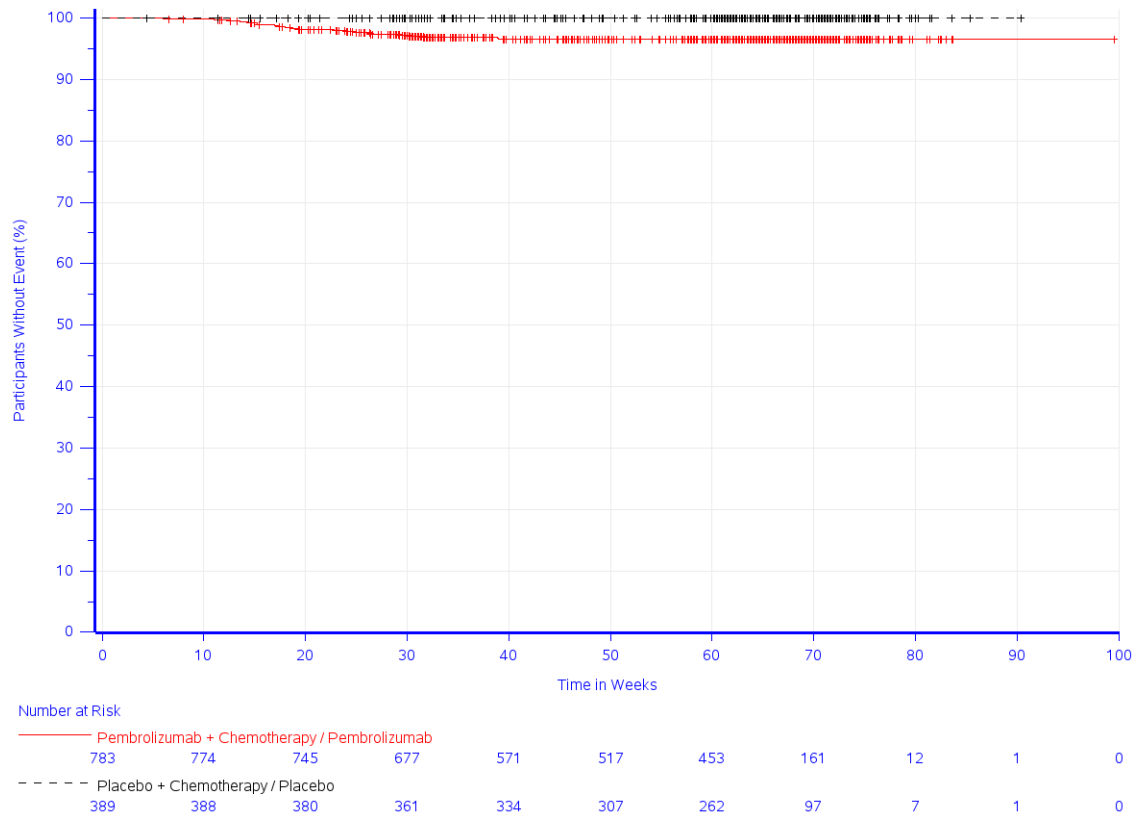


Abbildung 70: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abbildung 71) zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm ein signifikanter Unterschied (HR [95 %- KI]: 1,69 [1,11; 2,59]; $p = 0,015$; $p_{\text{adj}} = 0,056$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den PT (Tabelle 4-56).

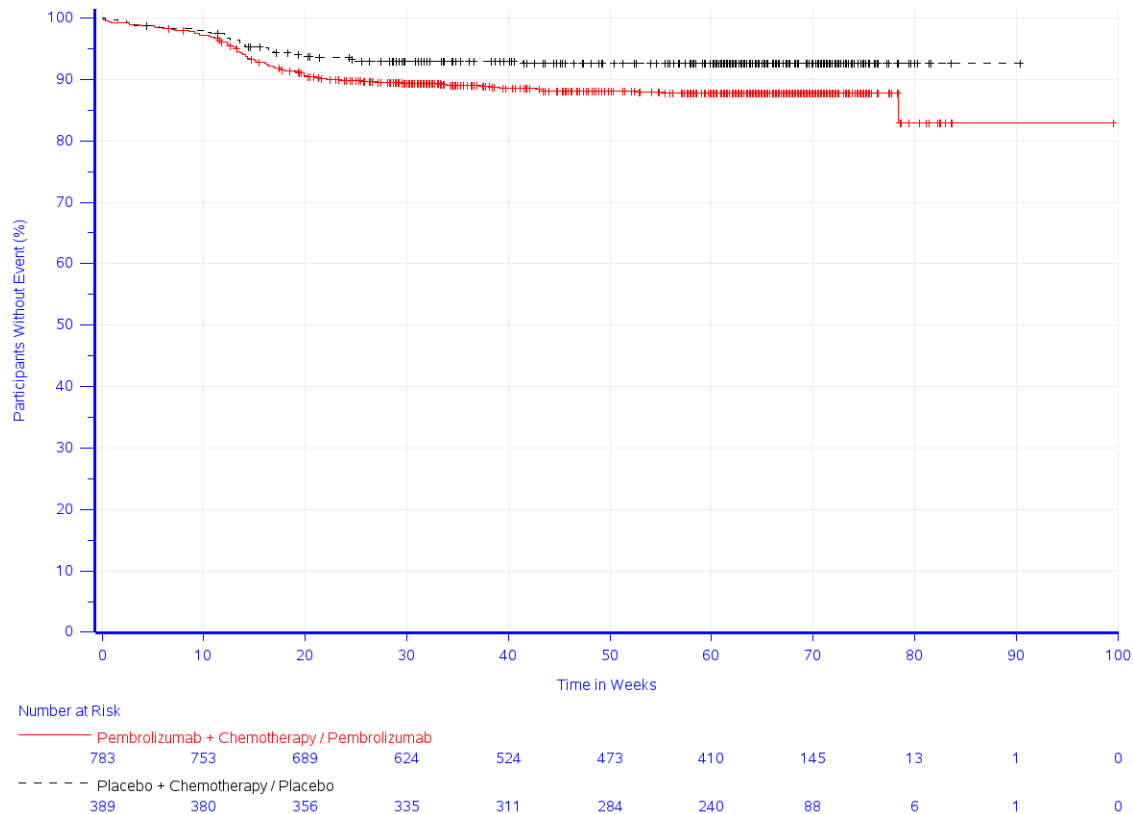
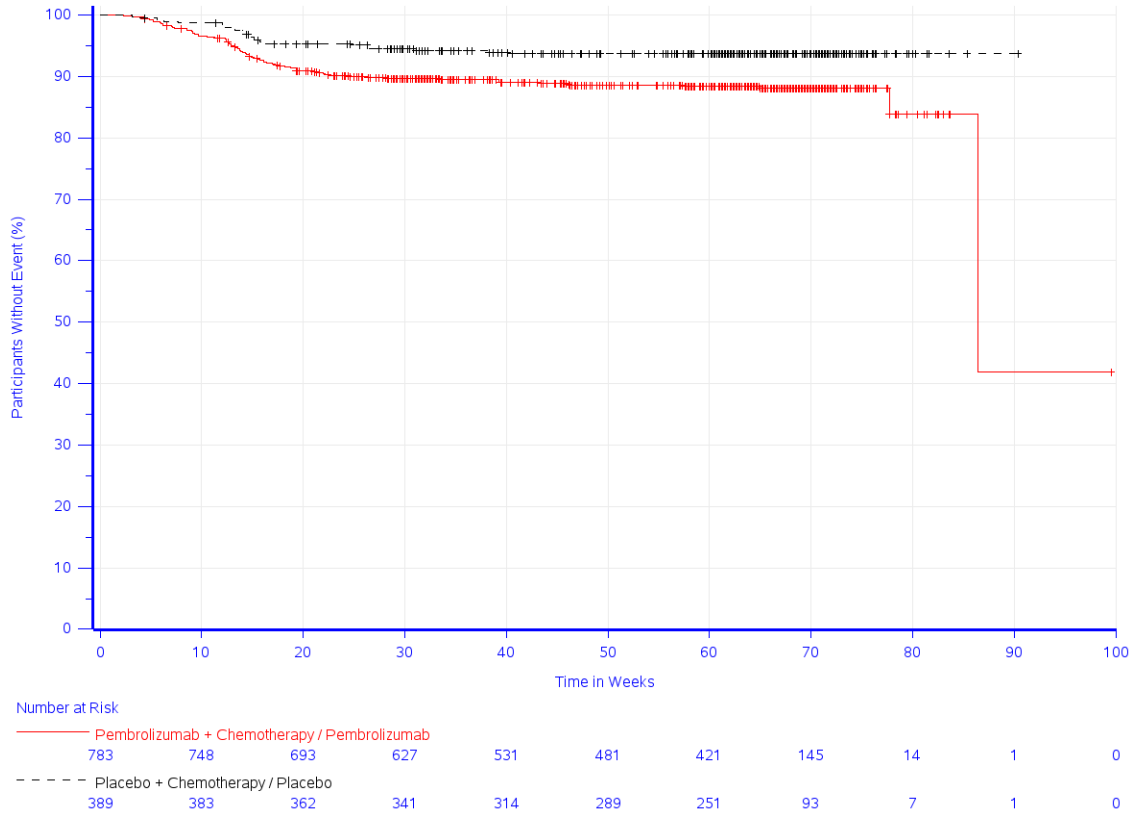


Abbildung 71: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Abbildung 72) zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,95 [1,25; 3,07]; $p = 0,004$; $p_{\text{adj}} = 0,022$.) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied in den PT (Tabelle 4-56).

- Erschöpfung (HR [95 %-KI]: 2,55 [1,06; 6,13]; $p = 0,036$; $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$) (Abbildung 73)



Database Cutoff Date: 23MAR2021
 Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - System Organ Class: General disorders and administration site conditions

Abbildung 72: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

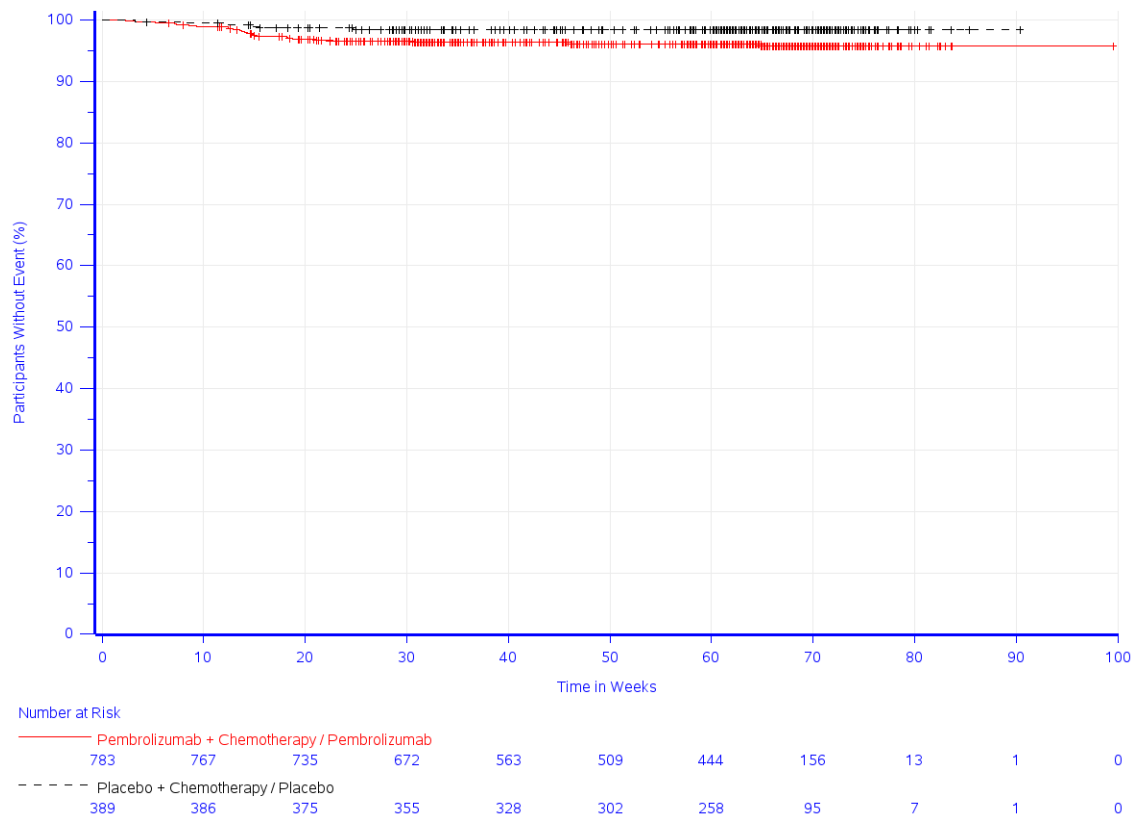


Abbildung 73: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Erschöpfung für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

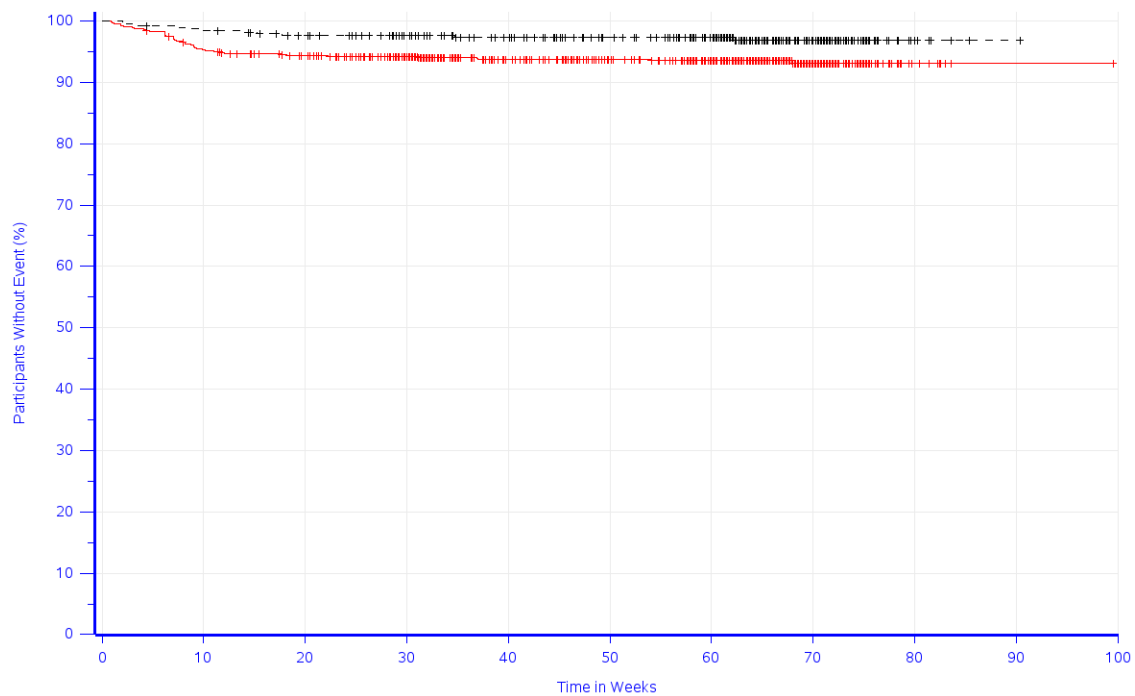
In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Leber- und Gallenerkrankungen (Abbildung 74) zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 6,29 [1,49; 26,62]; $p = 0,012$; $p_{\text{adj}} = 0,056$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied eines PT (Tabelle 4-56).



Abbildung 74: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den SOC Leber- und Gallenerkrankungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Untersuchungen (Tabelle 4-56) zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm kein signifikanter Unterschied (HR [95 %- KI]: 0,90 [0,73; 1,13]; $p = 0,371$; $p_{adj} = 0,392$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied in den PT (Tabelle 4-56).

- Alaninaminotransferase erhöht (HR [95 %-KI]: 2,35 [1,22; 4,51]; $p = 0,010$; $p_{adj} = n.s$) (Abbildung 75)
- Aspartataminotransferase erhöht (HR [95 %- KI]: 6,49 [1,54; 27,41]; $p = 0,011$; $p_{adj} = n.s.$) (Abbildung 76)
- Neutrophilenzahl erniedrigt (HR [95 %- KI]: 0,76 [0,59; 0,99]; $p = 0,043$; $p_{adj} = n.s.$) (Abbildung 77)

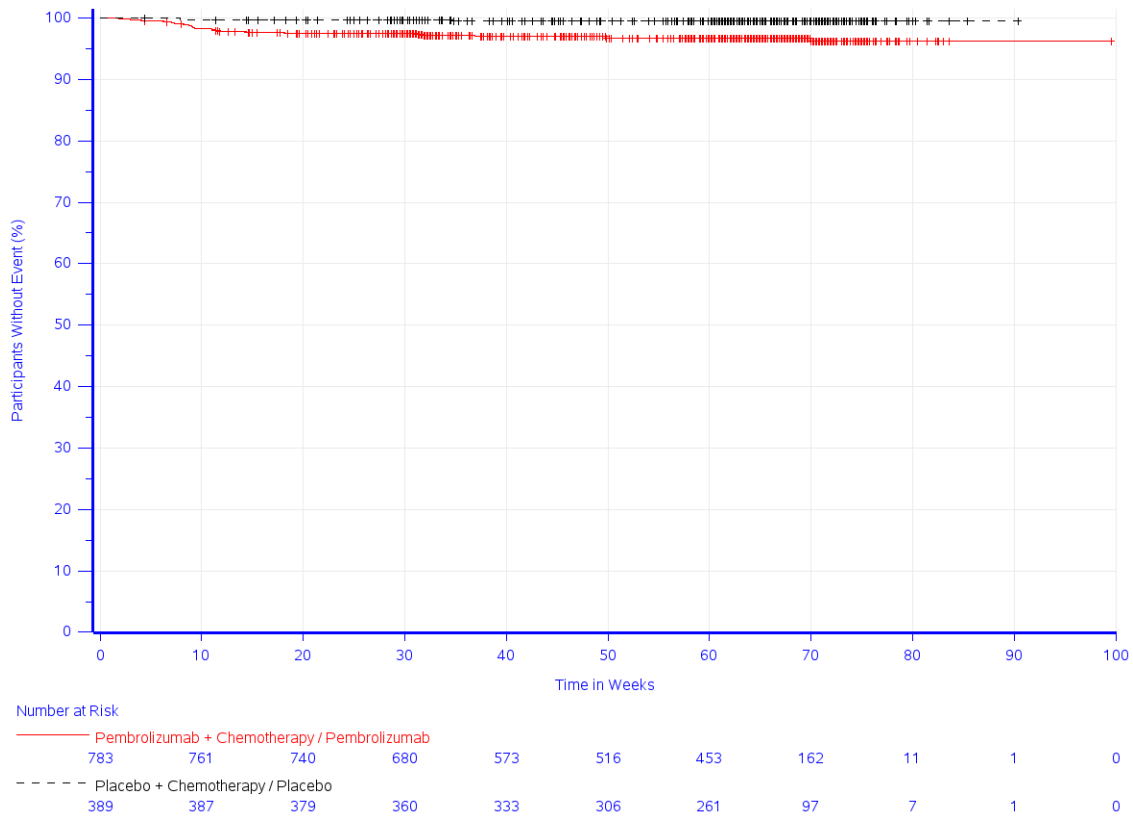


Number at Risk

— Pembrolizumab + Chemotherapy / Pembrolizumab	783	739	716	661	561	507	444	158	11	1	0
- - - Placebo + Chemotherapy / Placebo	389	383	371	354	329	302	257	95	7	1	0

Database Cutoff Date: 23MAR2021
 Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - Preferred Term: Alanine aminotransferase increased

Abbildung 75: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die PT Alaninaminotransferase erhöht für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)



Database Cutoff Date: 23MAR2021

Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - Preferred Term: Aspartate aminotransferase increased

Abbildung 76: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Aspartataminotransferase erhöht für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

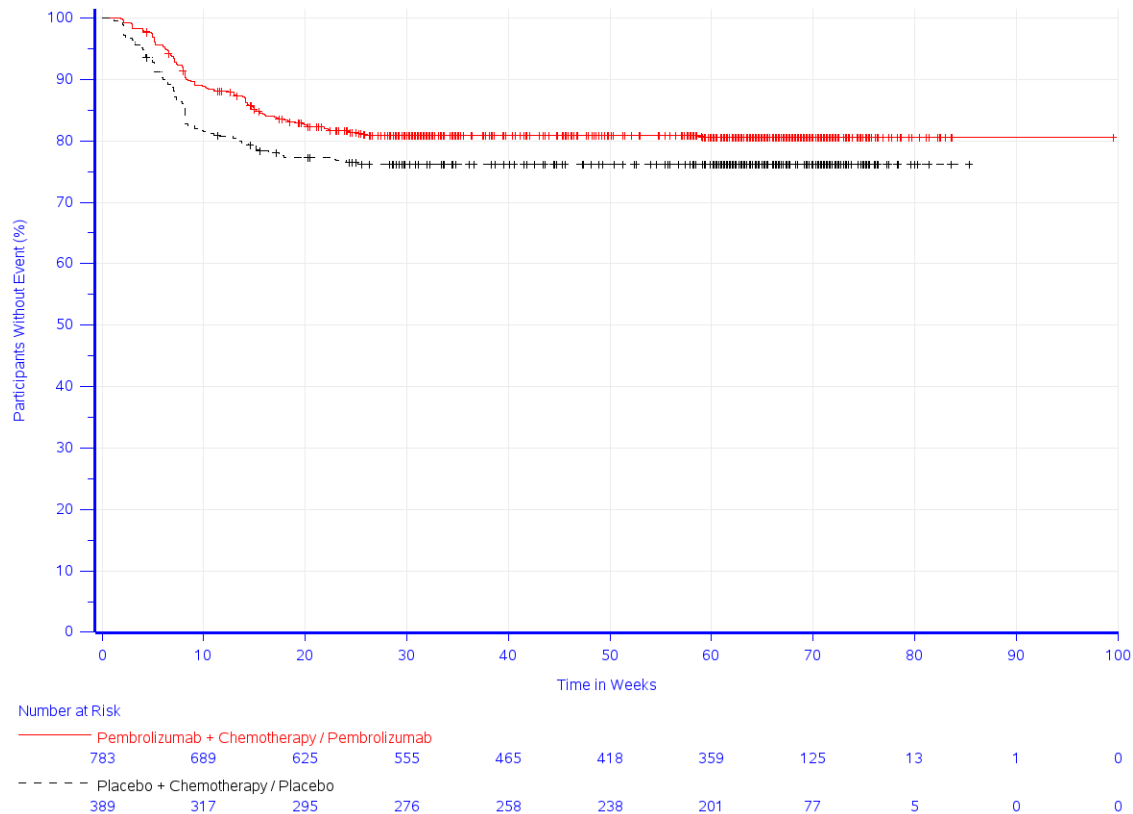


Abbildung 77: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrig für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Abbildung 78) zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 8,54 [2,66; 27,39]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,003$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied in folgender PT (Tabelle 4-56).

- Ausschlag makulo-papuloes (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; $p = 0,006$; $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$) (Abbildung 79)

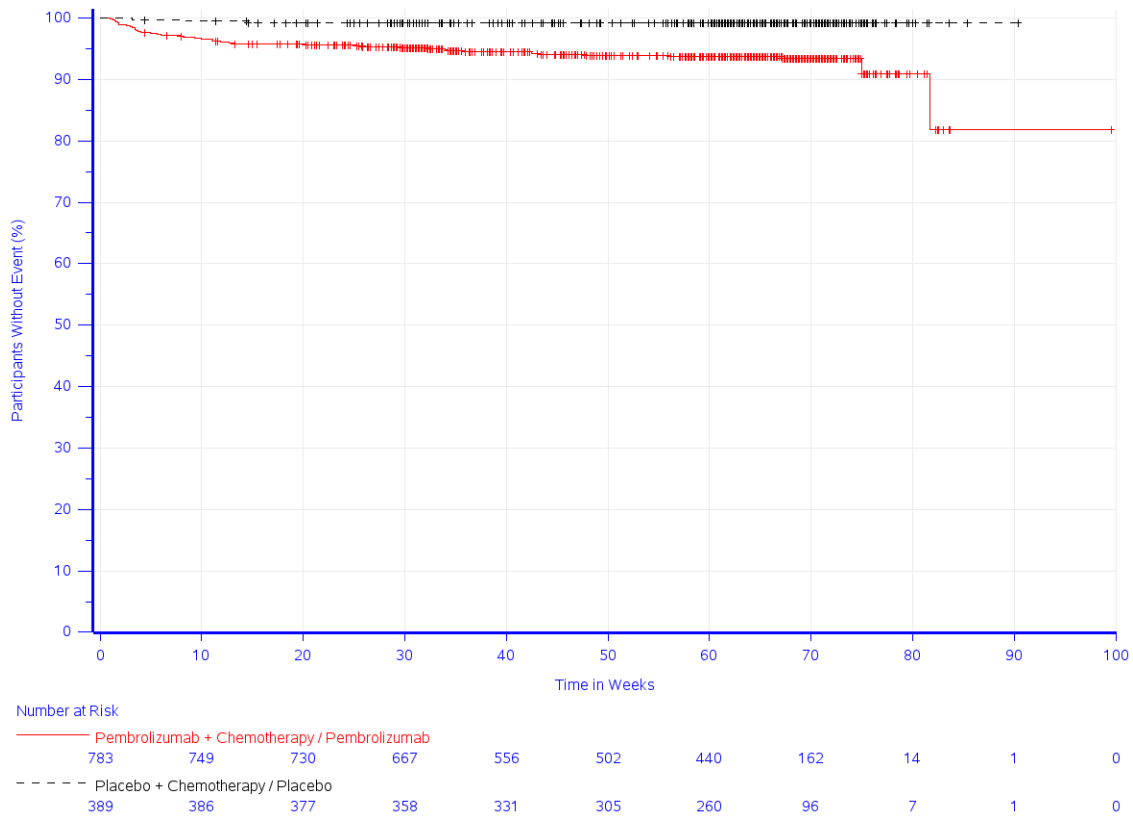
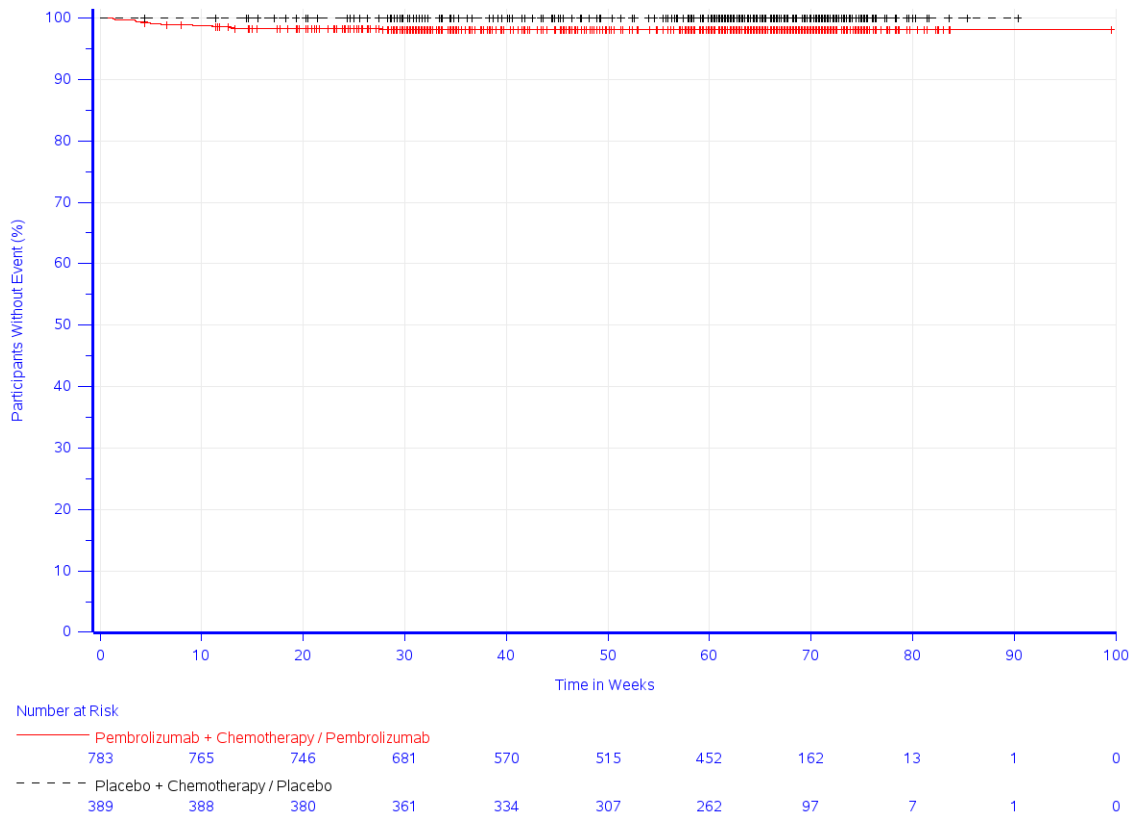


Abbildung 78: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)



Database Cutoff Date: 23MAR2021

Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - Preferred Term: Rash maculo-papular

Abbildung 79: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag makulo-papuloes für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse by SOC und PT ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab (N ^c = 783)	Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo (N ^c = 389)
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	234 (29,9)	60 (15,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	33 (4,2)	8 (2,1)
Anaemie	1 (0,1)	1 (0,3)
Disseminierte intravaskulaere Gerinnung	1 (0,1)	0 (0,0)
Febrile Neutropenie	12 (1,5)	2 (0,5)
Haemolytische Anaemie	1 (0,1)	0 (0,0)
Immunthrombozytopenie	1 (0,1)	0 (0,0)
Eisenmangelanaemie	1 (0,1)	0 (0,0)
Neutropenie	16 (2,0)	6 (1,5)
Panzytopenie	1 (0,1)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	1 (0,1)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	6 (0,8)	2 (0,5)
Akuter Myokardinfarkt	0 (0,0)	1 (0,3)
Atrioventrikulaerer Block	0 (0,0)	1 (0,3)
Myokardinfarkt	1 (0,1)	0 (0,0)
Myokarditis	4 (0,5)	0 (0,0)
Tachykardie supraventrikulaer	1 (0,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0,0)	1 (0,3)
Ohrschmerzen	0 (0,0)	1 (0,3)
Endokrine Erkrankungen	17 (2,2)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	4 (0,5)	0 (0,0)
Immunthyreoiditis	1 (0,1)	0 (0,0)
Hyperthyreose	2 (0,3)	0 (0,0)
Hypophysitis	6 (0,8)	0 (0,0)
Hypopituitarismus	2 (0,3)	0 (0,0)
Hypothyreose	3 (0,4)	0 (0,0)
Thyroiditis	1 (0,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (2,6)	0 (0,0)
Autoimmune Kolitis	1 (0,1)	0 (0,0)
Kolitis	5 (0,6)	0 (0,0)
Diarrhoe	4 (0,5)	0 (0,0)
Duodenalstenose	1 (0,1)	0 (0,0)
Übelkeit	3 (0,4)	0 (0,0)
Pankreatitis	3 (0,4)	0 (0,0)
Pankreatitis akut	1 (0,1)	0 (0,0)
Stomatitis	1 (0,1)	0 (0,0)
Erbrechen	2 (0,3)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verbreichungsort	16 (2,0)	2 (0,5)
Asthenie	6 (0,8)	0 (0,0)
Erschöpfung	2 (0,3)	2 (0,5)
Schleimhauterkrankung	1 (0,1)	0 (0,0)
Leistung vermindert	1 (0,1)	0 (0,0)
Physische Dekonditionierung	1 (0,1)	0 (0,0)
Fieber	5 (0,6)	0 (0,0)
Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom	1 (0,1)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	13 (1,7)	0 (0,0)
autoimmune Hepatitis	2 (0,3)	0 (0,0)
Leberfunktion anomal	1 (0,1)	0 (0,0)
Hepatitis	1 (0,1)	0 (0,0)
Lebertoxizitaet	6 (0,8)	0 (0,0)
Immunvermittelte Hepatitis	3 (0,4)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab (N ^c = 783)	Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo (N ^c = 389)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse		
by SOC und PT^d		
Leberverletzung	1 (0,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	15 (1,9)	5 (1,3)
Anaphylaktische Reaktion	0 (0,0)	1 (0,3)
Anaphylaktischer Schock	1 (0,1)	0 (0,0)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	3 (0,4)	0 (0,0)
Arzneimittelueberempfindlichkeit	6 (0,8)	2 (0,5)
Haemophagozytische Lymphohistiozytose	0 (0,0)	1 (0,3)
Ueberempfindlichkeit	5 (0,6)	1 (0,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (1,3)	7 (1,8)
Virushepatitis	0 (0,0)	1 (0,3)
Herpes zoster	0 (0,0)	1 (0,3)
Meningitis aseptisch	1 (0,1)	0 (0,0)
Neutropenische Sepsis	0 (0,0)	1 (0,3)
Pneumonie	3 (0,4)	1 (0,3)
pustulöser Ausschlag	1 (0,1)	0 (0,0)
Sepsis	0 (0,0)	1 (0,3)
Septischer Schock	1 (0,1)	1 (0,3)
Sinusitis	1 (0,1)	0 (0,0)
Sepsis durch Staphylokokken	1 (0,1)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	1 (0,3)
Harnwegsinfektion	1 (0,1)	0 (0,0)
Wundinfektion	1 (0,1)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (1,5)	4 (1,0)
Knoechelfraktur	1 (0,1)	0 (0,0)
Oberschenkelhalsfraktur	1 (0,1)	0 (0,0)
Infusionsbedingte Reaktion	10 (1,3)	3 (0,8)
Wundkomplikation	0 (0,0)	1 (0,3)
Untersuchungen	47 (6,0)	13 (3,3)
Alaninaminotransferase erhoecht	24 (3,1)	5 (1,3)
Aspartataminotransferase erhoecht	14 (1,8)	0 (0,0)
C-reaktives Protein erhoecht	1 (0,1)	0 (0,0)
Kortisol erniedrigt	1 (0,1)	0 (0,0)
Auswurfraction verkleinert	3 (0,4)	0 (0,0)
Forciertes Expirationsvolumen erniedrigt	0 (0,0)	1 (0,3)
Gamma-Glutamyltransferase erhoecht	1 (0,1)	0 (0,0)
Leberenzym erhoecht	1 (0,1)	0 (0,0)
International normalised ratio erhoecht	1 (0,1)	0 (0,0)
erhöhter Leberfunktionstest	1 (0,1)	0 (0,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,1)	3 (0,8)
Thrombozytenzahl vermindert	4 (0,5)	2 (0,5)
Blutkoerperchensenkung erhoecht	1 (0,1)	0 (0,0)
Transaminasen erhoecht	2 (0,3)	0 (0,0)
Troponin I erhoecht	0 (0,0)	1 (0,3)
Troponin T erhoecht	1 (0,1)	1 (0,3)
Gewicht erniedrigt	2 (0,3)	0 (0,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (0,1)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (0,3)	2 (0,5)
Appetit vermindert	1 (0,1)	0 (0,0)
Dyslipidaemie	0 (0,0)	1 (0,3)
Hyponatriaemie	0 (0,0)	1 (0,3)
Diabetes mellitus Typ 1	1 (0,1)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	12 (1,5)	1 (0,3)
Arthralgie	5 (0,6)	0 (0,0)
Arthritis	2 (0,3)	0 (0,0)
Knochenschmerzen	1 (0,1)	0 (0,0)
Muskelschwäche	1 (0,1)	0 (0,0)
Myalgie	2 (0,3)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 522 ^a Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse by SOC und PT ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab (N ^e = 783)	Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo (N ^e = 389)
Myositis	1 (0,1)	0 (0,0)
Schmerz in einer Extremität	0 (0,0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	22 (2,8)	13 (3,3)
Cauda-Equina-Syndrom	1 (0,1)	0 (0,0)
Zerebrospinale Fistel	1 (0,1)	0 (0,0)
Apoplektischer Insult	1 (0,1)	0 (0,0)
Enzephalitis autoimmun	2 (0,3)	0 (0,0)
Enzephalopathie	0 (0,0)	1 (0,3)
Kopfschmerzen	1 (0,1)	0 (0,0)
Myasthenia gravis	1 (0,1)	0 (0,0)
Periphere Neuropathie	8 (1,0)	5 (1,3)
Neurotoxizität	0 (0,0)	1 (0,3)
Paraesthesie	1 (0,1)	1 (0,3)
Periphere sensorische Neuropathie	5 (0,6)	2 (0,5)
Polyneuropathie	1 (0,1)	3 (0,8)
Praesynkope	1 (0,1)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,1)	1 (0,3)
Angst	1 (0,1)	0 (0,0)
Gemuetszustand veraendert	0 (0,0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	14 (1,8)	0 (0,0)
Akute Nierenschaedigung	7 (0,9)	0 (0,0)
Proteinurie	1 (0,1)	0 (0,0)
Nierenversagen	1 (0,1)	0 (0,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (0,1)	0 (0,0)
Tubulo-interstitielle Nephritis	4 (0,5)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (1,1)	3 (0,8)
Pneumonitis	6 (0,8)	3 (0,8)
Lungenembolie	3 (0,4)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	16 (2,0)	2 (0,5)
Dermatitis akneiform	1 (0,1)	0 (0,0)
Dermatitis exfoliativa generalisiert	1 (0,1)	0 (0,0)
Erythema multiforme	1 (0,1)	0 (0,0)
Juckreiz	1 (0,1)	0 (0,0)
Psoriasis	1 (0,1)	0 (0,0)
Ausschlag	2 (0,3)	1 (0,3)
Ausschlag makulo-papuloes	5 (0,6)	0 (0,0)
Ausschlag mit Juckreiz	1 (0,1)	0 (0,0)
Hauthyperpigmentierung	1 (0,1)	0 (0,0)
Hautreaktion	0 (0,0)	1 (0,3)
Hauttoxizität	1 (0,1)	0 (0,0)
Toxischer Hautausschlag	1 (0,1)	0 (0,0)
Gefäßkrankungen	2 (0,3)	2 (0,5)
Embolie	1 (0,1)	0 (0,0)
Hypertonie	0 (0,0)	1 (0,3)
Hypotonie	0 (0,0)	1 (0,3)
Schock	1 (0,1)	0 (0,0)

a: Datenschnitt: 23. März 2021
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen
d: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einer oder mehreren Behandlungsgruppen > 0 % ist
e: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 522 zeigt sich hinsichtlich der Häufigkeit der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Inzidenzen betragen im Interventionsarm 29,9 % und im Kontrollarm 15,4 %. Die häufigsten SOC, auf deren Basis die Unterschiede beruhen sind Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (4,2 % vs. 2,1 %), Endokrine Erkrankungen (2,2 % vs. 0,0 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (2,6 % vs. 0,0 %) und Untersuchungen (6,0 % vs. 3,0 %) (Tabelle 4-57). Allerdings sind die Ereigniszahlen jeder einzelnen SOC über beide Behandlungsarme hinweg so niedrig, dass es nicht zweckmäßig ist, die einzelnen SOC bzw. PT miteinander zu vergleichen.

Fazit zu den Nebenwirkungen in der Studie KEYNOTE 522

Das bei Patienten in der Studie KEYNOTE 522 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab bei TNBC in der kurativen Situation stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Diese abschließende Bewertung umfasst auch die Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmotifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-58 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Krankheitsschwere (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-Leistungsstatus 0 vs. 1)	Region (Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)	Nodalstatus (positiv vs. negativ)	Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)	Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)	Tumor PD-L1 Status (positiv vs. negativ)	Menopausalstatus (Prämenopause vs. Postmenopause)	Ethnie (Hispanisch vs. Nicht Hispanisch)	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Status (Immunhistochemie (IHC 2+ (but FISH-) vs. IHC 0-1+)	Laktatdehydrogenase (LDH) zu Studienbeginn (> upper limit of normal [ULN] vs. ≤ ULN)
Mortalität											
Gesamtüberleben	○	○	○	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Morbidität											
Ereignisfreies Überleben (EFS)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Pathologische Komplettremission (pCR)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Brusterhaltende Operationen (BCS)	○	○	○	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Krankheits-symptomatik und Gesundheitszustand	○	○	○	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ○											
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	○	○	○	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Nebenwirkungen											
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ^a	○	○	○	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ^b	○ ^c	○ ^c	○ ^c	○ ^c	○ ^c	○ ^c	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) ^d	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
<p>● A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt</p> <p>a: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten: Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</p> <p>b: 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</p> <p>c: Für SOC/PT werden Subgruppen dargestellt, falls folgende Kriterien erfüllt sind (Subgruppen für a priori definierte Ereignisse (z. B. SMQs) werden unabhängig von den beiden Kriterien berichtet): Jeweilige SOC/PT überschreitet Inzidenzgrenzen (siehe Abschnitt 4.2.5.5)</p> <p>UND</p> <p>Signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC/PT bei Betrachtung der Zielpopulation</p> <p>d: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI): Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5). Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt, auf Subgruppenanalysen wird verzichtet</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; BCS: Brusterhaltende Operation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EFS: Ereignisfreies Überleben; FISH: Fluorescence In Situ Hybridization; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; IHC: Immunhistochemie; IVRS: interaktives Voice Response System; LDH: Laktatdehydrogenase; n. d.: nicht durchgeführt; PT: Preferred Terms; Q3W: Alle 3 Wochen; SOC: Systemorganklasse; SMQs: Standardised MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Queries; ULN: Upper Limit of Normal</p>											

Für die Studie KEYNOTE 522 wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht über das Vorgehen zur Auswahl der Endpunkte und der zugehörigen Subgruppenmerkmale ist Tabelle 4-6 zu entnehmen. Die Matrix der Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-58 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 593 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-59). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ ist demnach statistisch mit etwa 30 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden 28 positive Interaktionstests. Geht man davon aus, dass alle Testungen vollständig unabhängig sind, wäre unter den genannten Umständen und selbst bei Abwesenheit tatsächlicher Effektmodifikationen alleine aufgrund des Zufalls mit einer Wahrscheinlichkeit von 64,8% mindestens eine solche Anzahl positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wird, beträgt unter den gleichen Bedingungen $< 0,1\%$.

Tabelle 4-59: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen^a	593
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests ($\alpha = 0,05$)	28
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei $\alpha = 0,05$	30
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 28 falsch positiven Interaktionstests^b	64,8%
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest^b	<0,1%
<p>a: Mortalität: 1 Endpunkt mit jeweils 6 Subgruppen = 6 Testungen Morbidity (EFS und pCR): 2 Endpunkte mit jeweils 13 Subgruppen = 26 Testungen Morbidity (BCS): 1 Endpunkte mit jeweils 6 Subgruppen = 6 Testungen Morbidity (PRO): 13 Endpunkte mit jeweils 6 Subgruppen in 2 Phasen = 156 Testungen Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 10 Endpunkte mit jeweils 6 Subgruppen in 2 Phasen = 120 Testungen Nebenwirkungen: 48 Endpunkte mit jeweils 6 Subgruppen abzüglich 9 „n. c.“ = 279 Testungen</p> <p>b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation Quelle: eigene Berechnung durch MSD BCS: Brusterhaltende Operationen; EFS: Ereignisfreies Überleben; n. c.: not calculated (nicht berechnet); pCR: pathologische Komplettremission; PRO: patientenberichtete Endpunkte</p>	

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.

Stellen Sie anschließend 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.

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-60 bis Tabelle 4-70 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-60 bis Tabelle 4-70) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie KEYNOTE 522 durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 28 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)

Positiver Interaktionstest in der neoadjuvanten Phase bei der EQ-5D VAS ($p = 0,015$), in der adjuvanten Phase bei EORTC-QLQ-C30 für die Symptomskalen Erschöpfung ($p = 0,041$) und Dyspnoe ($p = 0,027$), in der adjuvanten Phase bei EORTC-QLQ-C30 bei der Funktionsskala Körperliche Funktion ($p = 0,028$), bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) ($p = 0,049$), bei den Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bei der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ($p = 0,031$) sowie den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC und PT bei der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ($p = 0,006$)

- Subgruppe Krankheitsschwere ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1)

Positiver Interaktionstest in der adjuvanten Phase bei EORTC-QLQ-C30 bei der Funktionsskala Kognitive Funktion ($p = 0,020$) und bei den Unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bei Gewicht erniedrigt ($p = 0,029$)

- Subgruppe Region (Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)

Positiver Interaktionstest bei Gesamtüberleben ($p = 0,034$), Brusterhaltende Operationen ($p = 0,017$), in der neoadjuvanten Phase bei EORTC-QLQ-C30 für die Symptomskalen Dyspnoe ($p = 0,050$) und Schlaflosigkeit ($p = 0,019$), in der adjuvanten Phase bei EORTC-QLQ-C30 für die Symptomskala Dyspnoe ($p = 0,040$) und bei EORTC-BR-23 bei der Symptomskala Symptome im Brustbereich ($p = 0,016$) und bei den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bei Nasopharyngitis ($p = 0,048$)

- Subgruppe Nodalstatus (positiv vs. negativ)

Positiver Interaktionstest in der neoadjuvanten Phase bei EORTC-QLQ-BR23 für die Symptomskala Symptome im Armbereich ($p = 0,035$), in der adjuvanten Phase bei EORTC-QLQ-C30 bei der Symptomskala Verstopfung ($p = 0,012$), bei EORTC-QLQ-BR23 bei der Symptomskala Symptome im Brustbereich ($p = 0,004$), bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC und PT bei der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ($p = 0,035$)

- Subgruppe Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)

Positiver Interaktionstest in der adjuvanten Phase bei EORTC-QLQ-C30 bei der Symptomskala Erschöpfung ($p = 0,035$), bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ($p = 0,015$), bei den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bei Diarrhoe ($p = 0,034$) sowie bei den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bei Nasopharyngitis ($p = 0,027$)

- Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)

Positiver Interaktionstest in der neoadjuvanten Phase bei EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust ($p = 0,041$), in der adjuvanten Phase bei EORTC-QLQ-C30 bei der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen ($p = 0,010$), in der neoadjuvanten Phase bei EORTC-QLQ-BR23 bei der Funktionsskala Körperbild ($p = 0,007$) und bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bei der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ($p = 0,004$)

- Tumor PD-L1-Status (positiv vs. negativ) - keine positiven Interaktionstests.
- Menopausalstatus (Prämenopause vs. Postmenopause) - keine positiven Interaktionstests.
- Ethnie (hispanisch vs. nicht hispanisch) - keine positiven Interaktionstests.
- HER2-Status (IHC 2+ (but FISH-) vs. IHC 0-1+) - keine positiven Interaktionstests.
- LDH zu Studienbeginn ($> \text{ULN}$ vs. $\leq \text{ULN}$) - keine positiven Interaktionstests.

Mortalität***Gesamtüberleben***

Tabelle 4-60: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben

KEYNOTE 522 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Europa/ Israel/ Nordamerika/ Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)	Nodalstatus (positiv vs. negativ)	Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)	Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)
Mortalität						
Gesamtüberleben	0,708	0,152	0,034^c	0,587	0,447	0,654
a: Datenschnitt: 23. März 2021						
b: Cox-Regressions-Model mit Subgruppe und Behandlung als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)						
c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05						
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Q3W: alle 3 Wochen						

Morbidität

Pathologische Komplettremission und Ereignisfreies Überleben

Tabelle 4-61: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Pathologische Komplettremission und den Endpunkt Ereignisfreies Überleben

KEYNOTE 522 ^a		P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b						
		Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Europa/ Israel/ Nordamerika/ Australien vs. Rest der Welt)	Nodalstatus (negativ vs. positiv)	Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)	Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)	
Morbidität								
Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0)		0,891	0,070	0,403	0,139	0,987	0,371	
Ereignisfreies Überleben		0,503	0,407	0,177	0,713	0,079	0,804	
KEYNOTE 522 ^a		P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b						
		PD-L1 CPS 1 Schwellenwert (PD-L1 CPS ≥ 1 vs. PD-L1 CPS < 1)	PD-L1 CPS 10 Schwellenwert (PD-L1 CPS ≥ 10 vs. PD-L1 CPS < 10)	PD-L1 CPS 20 Schwellenwert (PD-L1 CPS ≥ 20 vs. PD-L1 CPS < 20)	Menopausalstatus (Prämenopause vs. Postmenopause)	Ethnie (Hispanisch oder Latino vs. Nicht Hispanisch oder Latino)	HER2 Status (0-1+ mittels IHC vs. 2+ mittels IHC (aber FISH-))	Lactat Dehydrogenase (LDH) zu Baseline (≤ ULN vs. > ULN)
Morbidität								
Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0)		0,842	0,368	0,942	0,069	0,912	0,098	0,741
Ereignisfreies Überleben		0,269	0,496	0,193	0,888	0,520	0,537	0,966

a: Datenschnitt: 23. März 2021

b: Für pCR Subgruppe PD-L1 CPS-1-Status basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Subgruppe, Behandlung und stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich) als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (Binomialverteilung mit Log-Link, p-Wert des Interaktionstests aus Likelihood-Ratio Test); für alle anderen Subgruppen unstratifizierte Analyse (p-Wert des Interaktionstests aus Likelihood-Ratio Test). Für EFS Subgruppe PD-L1 CPS-1-Status basierend auf einem Cox-Regressions-Modell mit Subgruppe, Behandlung und stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich) als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe; für alle anderen Subgruppen unstratifizierte Analyse (p-Wert des Interaktionstests aus Likelihood-Ratio Test)

CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FISH: Fluorescence In Situ Hybridization; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; IHC: Immunhistochemie; pCR: Pathologische Komplettremission; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q3W: alle 3 Wochen; ULN: Upper Limit of Normal

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

Brusterhaltende Operationen

Tabelle 4-62: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Brusterhaltende Operationen

KEYNOTE 522 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Europa/ Israel/ Nordamerika/ Australien vs. Rest der Welt)	Nodalstatus (negativ vs. positiv)	Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)	Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)
Morbidität						
Brusterhaltende Operation	0,074	0,275	0,017^c	0,487	0,216	0,776
a: Datenschnitt: 23. März 2021						
b: Basierend auf einem generalisierten linearen Modell (Binomialverteilung mit Log-Link, p-Wert des Interaktionstests aus Likelihood-Ratio Test) mit Subgruppe+Behandlung+Subgruppe*Behandlung als Kovariaten						
c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05						
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Q3W: alle 3 Wochen						

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Tabelle 4-63: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand in der neoadjuvanten Phase (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D)

KEYNOTE 522 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Europa/ Israel/ Nordamerika/ Australien vs. Rest der Welt)	Nodalstatus (negativ vs. positiv)	Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)	Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen						
Erschöpfung	0,633	0,760	0,583	0,835	0,525	0,369
Übelkeit und Erbrechen	0,271	0,646	0,109	0,710	0,811	0,302
Schmerzen	0,875	0,338	0,349	0,609	0,922	0,554
Dyspnoe	0,615	0,707	0,050^d	0,526	0,815	0,315
Schlaflosigkeit	0,174	0,739	0,019^d	0,713	0,729	0,596
Appetitverlust	0,994	0,640	0,516	0,241	0,930	0,041^d
Verstopfung	0,997	0,470	0,097	0,222	0,591	0,946
Diarrhö	0,759	0,513	0,920	0,787	> 0,999	0,582

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

KEYNOTE 522 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Europa/ Israel/ Nordamerika/ Australien vs. Rest der Welt)	Nodalstatus (negativ vs. positiv)	Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)	Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen						
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	0,241	0,845	0,868	0,902	0,078	0,511
Symptome im Brustbereich	0,651	0,714	0,695	0,084	0,121	0,179
Symptome im Armbereich	0,877	0,472	0,424	0,035^d	0,914	0,586
Belastung durch Haarausfall ^c	0,228	0,186	0,777	0,135	0,642	0,860
EQ-5D						
VAS	0,015^d	0,673	0,785	0,428	0,691	0,984
a: Datenschnitt: 23. März 2021 b: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten c: Bei Patienten ohne Haarausfall wurde die Frage "Nur bei Haarausfall ausfüllen: Hat Sie der Haarausfall belastet?" imputiert d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Q3W: alle 3 Wochen; VAS: Visuelle Analogskala						

Tabelle 4-64: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand in der adjuvanten Phase (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D)

KEYNOTE 522 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Europa/ Israel/ Nordamerika/ Australien vs. Rest der Welt)	Nodalstatus (negativ vs. positiv)	Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)	Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen						
Erschöpfung	0,041^d	0,755	0,911	0,528	0,035^d	0,343
Übelkeit und Erbrechen	0,126	0,833	0,911	0,568	0,101	0,010^d
Schmerzen	0,481	0,317	0,775	0,077	0,381	0,429
Dyspnoe	0,027^d	0,755	0,040^d	0,500	0,731	0,507
Schlaflosigkeit	0,793	0,581	0,229	0,761	0,098	0,230

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

KEYNOTE 522 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Europa/ Israel/ Nordamerika/ Australien vs. Rest der Welt)	Nodalstatus (negativ vs. positiv)	Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)	Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)
Appetitverlust	0,339	0,800	0,563	0,091	0,993	0,079
Verstopfung	0,681	0,425	0,173	0,012^d	> 0,999	0,757
Diarrhö	0,353	0,363	0,853	0,680	0,236	0,316
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen						
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	0,480	0,188	0,192	0,496	0,854	0,505
Symptome im Brustbereich	0,684	0,698	0,016^d	0,004^d	0,266	0,407
Symptome im Armbereich	0,319	0,512	0,474	0,792	0,056	0,801
Belastung durch Haarausfall ^c	0,729	0,289	0,732	0,479	0,076	0,132
EQ-5D						
VAS	0,623	0,110	0,147	0,280	0,449	0,909
a: Datenschnitt: 23. März 2021 b: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten c: Bei Patienten ohne Haarausfall wurde die Frage "Nur bei Haarausfall ausfüllen: Hat Sie der Haarausfall belastet?" imputiert d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Q3W: alle 3 Wochen; VAS: Visuelle Analogskala						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-65: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der neoadjuvanten Phase (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)

KEYNOTE 522 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Europa/ Israel/ Nordamerika/ Australien vs. Rest der Welt)	Nodalstatus (negativ vs. positiv)	Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)	Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus						
Globaler Gesundheitsstatus	0,788	0,642	0,894	0,505	0,581	0,449
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen						
Körperliche Funktion	0,288	0,120	0,474	0,850	0,263	0,307
Rollenfunktion	0,443	0,470	0,322	0,983	0,768	0,436
Emotionale Funktion	0,463	0,732	0,205	0,092	0,356	0,896
Kognitive Funktion	0,851	0,218	0,136	0,247	0,753	0,213
Soziale Funktion	0,928	0,737	0,541	0,377	0,633	0,539
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen						
Körperbild	0,134	0,903	0,167	0,681	0,358	0,007^d
Sexuelle Aktivität	0,340	0,963	0,569	0,163	0,689	0,578
Sexueller Genuss ^c	0,165	0,944	0,618	0,643	0,766	0,802
Zukunftsperspektive	0,794	0,441	0,307	0,927	0,571	0,464
a: Datenschnitt: 23. März 2021						
b: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten						
c: Bei Patienten, die nicht sexuell aktiv waren, wurde auf das Item "Sexueller Genuss" keine Antwort gegeben.						
d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05						
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Q3W: alle 3 Wochen; QoL: Quality of Life						

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

Tabelle 4-66: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der adjuvanten Phase (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)

KEYNOTE 522 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Europa/ Israel/ Nordamerika/ Australien vs. Rest der Welt)	Nodalstatus (negativ vs. positiv)	Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)	Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus						
Globaler Gesundheitsstatus	0,109	0,768	0,698	0,324	0,443	0,933
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen						
Körperliche Funktion	0,028^d	0,262	0,625	0,453	0,758	0,263
Rollenfunktion	0,083	0,949	0,931	0,270	0,150	0,196
Emotionale Funktion	0,776	0,358	0,927	0,344	0,436	0,742
Kognitive Funktion	0,201	0,020^d	0,533	0,550	0,209	0,592
Soziale Funktion	0,815	0,726	0,285	0,597	0,172	0,553
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen						
Körperbild	0,148	0,846	0,993	0,614	0,310	0,822
Sexuelle Aktivität	0,841	0,887	0,638	0,978	0,983	0,657
Sexueller Genuss ^c	0,444	> 0,999	0,209	0,607	0,495	0,832
Zukunftsperspektive	0,555	0,547	0,922	0,933	0,696	0,177
a: Datenschnitt: 23. März 2021						
b: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten						
c: Bei Patienten, die nicht sexuell aktiv waren, wurde auf das Item "Sexueller Genuss" keine Antwort gegeben.						
d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05						
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Q3W: alle 3 Wochen; QoL: Quality of Life						

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Tabelle 4-67: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie: KEYNOTE 522 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Rest der Welt)	Nodalstatus (negativ vs. positiv)	Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)	Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten						
Unerwünschte Ereignisse	0,346	0,641	0,578	0,505	0,838	0,099
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,051	0,708	0,381	0,723	0,015^c	0,436
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,049^c	0,711	0,378	0,313	0,450	0,122
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0,508	0,462	0,880	0,230	0,063	0,572
a: Datenschnitt: 23. März 2021 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Q3W: alle 3 Wochen						

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

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-68: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 522 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Rest der Welt)	Nodalstatus (negativ vs. positiv)	Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)	Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^c						
Endokrine Erkrankungen	0,360	0,701	0,439	0,909	0,452	0,999
Nebenniereninsuffizienz	0,998	0,998	> 0,999	0,998	0,998	0,998
Hyperthyreose	0,293	0,432	0,717	0,754	0,983	0,897
Hypophysitis	n.c.	n.c.	> 0,999	n.c.	n.c.	n.c.
Hypothyreose	0,438	0,902	0,385	0,755	0,191	0,696
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Diarrhoe	0,342	0,700	0,219	0,305	0,034^d	0,452
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	0,878	0,293	0,461	0,437	0,345	0,463
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Schuettelfrost	0,520	0,328	0,257	0,639	0,776	0,926
Fieber	0,251	0,557	0,729	0,772	0,688	0,511
Erkrankungen des Immunsystems	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Ueberempfindlichkeit	0,918	0,095	0,461	0,636	0,761	0,635
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Nasopharyngitis	0,061	0,701	0,048^d	0,138	0,027^d	0,642
Rhinitis	0,059	0,857	0,184	0,426	0,904	0,392
Untersuchungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Kreatinin im Blut erhoect	0,304	0,296	0,814	0,095	0,743	0,175
Neutrophilenzahl erniedrigt	0,734	0,113	0,846	0,776	0,615	0,713
Gewicht erniedrigt	0,308	0,029^d	0,849	0,817	0,317	0,597
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Appetit vermindert	0,685	0,375	0,926	0,070	0,294	0,797
Dehydratation	0,075	0,449	0,265	0,471	0,596	0,594
Hypokaliaemie	0,224	0,073	0,188	0,363	0,082	0,738

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

Studie: KEYNOTE 522 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Rest der Welt)	Nodalstatus (negativ vs. positiv)	Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)	Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Muskelschwäche	0,584	0,471	0,653	0,171	0,097	0,304
Nackenschmerzen	0,227	0,769	0,271	0,657	0,071	0,159
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Nasenverstopfung	0,997	0,397	0,531	0,675	0,667	0,977
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,265	0,780	0,992	0,088	0,360	0,777
Dermatitis akneiform	0,228	0,137	0,495	0,428	0,322	0,373
Dermatitis allergisch	0,997	0,997	> 0,999	n.c.	0,997	0,996
Nageltoxizität	0,449	0,187	> 0,999	0,548	0,888	0,191
Juckreiz	0,577	0,087	0,371	0,607	0,521	0,462
Ausschlag	0,208	0,510	0,109	0,483	0,773	0,934
Gefäßerkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Hypotonie	0,915	0,672	0,609	0,628	0,774	0,499

a: Datenschnitt: 23. März 2021

b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

c: Eine Systemorganklasse 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 und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)

d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation; PT: Preferred Terms; Q3W: alle 3 Wochen; SOC: Systemorganklasse

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-69: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 522 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Rest der Welt)	Nodalstatus (negativ vs. positiv)	Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)	Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^c						
Endokrine Erkrankungen	0,997	0,997	> 0,999	0,997	0,997	0,997
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,715	0,379	0,704	0,890	0,062	0,717
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,031^d	0,119	0,553	0,219	0,246	0,157
Fieber	0,411	0,466	0,645	0,121	0,176	0,666
Leber- und Gallenerkrankungen	0,496	0,476	0,799	n.c.	0,626	0,472
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,078	0,845	0,633	0,428	0,842	0,004^d
a: Datenschnitt: 23. März 2021 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: Eine Systemorganklasse 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 und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; PT: Preferred Terms; Q3W: alle 3 Wochen; SOC: Systemorganklasse						

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

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

Tabelle 4-70: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 522 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Rest der Welt)	Nodalstatus (negativ vs. positiv)	Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4)	Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)^c						
Endokrine Erkrankungen	0,997	0,997	> 0,999	0,997	0,997	0,997
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,982	0,098	0,601	0,428	0,232	0,252
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,006^d	0,856	0,697	0,875	0,147	0,312
Erschöpfung	0,126	0,294	0,093	0,315	0,726	0,868
Leber- und Gallenerkrankungen	0,362	0,475	0,600	0,097	0,313	0,536
Untersuchungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Alaninaminotransferase erhöht	0,780	0,549	0,816	0,250	0,566	0,544
Aspartataminotransferase erhöht	0,438	0,421	0,067	0,085	0,362	0,441
Neutrophilenzahl erniedrigt	0,745	0,168	0,429	0,726	0,591	0,864
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,297	0,437	0,681	0,035^d	0,141	0,862
Ausschlag makulo-papuloes	0,997	0,996	> 0,999	n.c.	0,997	n.c.
<p>a: Datenschnitt: 23. März 2021</p> <p>b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>c: 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 und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)</p> <p>d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation; PT: Preferred Terms; Q3W: alle 3 Wochen; SOC: Systemorganklasse</p>						

4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$)

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die folgenden Abschnitte enthalten die ausführliche Ergebnisdarstellung von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Entsprechend dem in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen strukturierten, mehrstufigen Vorgehen wird im nächsten Schritt anhand der Lage des Effektschätzers und des KI geprüft, ob eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens und damit eine bewertungsrelevante Effektmodifikation grundsätzlich vorliegen könnte. Ist dies der Fall, wird abschließend anhand der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Detailkriterien untersucht, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder etwa um ein falsch positives Ergebnis infolge des multiplen Testens handelt.

Die Kaplan-Meier-Kurven von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt, werden in Anhang 4-G dargestellt.

Mortalität**Gesamtüberleben**Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^h
	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^f	p-Wert ^{f,g}	
Region									
Asien	136	6 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	80	14 (17,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,24 [0,09; 0,62]	0,003	0,034
Europa/Israel/Nordamerika/Australien	607	65 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	285	35 (12,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,59; 1,34]	0,562	
Rest der Welt	41	9 (22,0)	Nicht erreicht [-; -]	25	6 (24,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,30; 2,34]	0,729	
a: Datenschnitt: 23. März 2021 b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen d: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) h: Cox-Regressions-Modell mit Subgruppe und Behandlung als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) KI: Konfidenzintervall									

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Region (Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,034$ ergibt sich in der Subgruppe Asien (HR [95 %-KI]: 0,24 [0,09; 0,62]; $p < 0,003$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. In den anderen beiden Subgruppenkategorien liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor (siehe Tabelle 4-71)

Die Effektschätzer der drei Subgruppenkategorien weisen alle dieselbe Effektrichtung auf. Der Effekt in der Gesamtpopulation weist keine statistische Signifikanz auf. Aufgrund der geringen Ereigniszahl in der Subgruppenkategorie Asien wird hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt

nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Morbidität

Pathologische Komplettremission und Ereignisfreies Überleben

Für die Endpunkte Pathologische Komplettremission und Ereignisfreies Überleben gibt es keine positiven Interaktionstests ($p < 0,05$).

Brusterhaltende Operationen

Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Brusterhaltende Operationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b		Placebo + Chemotherapie ^c		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^c		p-Wert für Interaktion ^{s-g} Test
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^e		
Brusterhaltende Operation	N ^d	n (%)	N ^d	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^f	
Region							
Asien	136	91 (66,9)	80	43 (53,8)	1,24 [0,98; 1,57]	0,068	0,017
Europa/Israel/ Nordamerika/ Australien	607	245 (40,4)	285	129 (45,3)	0,89 [0,76; 1,05]	0,161	
Rest der Welt	41	18 (43,9)	25	6 (24,0)	1,83 [0,84; 3,99]	0,128	
a: Datenschnitt: 23. März 2021 b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen d: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population e: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) g: Basierend auf einem generalisierten linearen Modell (Binomialverteilung mit Log-Link, p-Wert des Interaktionstests aus Likelihood-Ratio Test) mit Subgruppe+Behandlung+Subgruppe*Behandlung als Kovariaten KI: Konfidenzintervall							

Für den Endpunkt Brusterhaltende Operationen lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Region beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,017$ ergibt sich in keiner der drei Subgruppenkategorien ein statistisch signifikanter Unterschied. Dies entspricht dem Effekt der Gesamtpopulation. Es wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen (siehe Tabelle 4-72).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

EORTC QLQ-C30 in der neoadjuvanten Phase

Für die Symptomskalen Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Verstopfung und Diarrhö in der neoadjuvanten Phase gibt es keine positiven Interaktionstests.

Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Dyspnoe in der neoadjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Baseline in der neoadjuvanten Phase		Neoadjuvante Woche 21		Änderung von Baseline in der neoadjuvanten Phase zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^c			p-Wert für Interaktions test ^h
							Mittelwertdifferenz zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase	
	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^e	Mittelwert [95 %-KI] ^f	[95 %-KI] ^f	p-Wert	[95 %-KI] ^g	
Region										
Asien										
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	132	6,31 (13,11)	127	21,00 (23,31)	135	14,63 [10,49; 18,78]	0,54	0,872	-	0,050 ⁱ
Placebo + Chemotherapie ^c	79	6,75 (16,35)	73	21,00 (23,25)	79	14,10 [8,74; 19,46]	[-6,03; 7,10]			
Europa/Israel/ Nordamerika/ Australien										
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	533	5,75 (15,17)	451	20,77 (26,48)	588	15,49 [13,19; 17,79]	0,66	0,741	-	
Placebo + Chemotherapie ^c	262	5,85 (16,24)	215	20,78 (24,80)	279	14,83 [11,55; 18,12]	[-3,28; 4,61]			
Rest der Welt										
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	36	5,56 (14,91)	37	7,21 (13,91)	39	2,74 [-4,26; 9,74]	-15,27	0,009	-0,74	
Placebo + Chemotherapie ^c	25	5,33 (12,47)	21	23,81 (30,08)	25	18,01 [8,98; 27,05]	[-26,54; -4,01]		[-1,29; -0,19]	
a: Datenschnitt: 23. März 2021 b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen d: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten zum entsprechenden Zeitpunkt in der neoadjuvanten Phase e: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten für die Analyse in der neoadjuvanten Phase f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit dem jeweiligen PRO-Score als Zielgröße und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als Kovariaten g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt h: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der										

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

Studie: KEYNOTE 522 ^a EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Baseline in der neoadjuvanten Phase		Neoadjuvante Woche 21		Änderung von Baseline in der neoadjuvanten Phase zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^c		p-Wert für Interaktions test ^h
	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^e	Mittelwert [95 %-KI] ^f	Mittelwertdifferenz zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase [95 %-KI] ^f	p-Wert	
Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten									
i: Ungerundeter p-Wert < 0,05									
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; SD: Standardabweichung									

Für den Endpunkt Dyspnoe lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Region (Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) beobachten.

In keiner der Subgruppen liegt ein klinisch relevanter Behandlungseffekt vor. Es wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen (siehe Tabelle 4-73).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schlaflosigkeit in der neoadjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Baseline in der neoadjuvanten Phase		Neoadjuvante Woche 21		Änderung von Baseline in der neoadjuvanten Phase zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^c			p-Wert für Interaktionstest ^h	
							Mittelwertdifferenz zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase		
							N ^d	Mittelwert (SD)	N ^d		Mittelwert (SD)
Region											
Asien											
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	132	22,47 (23,84)	127	30,97 (25,61)	135	9,16 [5,00; 13,32]	11,06	< 0,001	0,51	0,019	
Placebo + Chemotherapie ^c	79	20,25 (26,38)	73	18,72 (23,56)	79	-1,90 [-7,18; 3,37]	[4,77; 17,36]		[0,22; 0,80]		
Europa/Israel/ Nordamerika/ Australien											
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	533	24,58 (27,69)	451	29,34 (28,61)	588	4,21 [1,54; 6,88]	0,20	0,926	-		
Placebo + Chemotherapie ^c	262	27,74 (27,73)	215	30,39 (27,47)	279	4,01 [0,35; 7,66]	[-4,01; 4,41]				
Rest der Welt											
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	36	25,93 (27,73)	37	22,52 (19,33)	39	1,77 [-8,02; 11,57]	-2,23	0,748	-		
Placebo + Chemotherapie ^c	25	14,67 (19,44)	21	22,22 (32,20)	25	4,01 [-7,98; 16,00]	[-16,10; 11,63]				
a: Datenschnitt: 23. März 2021 b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen d: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten zum entsprechenden Zeitpunkt in der neoadjuvanten Phase e: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten für die Analyse in der neoadjuvanten Phase f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit dem jeweiligen PRO-Score als Zielgröße und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als Kovariaten g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt h: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; SD: Standardabweichung											

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

Für den Endpunkt Schlaflosigkeit lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Region (Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,019$ ergibt sich in der Subgruppe Asien ein klinisch relevanter Unterschied (Standardisierte Mittelwertdifferenz [95 %-KI]: 0,51 [0,22; 0,80]; $p < 0,001$) zu Ungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. In den anderen beiden Subgruppenkategorien liegen keine klinisch relevanten Unterschiede vor (siehe Tabelle 4-74).

Der einzig klinisch relevante Effekt besteht in der Subgruppenkategorie Asien, daher wird hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Appetitverlust in der neoadjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Baseline in der neoadjuvanten Phase		Neoadjuvante Woche 21		Änderung von Baseline in der neoadjuvanten Phase zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^c			p-Wert für Interaktions test ^b
							Mittelwertdifferenz zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase	
	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^e	Mittelwert [95 %-KI] ^f	[95 %-KI] ^f	p-Wert	[95 %-KI] ^g	
Wahl von Carboplatin										
Q3W										
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	293	7,62 (16,97)	259	25,10 (29,65)	325	17,99 [14,35; 21,63]	9,35	0,001	0,34	0,041
Placebo + Chemotherapie ^c einmal wöchentlich	158	8,02 (17,42)	138	15,94 (23,56)	163	8,64 [3,82; 13,46]	[3,62; 15,08]		[0,13; 0,54]	
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	408	8,74 (17,40)	356	23,22 (25,34)	437	14,52 [11,78; 17,27]	2,57	0,260	-	
Placebo + Chemotherapie ^c	206	9,39 (18,87)	171	21,25 (24,46)	218	11,96 [8,14; 15,77]	[-1,90; 7,04]			

a: Datenschnitt: 23. März 2021

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

Studie: KEYNOTE 522 ^a EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Baseline in der neoadjuvanten Phase		Neoadjuvante Woche 21		Änderung von Baseline in der neoadjuvanten Phase zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^c		p-Wert für Interaktions test ^h
	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^e	Mittelwert [95 %-KI] ^f	Mittelwertdifferenz zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase [95 %-KI] ^f	p-Wert	
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen d: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten zum entsprechenden Zeitpunkt in der neoadjuvanten Phase e: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten für die Analyse in der neoadjuvanten Phase f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit dem jeweiligen PRO-Score als Zielgröße und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als Kovariaten g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt h: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; Q3W: alle 3 Wochen; SD: Standardabweichung									

Für den Endpunkt Appetitverlust lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Wahl von Carboplatin (Q3Q vs. einmal wöchentlich) beobachten.

In keiner der Subgruppen liegt ein klinisch relevanter Behandlungseffekt vor. Es wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen (siehe Tabelle 4-75).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

EORTC QLQ-BR23 in der neoadjuvanten Phase

Für die Symptomskalen Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich und Belastung durch Haarausfall in der neoadjuvanten Phase gibt es keine positiven Interaktionstests.

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

Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Symptome im Armbereich in der neoadjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a EORTC QLQ-BR23 Symptome im Armbereich	Baseline in der neoadjuvanten Phase		Neoadjuvante Woche 21		Änderung von Baseline in der neoadjuvanten Phase zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^c			p-Wert für Interaktionstest ^h
	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^e	Mittelwert [95 %-KI] ^f	Mittelwertdifferenz zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase [95 %-KI] ^g	
							[95 %-KI] ^f	p-Wert		
Nodalstatus										
Negativ										
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	333	7,97 (12,73)	293	11,26 (17,13)	366	3,25 [1,21; 5,29]	1,35	0,397	-	0,035
Placebo + Chemotherapie ^c	178	8,30 (13,71)	151	10,30 (14,97)	191	1,90 [-0,81; 4,60]	[-1,79; 4,50]			
Positiv										
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	362	12,86 (18,88)	318	9,92 (15,84)	393	-2,60 [-4,62; -0,59]	-3,64	0,017	-0,23	[-0,42; -0,04]
Placebo + Chemotherapie ^c	183	11,72 (16,17)	156	12,82 (18,17)	191	1,03 [-1,63; 3,70]	[-6,63; -0,64]			
a: Datenschnitt: 23. März 2021 b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen d: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten zum entsprechenden Zeitpunkt in der neoadjuvanten Phase e: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten für die Analyse in der neoadjuvanten Phase f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit dem jeweiligen PRO-Score als Zielgröße und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als Kovariaten g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt h: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; SD: Standardabweichung										

Für den Endpunkt Symptome im Armbereich lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Nodalstatus (Negativ vs. Positiv) beobachten.

In keiner der Subgruppen liegt ein klinisch relevanter Behandlungseffekt vor. Es wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen (siehe Tabelle 4-76).

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

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

EQ-5D-VAS – in der neoadjuvanten Phase

Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für die VAS des EQ-5D in der neoadjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a EQ-5D VAS	Baseline in der neoadjuvanten Phase		Neoadjuvante Woche 21		Änderung von Baseline in der neoadjuvanten Phase zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^c			p-Wert für Interaktionstest ^h
	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^e	Mittelwert [95 %-KI] ^f	Mittelwertdifferenz zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase [95 %-KI] ^f	p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase [95 %-KI] ^g	
Alter (Jahre)										
< 65										
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	633	81,30 (18,14)	565	73,37 (18,00)	681	-8,67 [-10,26; -7,07]	-0,77	0,528	-	0,015
Placebo + Chemotherapie ^c	326	83,00 (16,87)	275	74,79 (16,32)	337	-7,90 [-10,01; -5,78]	[-3,16; 1,62]			
≥ 65										
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	74	79,38 (17,47)	51	65,98 (18,45)	81	-12,84 [-17,35; -8,32]	-9,80	0,004	-0,64	
Placebo + Chemotherapie ^c	43	79,58 (17,71)	36	76,53 (16,90)	47	-3,04 [-8,38; 2,30]	[-16,36; -3,24]		[-1,06; -0,21]	

a: Datenschnitt: 23. März 2021
 b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen
 c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen
 d: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten zum entsprechenden Zeitpunkt in der neoadjuvanten Phase
 e: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten für die Analyse in der neoadjuvanten Phase
 f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit dem jeweiligen PRO-Score als Zielgröße und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als Kovariaten
 g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt
 h: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten
 EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala

Für die VAS EQ-5D lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) beobachten.

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

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,015$ ergibt sich in der Subgruppe ≥ 65 ein klinisch relevanter Unterschied (Standardisierte Mittelwertdifferenz [95 %-KI]: -0,64 [-1,06; -0,21]; $p = 0,004$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. In der anderen Subgruppenkategorie liegt kein klinisch relevanter Unterschied vor (siehe Tabelle 4-77).

Beide Subgruppenkategorien weisen die gleiche Effektrichtung wie die Gesamtpopulation auf. Eine Effektmodifikation nach Alter zeigt sich in der neoadjuvanten Phase nur in diesem Endpunkt bei den patientenberichteten Endpunkten, daher wird hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

EORTC QLQ-C30 in der adjuvanten Phase

Für die Symptomskalen Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö in der adjuvanten Phase gibt es keine positiven Interaktionstests.

Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Erschöpfung in der adjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Baseline in der adjuvanten Phase		Adjuvante Woche 24		Änderung von Baseline in der adjuvanten Phase zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		Pembrolizumab ^b vs. Placebo ^c			p-Wert für Interaktions-test ^h
	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^e	Mittelwert [95 %-KI] ^f	Mittelwertdifferenz zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 24 in der adjuvanten Phase [95 %-KI] ^g	
							[95 %-KI] ^f	p-Wert		
Alter (Jahre)										
< 65										
Pembrolizumab ^b	448	27,06 (19,90)	403	26,00 (22,39)	492	-1,29 [-3,13; 0,54]	1,19	0,425	-	0,041
Placebo ^c	250	28,98 (21,97)	219	26,28 (21,77)	271	-2,49 [-4,93; -0,05]	[-1,75; 4,14]			
≥ 65										
Pembrolizumab ^b	41	33,60 (22,57)	41	25,47 (17,96)	47	-7,10 [-12,86; -1,34]	-7,24	0,075	-	
Placebo ^c	33	28,96 (26,20)	30	30,00 (26,77)	37	0,14 [-6,29; 6,57]	[-15,23; 0,76]			

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

Studie: KEYNOTE 522 ^a EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Baseline in der adjuvanten Phase		Adjuvante Woche 24		Änderung von Baseline in der adjuvanten Phase zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		Pembrolizumab ^b vs. Placebo ^c			p-Wert für Interaktions test ^h	
							Mittelwertdifferenz zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		
	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^e	Mittelwert [95 %-KI] ^f	[95 %-KI] ^f	p-Wert	[95 %-KI] ^g		
Tumorgroße											
T1/T2											
Pembrolizumab ^b	358	27,44 (19,95)	333	25,03 (21,29)	393	-2,66 [-4,69; -0,64]	-1,63	0,308	-	0,035	
Placebo ^c	215	28,84 (22,61)	190	27,95 (22,48)	237	-1,03 [-3,63; 1,57]	[-4,77; 1,51]				
T3/T4											
Pembrolizumab ^b	131	28,07 (20,92)	111	28,73 (23,90)	146	0,65 [-2,85; 4,15]	6,07	0,039	0,33		
Placebo ^c	68	29,41 (22,12)	59	22,79 (21,88)	71	-5,42 [-10,16; -0,68]	[0,31; 11,83]		[0,02; 0,65]		
a: Datenschnitt: 23. März 2021 b: In der neoadjuvanten Phase erhielten die Patienten: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen c: In der neoadjuvanten Phase erhielten die Patienten: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen d: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten zum entsprechenden Zeitpunkt in der adjuvanten Phase e: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten für die Analyse in der adjuvanten Phase f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit dem jeweiligen PRO-Score als Zielgröße und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als Kovariaten g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt h: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; SD: Standardabweichung											

Für den Endpunkt Erschöpfung lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) und Tumorgroße (T1/T2 vs. T3/T4) beobachten.

Für beide Subgruppen liegt kein klinisch relevanter Behandlungseffekt vor. Es wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen (siehe Tabelle 4-78).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen in der adjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Baseline in der adjuvanten Phase		Adjuvante Woche 24		Änderung von Baseline in der adjuvanten Phase zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		Pembrolizumab ^b vs. Placebo ^c			p-Wert für Interaktions test ^h
							Mittelwertdifferenz zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 24 in der adjuvanten Phase	
	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^e	Mittelwert [95 %-KI] ^f	[95 %-KI] ^f	p-Wert	[95 %-KI] ^g	
Wahl von Carboplatin										
Q3W										
Pembrolizumab ^b	215	3,41 (8,75)	198	4,46 (10,27)	240	0,99 [-0,44; 2,42]	2,66	0,015	0,30	0,010
Placebo ^c	118	3,67 (10,02)	101	1,98 (7,18)	127	-1,67 [-3,54; 0,20]	[0,52; 4,80]		[0,06; 0,54]	
einmal wöchentlich										
Pembrolizumab ^b	274	4,26 (10,87)	246	3,86 (10,95)	299	-0,01 [-1,40; 1,39]	-0,33	0,750	-	
Placebo ^c	164	3,15 (9,69)	147	3,63 (9,66)	180	0,33 [-1,41; 2,07]	[-2,39; 1,72]			
a: Datenschnitt: 23. März 2021 b: In der neoadjuvanten Phase erhielten die Patienten: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen c: In der neoadjuvanten Phase erhielten die Patienten: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen d: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten zum entsprechenden Zeitpunkt in der adjuvanten Phase e: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten für die Analyse in der adjuvanten Phase f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit dem jeweiligen PRO-Score als Zielgröße und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als Kovariaten g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt h: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; Q3W: alle 3 Wochen; SD: Standardabweichung										

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich) beobachten.

In keiner der Subgruppen liegt ein klinisch relevanter Behandlungseffekt vor. Es wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen (siehe Tabelle 4-79).

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

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Dyspnoe in der adjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Baseline in der adjuvanten Phase		Adjuvante Woche 24		Änderung von Baseline in der adjuvanten Phase zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		Pembrolizumab ^b vs. Placebo ^c			p-Wert für Interaktionstest ^h
	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^e	Mittelwert [95 %-KI] ^f	Mittelwertdifferenz zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 24 in der adjuvanten Phase [95 %-KI] ^g	
							[95 %-KI] ^f	p-Wert		
Alter (Jahre)										
< 65										
Pembrolizumab ^b	448	10,86 (18,28)	403	11,58 (19,34)	492	0,63 [-1,15; 2,42]	0,87 [-1,90; 3,63]	0,538	-	0,027
Placebo ^c	250	12,40 (20,52)	219	12,02 (20,51)	271	-0,23 [-2,57; 2,10]				
≥ 65										
Pembrolizumab ^b	41	17,89 (22,48)	41	11,38 (19,16)	47	-7,32 [-14,09; -0,56]	-6,77 [-15,59; 2,06]	0,131	-	
Placebo ^c	33	18,18 (23,70)	30	17,78 (22,71)	37	-0,56 [-8,01; 6,89]				
Region										
Asien										
Pembrolizumab ^b	107	13,71 (17,71)	95	9,82 (15,28)	109	-3,41 [-7,02; 0,20]	-3,38 [-8,64; 1,88]	0,207	-	0,040
Placebo ^c	67	12,44 (17,25)	56	13,10 (19,78)	67	-0,03 [-4,50; 4,44]				
Europa/Israel/ Nordamerika/ Australien										
Pembrolizumab ^b	352	11,17 (19,36)	321	12,56 (20,70)	398	1,16 [-0,94; 3,26]	1,94 [-1,26; 5,15]	0,235	-	
Placebo ^c	198	13,30 (21,44)	178	12,17 (20,24)	221	-0,78 [-3,50; 1,93]				
Rest der Welt										
Pembrolizumab ^b	30	6,67 (13,56)	28	5,95 (13,00)	32	-2,34 [-8,40; 3,73]	-9,42 [-19,04; 0,19]	0,054	-	
Placebo ^c	18	12,96 (28,33)	15	17,78 (30,52)	20	7,09 [-0,89; 15,07]				
a: Datenschnitt: 23. März 2021										
b: In der neoadjuvanten Phase erhielten die Patienten: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen										
c: In der neoadjuvanten Phase erhielten die Patienten: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen										
d: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten zum entsprechenden Zeitpunkt in der adjuvanten Phase										
e: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten für die Analyse in der adjuvanten Phase										
f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit dem jeweiligen PRO-Score als Zielgröße und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als Kovariaten										

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

Studie: KEYNOTE 522 ^a EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Baseline in der adjuvanten Phase		Adjuvante Woche 24		Änderung von Baseline in der adjuvanten Phase zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		Pembrolizumab ^b vs. Placebo ^c		p-Wert für Interaktions test ^h
	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^e	Mittelwert [95 %-KI] ^f	Mittelwertdifferenz zu Woche 24 in der adjuvanten Phase [95 %-KI] ^f	p-Wert	
g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt h: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; SD: Standardabweichung									

Für den Endpunkt Dyspnoe lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) und Region (Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) beobachten.

In keiner der Subgruppen liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. Es wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen (siehe Tabelle 4-80).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Verstopfung in der adjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Baseline in der adjuvanten Phase		Adjuvante Woche 24		Änderung von Baseline in der adjuvanten Phase zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		Pembrolizumab ^b vs. Placebo ^c			p-Wert für Interaktions test ^h
	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^e	Mittelwert [95 %-KI] ^f	Mittelwertdifferenz zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 24 in der adjuvanten Phase [95 %-KI] ^g	
							[95 %-KI] ^f	p-Wert		
Nodalstatus										
Negativ										
Pembrolizumab ^b	238	13,17 (23,21)	219	15,83 (23,31)	263	3,22 [0,36; 6,07]	5,16	0,017	0,26	0,012
Placebo ^c	150	12,89 (21,77)	133	11,28 (21,28)	162	-1,95 [-5,48; 1,59]	[0,95; 9,37]		[0,05; 0,48]	
Positiv										
Pembrolizumab ^b	251	9,96 (18,93)	225	9,63 (19,70)	276	-0,60 [-3,29; 2,09]	-1,64	0,438	-	
Placebo ^c	133	10,78 (20,74)	116	11,49 (21,13)	146	1,03 [-2,52; 4,59]	[-5,78; 2,51]			
a: Datenschnitt: 23. März 2021 b: In der neoadjuvanten Phase erhielten die Patienten: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen c: In der neoadjuvanten Phase erhielten die Patienten: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen d: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten zum entsprechenden Zeitpunkt in der adjuvanten Phase e: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten für die Analyse in der adjuvanten Phase f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit dem jeweiligen PRO-Score als Zielgröße und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als Kovariaten g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt h: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; SD: Standardabweichung										

Für den Endpunkt Verstopfung lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Nodalstatus (Positiv vs. Negativ) beobachten.

In keiner der Subgruppen liegt ein klinisch relevanter Behandlungseffekt vor. Es wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgingen (siehe Tabelle 4-81).

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

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

EORTC QLQ-BR23 in der adjuvanten Phase

Für die Symptomskalen Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall in der adjuvanten Phase gibt es keine positiven Interaktionstests.

Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Symptome im Brustbereich in der adjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a EORTC QLQ-BR23 Symptome im Brustbereich	Baseline in der adjuvanten Phase		Adjuvante Woche 24		Änderung von Baseline in der adjuvanten Phase zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		Pembrolizumab ^b vs. Placebo ^c			p-Wert für Interaktions test ^h
	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^e	Mittelwert [95 %-KI] ^f	Mittelwertdifferenz zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 24 in der adjuvanten Phase [95 %-KI] ^g	
							[95 %-KI] ^f	p-Wert		
Region										
Asien										
Pembrolizumab ^b	106	20,05 (14,99)	95	14,74 (13,00)	109	-5,40 [-7,98; -2,82]	0,95 [-2,81; 4,72]	0,617	-	0,016
Placebo ^c	67	23,01 (18,53)	56	15,77 (15,54)	67	-6,36 [-9,54; -3,17]				
Europa/Israel/ Nordamerika/ Australien										
Pembrolizumab ^b	351	22,32 (19,11)	319	17,37 (18,10)	397	-5,54 [-7,49; -3,59]	0,97 [-1,92; 3,87]	0,509	-	
Placebo ^c	197	23,90 (21,12)	176	16,90 (18,61)	219	-6,51 [-9,01; -4,02]				
Rest der Welt										
Pembrolizumab ^b	30	28,89 (24,15)	28	17,86 (18,94)	32	-9,09 [-16,94; -1,24]	-9,41 [-21,36; 2,54]	0,119	-	
Placebo ^c	18	13,43 (13,75)	15	17,78 (22,24)	20	0,32 [-9,91; 10,55]				
Nodalstatus										
Negativ										
Pembrolizumab ^b	237	22,40 (18,61)	218	18,50 (18,33)	263	-3,78 [-6,15; -1,42]	2,85 [-0,61; 6,31]	0,106	-	0,004
Placebo ^c	150	22,33 (20,14)	132	15,53 (17,86)	161	-6,63 [-9,56; -3,71]				
Positiv										
Pembrolizumab ^b	250	22,07 (18,84)	224	15,22 (15,88)	275	-7,58 [-9,70; -5,47]	-2,35 [-5,49; 0,79]	0,142	-	
Placebo ^c	132	23,80 (20,39)	115	18,04 (18,43)	145	-5,24 [-7,99; -2,48]				

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

Studie: KEYNOTE 522 ^a EORTC QLQ-BR23 Symptome im Brustbereich	Baseline in der adjuvanten Phase		Adjuvante Woche 24		Änderung von Baseline in der adjuvanten Phase zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		Pembrolizumab ^b vs. Placebo ^c			p-Wert für Interaktions test ^h
	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^e	Mittelwert [95 %-KI] ^f	Mittelwertdifferenz zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 24 in der adjuvanten Phase [95 %-KI] ^g	
							[95 %-KI] ^f	p-Wert		
a: Datenschnitt: 23. März 2021 b: In der neoadjuvanten Phase erhielten die Patienten: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen c: In der neoadjuvanten Phase erhielten die Patienten: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen d: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten zum entsprechenden Zeitpunkt in der adjuvanten Phase e: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten für die Analyse in der adjuvanten Phase f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit dem jeweiligen PRO-Score als Zielgröße und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als Kovariaten g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt h: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; SD: Standardabweichung										

Für den Endpunkt Symptome im Brustbereich lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Region (Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) und Nodalstatus (Positiv vs. Negativ) beobachten.

In keiner der Subgruppen liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. Es wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen (siehe Tabelle 4-82).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

EQ-5D in der adjuvanten Phase

Für die VAS in der adjuvanten Phase gibt es keine positiven Interaktionstests.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 in der neoadjuvanten Phase

Für den Globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen in der neoadjuvanten Phase gibt es keine positiven Interaktionstests.

EORTC QLQ-BR23 in der neoadjuvanten Phase

Für die Funktionsskalen Sexuelle Aktivität, Sexueller Genuss und Zukunftsperspektive in der neoadjuvanten Phase gibt es keine positiven Interaktionstests.

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Körperbild in der neoadjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a EORTC QLQ-BR23 Körperbild	Baseline in der neoadjuvanten Phase		Neoadjuvante Woche 21		Änderung von Baseline in der neoadjuvanten Phase zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^c			p-Wert für Interaktionstest ^h
							Mittelwertdifferenz zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase	
	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^e	Mittelwert [95 %-KI] ^f	[95 %-KI] ^f	p-Wert	[95 %-KI] ^g	
Wahl von Carboplatin										
Q3W										
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	292	90,61 (16,44)	258	69,99 (27,79)	324	-19,72 [-22,94; -16,49]	5,49	0,048	0,21	0,007
Placebo + Chemotherapie ^c	155	92,26 (13,13)	138	67,81 (30,89)	163	-25,21 [-29,61; -20,81]	[0,06; 10,93]		[0,00; 0,41]	
einmal wöchentlich										
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	403	91,00 (15,90)	353	67,42 (26,82)	435	-23,55 [-26,19; -20,91]	-3,21	0,163	-	
Placebo + Chemotherapie ^c	204	89,83 (18,26)	169	69,67 (26,64)	217	-20,34 [-24,10; -16,59]	[-7,71; 1,30]			
a: Datenschnitt: 23. März 2021 b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen d: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten zum entsprechenden Zeitpunkt in der neoadjuvanten Phase e: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten für die Analyse in der neoadjuvanten Phase f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit dem jeweiligen PRO-Score als Zielgröße und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als Kovariaten g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt h: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der										

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

Studie: KEYNOTE 522 ^a EORTC QLQ-BR23 Körperbild	Baseline in der neoadjuvanten Phase		Neoadjuvante Woche 21		Änderung von Baseline in der neoadjuvanten Phase zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^c		p-Wert für Interaktions test ^h
	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^e	Mittelwert [95 %-KI] ^f	Mittelwertdifferenz zu Woche 21 in der neoadjuvanten Phase [95 %-KI] ^f	p-Wert	
Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten									
EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; Q3W: alle 3 Wochen; SD: Standardabweichung									

Für den Endpunkt Körperbild lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich) beobachten.

In keiner der Subgruppen liegt ein klinisch relevanter Behandlungseffekt vor. Es wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen (siehe Tabelle 4-83).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

EORTC QLQ-C30 in der adjuvanten Phase

Für den Globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen Rollenfunktion, Emotionale Funktion und Soziale Funktion in der adjuvanten Phase gibt es keine positiven Interaktionstests.

Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Körperliche Funktion in der adjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Baseline in der adjuvanten Phase		Adjuvante Woche 24		Änderung von Baseline in der adjuvanten Phase zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		Pembrolizumab ^b vs. Placebo ^c			p-Wert für Interaktionstest ^h
	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^e	Mittelwert [95 %-KI] ^f	Mittelwertdifferenz zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 24 in der adjuvanten Phase [95 %-KI] ^g	
							[95 %-KI] ^f	p-Wert		
Alter (Jahre)										
< 65										
Pembrolizumab ^b	448	84,12 (14,48)	403	85,33 (15,13)	492	1,31 [0,16; 2,45]	-2,30	0,013	-0,21	0,028
Placebo ^c	250	81,81 (16,14)	219	86,03 (14,41)	271	3,61 [2,09; 5,12]	[-4,12; -0,48]		[-0,37; -0,04]	
≥ 65										
Pembrolizumab ^b	41	74,31 (20,74)	41	79,84 (19,80)	47	4,30 [-0,80; 9,40]	2,84	0,432	-	
Placebo ^c	33	80,20 (20,03)	30	80,67 (18,56)	37	1,46 [-4,25; 7,17]	[-4,33; 10,01]			
a: Datenschnitt: 23. März 2021 b: In der neoadjuvanten Phase erhielten die Patienten: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen c: In der neoadjuvanten Phase erhielten die Patienten: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen d: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten zum entsprechenden Zeitpunkt in der adjuvanten Phase e: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten für die Analyse in der adjuvanten Phase f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit dem jeweiligen PRO-Score als Zielgröße und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als Kovariaten g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt h: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; SD: Standardabweichung										

Für den Endpunkt Körperliche Funktion lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) beobachten.

In keiner der Subgruppen liegt ein klinisch relevanter Behandlungseffekt vor. Es wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen (siehe Tabelle 4-84).

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

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Kognitive Funktion in der adjuvanten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Baseline in der adjuvanten Phase		Adjuvante Woche 24		Änderung von Baseline in der adjuvanten Phase zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		Pembrolizumab ^b vs. Placebo ^c			p-Wert für Interaktionstest ^h
	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^d	Mittelwert (SD)	N ^e	Mittelwert [95 %-KI] ^f	Mittelwertdifferenz zu Woche 24 in der adjuvanten Phase		Standardisierte Mittelwertdifferenz zu Woche 24 in der adjuvanten Phase [95 %-KI] ^g	
							[95 %-KI] ^f	p-Wert		
ECOG-Leistungsstatus										
0										
Pembrolizumab ^b	418	82,02 (19,76)	385	80,87 (20,32)	466	-0,94 [-2,59; 0,71]	1,64	0,221	-	0,020
Placebo ^c	247	82,66 (19,70)	215	79,92 (21,65)	268	-2,58 [-4,74; -0,43]	[-0,99; 4,28]			
1										
Pembrolizumab ^b	71	84,51 (18,54)	59	80,23 (20,64)	73	-3,23 [-7,69; 1,23]	-6,44	0,072	-	
Placebo ^c	36	77,31 (24,61)	34	82,84 (21,51)	40	3,22 [-2,60; 9,04]	[-13,48; 0,59]			
a: Datenschnitt: 23. März 2021 b: In der neoadjuvanten Phase erhielten die Patienten: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen c: In der neoadjuvanten Phase erhielten die Patienten: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen d: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten zum entsprechenden Zeitpunkt in der adjuvanten Phase e: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten für die Analyse in der adjuvanten Phase f: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit dem jeweiligen PRO-Score als Zielgröße und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als Kovariaten g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt h: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit der Veränderung als Zielgröße, Baseline, Behandlung, Subgruppe, Visite, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Visite, Interaktion der Subgruppe nach Visite und Interaktion der Behandlung nach Visite und nach Subgruppe als Kovariaten EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; SD: Standardabweichung										

Für den Endpunkt Kognitive Funktion lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) beobachten.

In keiner der Subgruppen liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. Es wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen (siehe Tabelle 4-85).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

EORTC QLO-BR23 in der adjuvanten Phase

Für die Funktionskalen in der adjuvanten Phase gibt es keine positiven Interaktionstests.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten gibt es keinen positiven Interaktionstest ($p < 0,05$).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^h
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^f	p-Wert ^g	
Tumorgroße									
T1/T2	580 262 (45,2)	Nicht erreicht [71,9; -]		289 75 (26,0)	Nicht erreicht [-; -]		2,02 [1,56; 2,61]	< 0,001	0,015
T3/T4	203 79 (38,9)	Nicht erreicht [86,4; -]		100 36 (36,0)	Nicht erreicht [-; -]		1,11 [0,75; 1,64]	0,615	

a: Datenschnitt: 23. März 2021
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen
d: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
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: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation nach Tumorgroße (T1/T2 vs. T3/T4) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,015$ ergibt sich in der Subgruppe T1/T2 (HR [95 %-KI]: 2,02 [1,56; 2,61]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarmes. In der anderen Subgruppenkategorie liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor (siehe Tabelle 4-86).

Die Effektschätzer der zwei Subgruppenkategorien weisen alle dieselbe Effektrichtung auf, deshalb wird hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt

nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab		Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		Hazard Ratio [95 %-KI] ^f p-Wert ^{f,g}		p-Wert für Interaktionstest ^h
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]					
Alter (Jahre)									
< 65	699 (81,8)	572 [8,9; 10,9]	341 (79,2)	270 [8,0; 11,1]	9,7	9,0	1,05 [0,91; 1,21]	0,517	0,049
≥ 65	84 (86,9)	73 [5,6; 8,1]	48 (75,0)	36 [7,0; 15,1]	7,1	11,4	1,57 [1,05; 2,34]	0,028	

a: Datenschnitt: 23. März 2021
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen
d: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
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: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation nach Alter (Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,049$ ergibt sich in der Subgruppe ≥ 65 (HR [95 %-KI]: 1,57 [1,05; 2,34]; $p < 0,028$) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarmes. In der anderen Subgruppenkategorie liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor (siehe Tabelle 4-87).

Die Effektschätzer der zwei Subgruppenkategorien weisen alle dieselbe Effektrichtung auf, deshalb wird hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		
Unerwünschte Ereignisse	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^f	p-Wert ^g	p-Wert für Interaktionstest ^h
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PTⁱ: Diarrhoe									
Tumorgröße									
T1/T2	580	251 (43,3)	Nicht erreicht [-; -]	289	96 (33,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,42 [1,12; 1,80]	0,004	0,034
T3/T4	203	67 (33,0)	Nicht erreicht [-; -]	100	37 (37,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,84 [0,57; 1,26]	0,410	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PTⁱ: Nasopharyngitis									
Region									
Asien	136	12 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	79	15 (19,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,45 [0,21; 0,96]	0,039	0,048
Europa/Israel/ Nordamerika/ Australien	606	53 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	285	34 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,77 [0,50; 1,18]	0,227	
Rest der Welt	41	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	25	3 (12,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,022	
Tumorgröße									
T1/T2	580	42 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	289	43 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,50 [0,32; 0,76]	0,001	0,027
T3/T4	203	23 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	100	9 (9,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,30 [0,60; 2,82]	0,500	
SOC: Untersuchungen, PTⁱ: Gewicht erniedrigt									
ECOG-Leistungsstatus									
0	677	48 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	340	16 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,54 [0,87; 2,71]	0,135	0,029
1	106	9 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	49	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,032	

a: Datenschnitt: 23. März 2021
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen
d: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
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: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
i: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p < 0,05$) und der p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 ist.
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation im Endpunkt Diarrhoe in der Subgruppe Tumorgröße, Endpunkt Nasopharyngitis in der Subgruppe Region und Tumorgröße und im Endpunkt Gewicht erniedrigt in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,034$ ergibt sich im Endpunkt Diarrhoe in der Subgruppe Tumorgröße T1/T2 (HR [95 %-KI]: 1,42 [1,12; 1,80]; $p < 0,004$) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarmes. In der anderen Subgruppenkategorie liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor (siehe Tabelle 4-88).

Die Gesamtpopulation weist für den Endpunkt Diarrhoe einen signifikanten Effekt auf mit derselben Effektrichtung wie Subgruppe Tumorgröße T1/T2 auf, deshalb wird hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,048$ ergibt sich im Endpunkt Nasopharyngitis in der Subgruppe Region Asien (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,21; 0,96]; $p < 0,039$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarmes. Die Effektrichtung der beiden anderen Subgruppen ist identisch (siehe Tabelle 4-88).

Die Gesamtpopulation weist für den Endpunkt Nasopharyngitis einen signifikanten Effekt auf mit derselben Effektrichtung wie die drei Subgruppen, deshalb wird hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,027$ ergibt sich im Endpunkt Nasopharyngitis in der Subgruppe Tumorgröße T1/T2 (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,32; 0,76]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarmes. In der anderen Subgruppenkategorie liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor (siehe Tabelle 4-88).

Die Gesamtpopulation weist für den Endpunkt Nasopharyngitis einen signifikanten Effekt auf mit derselben Effektrichtung wie Subgruppe Tumorgröße T1/T2, deshalb wird hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,029$ ergibt sich im Endpunkt Gewicht erniedrigt in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus 0 kein statistisch signifikanter Unterschied. In der anderen Subgruppe ist das Hazard-Ratio nicht berechenbar, Ereignisse traten nur im Interventionsarm auf (siehe Tabelle 4-88).

Die Gesamtpopulation weist für den Endpunkt Gewicht erniedrigt einen signifikanten Effekt auf mit derselben Effektrichtung wie beide Subgruppen, deshalb wird hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^f	p-Wert ^g	p-Wert für Interaktionstest ^h
SOCⁱ: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Alter (Jahre)									
< 65	699	33 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	341	9 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,83 [0,88; 3,83]	0,107	0,031
≥ 65	84	9 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,013	
SOCⁱ: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Wahl von Carboplatin									
Q3W	334	7 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	167	4 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,26; 3,08]	0,870	0,004
einmal wöchentlich	444	16 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	220	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,004	
a: Datenschnitt: 23. März 2021									
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen									
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen									
d: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population									
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: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)									
i: 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.									
KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); Q3W: alle 3 Wochen; SOC: Systemorganklasse									

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation im Endpunkt SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in der Subgruppe Alter und im Endpunkt SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe in der Subgruppe Wahl von Carboplatin beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,031$ ergibt sich im Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in der Subgruppe Alter (Jahre) < 65 kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. In der anderen Subgruppe ist das Hazard-Ratio nicht berechenbar, Ereignisse traten nur im Interventionsarm auf (siehe Tabelle 4-89).

Die Gesamtpopulation weist für den Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort einen signifikanten Effekt auf mit derselben Effektrichtung wie beide Subgruppen, deshalb wird hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,004$ ergibt sich im Endpunkt SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe in der Subgruppe Wahl von Carboplatin Q3W kein statistisch signifikanter Unterschied. In der anderen Subgruppe ist das Hazard-Ratio nicht berechenbar, Ereignisse traten nur im Interventionsarm auf (siehe Tabelle 4-89).

Die Gesamtpopulation weist für den Endpunkt Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe einen signifikanten Effekt auf mit derselben Effektrichtung wie beide Subgruppen, deshalb wird hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^h
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Patienten mit Ereignis n (%) ^d	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%) ^d	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^f	p-Wert ^g			
SOCⁱ: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Alter (Jahre)									
< 65	699 71 (10,2)	86,4 [86,4; -]	341 23 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,54 [0,96; 2,47]	0,073		0,006	
≥ 65	84 19 (22,6)	Nicht erreicht [77,7; -]	48 1 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	12,24 [1,64; 91,50]	0,015			
SOCⁱ: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes									
Nodalstatus									
Negativ	376 25 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	193 0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001		0,035	
Positiv	407 24 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	196 3 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	3,90 [1,17; 12,97]	0,026			

a: Datenschnitt: 23. März 2021
b: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen
c: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen
d: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab		Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^c / Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^h
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Patienten mit Ereignis N ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^f	p-Wert ^{f,g}	
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)							
h: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)							
i: 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; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); SOC: Systemorganklasse							

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC und PT lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation im Endpunkt SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in der Subgruppe Alter (Jahre) und im Endpunkt SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes in der Subgruppe Nodalstatus (positiv vs. negativ) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,006$ ergibt sich im Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in der Subgruppe Alter ≥ 65 (HR [95 %-KI]: 12,24 [1,64; 91,50]; $p < 0,015$) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. In der anderen Subgruppenkategorie liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor (siehe Tabelle 4-90).

Die Gesamtpopulation weist für den Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort einen signifikanten Effekt auf mit derselben Effektrichtung wie beide Subgruppen, deshalb wird hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,035$ ergibt sich im Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes in der Subgruppe Nodalstatus (positiv vs. negativ) kein statistisch signifikanter Unterschied. In der anderen Subgruppe ist das Hazard-Ratio nicht berechenbar, Ereignisse traten nur im Interventionsarm auf (siehe Tabelle 4-90).

Die Gesamtpopulation weist für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes einen signifikanten Effekt auf mit derselben Effektrichtung wie beide Subgruppen, deshalb wird hier von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen. Schwere Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

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 522

Studienberichte

Merck & Co. Inc.; Kenilworth; NJ; USA. Clinical Study Report KEYNOTE 522 – A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC). Data-Cutoff 24-SEP-2018 and 24-APR-2019. Report Date 1-MAY-2020. (93)

Merck & Co. Inc.; Kenilworth; NJ; USA. Clinical Study Report KEYNOTE 522 – A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC). Data-Cutoff 23-MAR-2021. Report Date 26-July-2021. (94)

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov

ClinicalTrials.gov. NCT03036488 – Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy in Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-522/KEYNOTE-522). 2020. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036488>. (88)

EU-CTR

EU-CTR. 2016-004740-11 – A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC). 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004740-11/SE>. (89)

ICTRP

ICTRP. NCT03036488 – Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy in Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-522/KEYNOTE-522). 2020. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT03036488>. (90)

ICTRP. EUCTR2016-004740-11-SE – A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Chemotherapy plus Pembrolizumab vs Chemotherapy plus Placebo as Neoadjuvant

Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC). 2021. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2016-004740-11-SE>. (91)

Publikationen

Isaac D. Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy Improves Pathologic Complete Response Rates in Triple-Negative Breast Cancer. J Clin Outcomes Management. 2020;27(2):53-5. (85)

Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kummel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2022;386(6):556-67. (86)

Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kummel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2020;382(9):810-21. (87)

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 4-91: 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 4-92: 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 4-93: 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 4-94: 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 4-95: 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 4.3.1.3.2.

4.3.2.1.4 Nicht zutreffend. 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.

4.3.2.3 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 4-96: 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 4-97: 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 4.3.1.3.2.**

4.3.2.3.4 Nicht zutreffend. 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.

4.3.2.3.5 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.

4.3.2.3.6 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 4-98: 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.

4.3.2.3.7 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 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.7.1 <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 4-100: 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 4-101: 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.

4.3.2.3.7.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.8 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.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen wird auf Grundlage der doppelblinden, multizentrischen, randomisierten und aktiv-kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 522 vorgenommen.

Die KEYNOTE 522 zielt auf die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko ab. Neben der Pathologischen Komplettremission und dem Ereignisfreien 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 in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie gefolgt von adjuvanter Monotherapie mit Pembrolizumab.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes für die betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Damit erbringt MSD für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Gemäß der VerfO des G-BA entspricht die Studie KEYNOTE 522 der Evidenzstufe Ib (3). 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, das Ereignisfreie Überleben, die Pathologische Komplettremission, die Brusterhaltenden Operationen und die Nebenwirkungen von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist jeweils eine geringere Ergebnissicherheit anzunehmen. Dies begründet sich mit dem hohen Anteil fehlender Werte zum Ende der adjuvanten Phase und in der Langzeitnachbeobachtung, die im kurativen Behandlungssetting von besonderer Relevanz sind.

Insgesamt erlaubt die Studie KEYNOTE 522 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Pembrolizumab 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.

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein numerischer, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,51; 1,02]; $p = 0,065$) zwischen dem Interventions- und dem Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Armen nicht erreicht. Die Überlebensrate zu Monat 42 beträgt 89,2 % im Interventionsarm und 84,1 % im Kontrollarm.

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab als **nicht belegt** anzusehen.

Morbidität

Ereignisfreies Überleben

Für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,48; 0,82]; $p < 0,001$) zwischen dem Interventions- und dem Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab.

Pathologische Komplettremission

Für den Endpunkt Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Pembrolizumab im Interventionsarm (RR [95 %-KI]: 1,13 [1,02; 1,26]; $p = 0,016$).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Pathologische Komplettremission ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Für den Endpunkt Pathologische Komplettremission ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab.

Brusterhaltende Operationen

Für den Endpunkt Brusterhaltende Operationen zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Brusterhaltende Operationen ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Brusterhaltende Operationen ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab als **nicht belegt** anzusehen.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 in keiner der beiden Behandlungsphasen ein relevanter Behandlungseffekt.

Für den Endpunkt EORTC QLQ-BR23 zeigt sich für die Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 in keiner der beiden Behandlungsphasen ein relevanter Behandlungseffekt.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D zeigt sich in keiner der beiden Behandlungsphasen ein relevanter Behandlungseffekt.

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

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab als **nicht belegt** anzusehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich weder im globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 in keiner der beiden Behandlungsphasen ein relevanter Behandlungseffekt.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in keiner der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 in keiner der Behandlungsphasen ein relevanter Behandlungseffekt

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

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab als **nicht belegt** anzusehen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses besteht ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,72 [1,38; 2,13]; $p < 0,001$) zuungunsten des Interventionsarmes.

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse besteht ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,11 [1,59; 2,80]; $p < 0,001$) zuungunsten des Interventionsarmes.

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

Das bei Patienten in der Studie KEYNOTE 522 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab bei TNBC in der kurativen Situation stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Die Nebenwirkungen sind in der klinischen Praxis gut beherrschbar.

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

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen** von Pembrolizumab.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) wurden ergänzend dargestellt.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Bei den Endpunkten Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) und Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) (CTCAE-Grad 3-5) handelt

es sich um Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Immuntherapie stehen, diese werden ergänzend dargestellt.

Gesamtfazit

Die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab wird gegenüber der zVT eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im ereignisfreien Überleben erreicht. Dies führt zu einer langfristigen und dauerhaften Krankheitsfreiheit. Dieser Vorteil ist in der vorliegenden kurativen Behandlungssituation bei einem recht jungen Patientenkollektiv von besonders großer Bedeutung. Unterstrichen wird dies durch den numerischen Vorteil im Gesamtüberleben.

Wie bei einer zusätzlichen Gabe von Pembrolizumab zu einer Chemotherapie zu erwarten, zeigen sich bei den unerwünschten Ereignissen Effekte zuungunsten von Pembrolizumab. Jedoch ist festzuhalten, dass das Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet konsistent mit den bisherigen Erkenntnissen aus früheren Pembrolizumab-Studien ist und sich in der klinischen Praxis gut handhaben lässt. Zudem sind die Patienten in der kurativen Therapiesituation bereit, eine größere Belastung durch therapieassoziierte Nebenwirkungen hinzunehmen, um die Erfolgswahrscheinlichkeit der Therapie zu erhöhen. Die Patienten wägen die vorübergehende Belastung durch Therapien sorgfältig gegenüber der Chance auf Heilung und der langfristigen Prognose ab.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zu Lebensqualität und Krankheitssymptomatik ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Somit ist anzunehmen, dass die häufiger bzw. früher auftretenden unerwünschten Ereignisse die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, welche mit Pembrolizumab behandelt werden, nicht beeinflussen.

Der ausgeprägten Wirksamkeit von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet steht ein zu bisherigen Erkenntnissen konsistentes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil gegenüber. Erwartungsgemäß wird die Verminderung von Ereignissen, die das Ende der kurativen Therapiesituation markieren, zwar von einer höheren Rate von unerwünschten Ereignissen begleitet, jedoch wird die Vermeidung eines Übergangs von der kurativen in die palliative Situation als deutlich wichtiger angesehen und ist primäres Behandlungsziel bei der Behandlung des TNBC mit kurativer Intention. Zudem ergaben sich trotz häufiger bzw. früher auftretender unerwünschter Ereignisse keine negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, weshalb aus Sicht von MSD das Ausmaß des Zusatznutzens durch die unerwünschten Ereignisse nicht herabgestuft werden sollte.

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 4-102: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
TNBC: Triple-negativer Brustkrebs	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai. 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-062: Pembrolizumab zur neoadjuvanten Behandlung des triple-negativen Mammakarzinoms. Stand: 14. September. 2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zuletzt geändert am 20. Januar 2022. In Kraft getreten am 11. Mai 2022.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 6.1 vom 24.01. 2022.
5. 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.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 694. Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35s SGB V. 2019.
7. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau - Leitlinie. Stand: Januar. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 17.05.2022]
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz). 2021.
10. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3 Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4 – Juni 2021. AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter:

- https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf. [Zugriff am: 17.05.2022]
11. Ditsch N, Wöckel A, Untch M, Jackisch C, Albert US, Banys-Paluchowski M, et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer (EBC): Update 2022. *Breast Care*. 2022.
 12. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie. 2022. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_12_Neoadjuvante_systemische_Therapie.pdf. [Zugriff am: 17.05.2022]
 13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2019-B-288) – Pembrolizumab zur Behandlung des dreifach-Rezeptor-negativen Mammakarzinoms. 2020.
 14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses – Wirkstoff Pertuzumab. 2018.
 15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung). 2018.
 16. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(10):1674.
 17. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Prognostische und prädiktive Faktoren. 2022. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_05_Prognostische_und_praediktive_Faktoren.pdf. [Zugriff am: 17.05.2022]
 18. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72.
 19. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2020;26(12):2838-48.
 20. Thill M, Pisa G, Isbary G. Targets for Neoadjuvant Therapy - The Preferences of Patients with Early Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2016;76(5):551-6.
 21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 669 Pertuzumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018.
 22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. *Rapid Report*. 2011.
 23. Aaronson N, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-76.

24. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol.* 1996;14(10):2756-68.
25. Rabin R, Charro Fd. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of Medicine.* 2001;33(5):337-43.
26. 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.
27. Hjerstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol.* 1995;13(5):1249-54.
28. Osoba D, Aaronson N, Zee B, Sprangers M, te Velde A. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. *Qual Life Res.* 1997;6(2):103-8.
29. 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.
30. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Erschöpfung (Fatigue). Stand: Juni. 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/erschoepfung-fatigue/@@pdf-latest?filename=erschoepfung-fatigue.pdf>. [Zugriff am: 17.05.2022]
31. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst (DKFZ). Fatigue bei Krebspatienten: Was tun bei Müdigkeit und Erschöpfung? 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/fatigue/fatigue-index.php>. [Zugriff am: 15.06.2022]
32. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D, et al. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(8):1012-39.
33. Gupta D, Lis CG, Grutsch JF. The Relationship Between Cancer-Related Fatigue and Patient Satisfaction with Quality of Life in Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management.* 2007;34(1):40-7.
34. Ray M, Rogers LQ, Trammell RA, Toth LA. Fatigue and sleep during cancer and chemotherapy: translational rodent models. *Comp Med.* 2008;58(3):234-45.
35. Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer.* 1993;68(2):220-4.
36. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.3 – Februar 2020. AWMF-Registernummer: 032/054OL. 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf. [Zugriff am: 17.05.2022]
37. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst (DKFZ). Übelkeit und Erbrechen während der Krebsbehandlung. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/uebelkeit/uebelkeit-index.php>. [Zugriff am: 15.06.2022]
38. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Übelkeit (Nausea). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/uebelkeit-nausea/@@pdf-latest?filename=uebelkeit-nausea.pdf>. [Zugriff am: 17.05.2022]

39. Berliner Krebsgesellschaft e.V. Nebenwirkungen der Tumorthherapie – Hilfe zur Selbsthilfe. 2018. Verfügbar unter: https://www.berliner-krebsgesellschaft.de/fileadmin/user_upload/Brosch%C3%BCren/pdfs_Brosch%C3%BCren/Nebenwirkungen_Tumorthherapie.pdf. [Zugriff am: 17.05.2022]
40. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Schmerz. Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schmerz/@@pdf-latest?filename=schmerz.pdf>. [Zugriff am: 17.05.2022]
41. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst (DKFZ). Schmerztherapie bei Krebspatienten. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/schmerzen/schmerzen-index.php>. [Zugriff am: 15.06.2022]
42. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten. Langversion. Version 1.1 – Januar 2014. AWMF-Registernummer: 032/051OL. 2014. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-051OL_S3_Psychoonkologische_Beratung_Behandlung_2014-01_abgelaufen.pdf. [Zugriff am: 17.05.2022]
43. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Pflege Atemvorgang, unwirksamer (Atemnot, Dyspnoe). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/atemvorgang-unwirksamer-atemnot-dyspnoe/@@pdf-latest?filename=atemvorgang-unwirksamer-atemnot-dyspnoe.pdf>. [Zugriff am: 17.05.2022]
44. Leitlinienprogramm Onkologie. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. Langversion 2.2 – September 2020. AWMF-Registernummer: 128/001OL. 2020. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OL_S3_Palliativmedizin_2020-09_02.pdf. [Zugriff am: 17.05.2022]
45. Berger AM, Matthews EE, Kenkel AM. Management of Sleep-Wake Disturbances Comorbid With Cancer. *Oncology*. 2017;610-7.
46. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Schlafstörung (Insomnia). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schlafstoerung-insomnia/@@pdf-latest?filename=schlafstoerung-insomnia.pdf>. [Zugriff am: 17.05.2022]
47. Savard J, Ivers H, Savard MH, Morin CM. Cancer treatments and their side effects are associated with aggravation of insomnia: Results of a longitudinal study. *Cancer*. 2015;121(10):1703-11.
48. Schmidt-Hieber M, Bierwirth J, Buchheidt D, Cornely OA, Hentrich M, Maschmeyer G, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: 2017 updated evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2018;97(1):31-49.
49. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). Leitlinien der DGP Sektion Pflege: Obstipation in der Palliativpflege. 2015. Verfügbar unter: https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/Leitlinie_-_Obstipation_V_1.1_09.2015.pdf. [Zugriff am: 17.05.2022]

50. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). 2001.
51. Boltong A, Aranda S, Keast R, Wynne R, Francis PA, Chirgwin J, et al. A prospective cohort study of the effects of adjuvant breast cancer chemotherapy on taste function, food liking, appetite and associated nutritional outcomes. *PLoS One*. 2014;9(7):e103512.
52. Mom CH, Buijs C, Willemse PH, Mourits MJ, de Vries EG. Hot flushes in breast cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;57(1):63-77.
53. Ewertz M, Jensen AB. Late effects of breast cancer treatment and potentials for rehabilitation. *Acta Oncol*. 2011;50(2):187-93.
54. GO2 Foundation for Lung Cancer. Haarausfall. 2021. Verfügbar unter: <https://go2foundation.org/treatments-and-side-effects/side-effect-management/hair-loss/>. [Zugriff am: 17.05.2022]
55. Cash TF. The Psychology of Hair Loss and Its Implications for Patient Care. *Clinics in Dermatology*. 2011;19:161-6.
56. Williamson D, Gonzalez M, Finlay AY. The effect of hair loss on quality of life. *J EADV*. 2001;15:137-9.
57. Knoop H, Behringer D, Ewig S. Kapitel 5.4 Therapieassoziierte Komplikationen. In: Ewig S, Hecker E, Behringer D (Hrsg.). *Lungenkrebs – Individuelle Therapie im zertifizierten Thoraxzentrum*: Thieme Verlagsgruppe; 2015.
58. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
59. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Atezolizumab (Tecentriq) Modul 4 A – Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3336/2019-09-19_Modul4A_Atezolizumab.pdf. [Zugriff am: 17.03.2021]
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom Vom 2. April 2020.
61. 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.
62. EuroQoL-Group. EQ-5D Terminology. 2019.
63. Senf B, Kaiser J. Kapitel 31 – Brustkrebs als Auslöser von psychosozialen Belastungen, Angst und Depression sowie Angebote, Methoden und Effekte psychoonkologischer Interventionen. In: Nittel D, Seltrecht A (Hrsg.). *Krankheit: Lernen im Ausnahmezustand?* Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2013.
64. Chang VT, Hwang SS, Feuerman M, Kasimis BS. Symptom and quality of life survey of medical oncology patients at a veterans affairs medical center: a role for symptom assessment. *Cancer*. 2000;88(5):1175-83.
65. Miller K, Massie MJ. Chapter 42 – Depressive Disorders. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R (Hrsg.). *Psycho-Oncology Second Edition* 2010.

66. Roth AJ, Weiss TR. Chapter 40 – Psychiatric Disorders. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R (Hrsg.). *Psycho-Oncology Second Edition* 2010.
67. Mehnert A, Brahler E, Faller H, Harter M, Keller M, Schulz H, et al. Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3540-6.
68. Janelsins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry.* 2014;26(1):102-13.
69. Pendergrass JC, Targum SD, E. HJ. Cognitive Impairment Associated with Cancer: A Brief Review. *Innov Clin Neurosci.* 2017;15(1-2):36-44.
70. Reid-Arndt SA, Yee A, Perry MC, Hsieh C. Cognitive and psychological factors associated with early posttreatment functional outcomes in breast cancer survivors. *J Psychosoc Oncol.* 2009;27(4):415-34.
71. Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience. *Oncol Nurs Forum.* 2012;39(1):E31-40.
72. Rajagopal L, Liamputtong P, McBride KA. The Lived Experience of Australian Women Living with Breast Cancer: A Meta-Synthesis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(11):3233-49.
73. Boswell EN, Dizon DS. Breast cancer and sexual function. *Transl Androl Urol.* 2015;4(2):160-8.
74. Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(1):39-49.
75. Panjari M, Bell RJ, Davis SR. Sexual Function after Breast Cancer. *The Journal of Sexual Medicine.* 2011;8(1):294-302.
76. Ganz PA, Rowland JH, Desmond K, Meyerowitz BE, Wyatt GE. Life After Breast Cancer: Understanding Women's Health-Related Quality of Life and Sexual Functioning. *J Clin Oncol.* 1998;16(2):501-14.
77. Ussher JM, Perz J, Gilbert E. Changes to sexual well-being and intimacy after breast cancer. *Cancer Nurs.* 2012;35(6):456-65.
78. Dow KH, Ferrel BR, Leigh S, Ly J, Gulasekaram G. An evaluation of the quality of life among long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 1996;39:261-73.
79. Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. *Stat Med.* 1985;4(2):213-26.
80. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: a Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Statist Soc B.* 1995;57(1):289-300.
81. Mehrotra DV, Adewale AJ. Flagging clinical adverse experiences: reducing false discoveries without materially compromising power for detecting true signals. *Statistics in Medicine.* 2012;31(18):1918-30.
82. Liang K-Y, Zeger SL. Longitudinal data analysis of continuous and discrete responses for pre-post designs. *Sankhya: Indian J Statistics.* 2000;62(1):134-48.
83. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. 2019.
84. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 2004. Verfügbar unter: <https://www.mds->

- [ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf](https://www.gkv.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf). [Zugriff am: 17.05.2021]
85. Isaac D. Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy Improves Pathologic Complete Response Rates in Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Outcomes Management*. 2020;27(2):53-5.
 86. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kummel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(6):556-67.
 87. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kummel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810-21.
 88. ClinicalTrials.gov. NCT03036488 – Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy in Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-522/KEYNOTE-522). 2020. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036488>. [Zugriff am: 17.05.2022]
 89. EU-CTR. 2016-004740-11 – A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC). 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004740-11/SE>. [Zugriff am: 17.05.2022]
 90. ICTRP. NCT03036488 – Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy in Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-522/KEYNOTE-522). 2020. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT03036488>. [Zugriff am: 17.05.2022]
 91. ICTRP. EUCTR2016-004740-11-SE – A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Chemotherapy plus Pembrolizumab vs Chemotherapy plus Placebo as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC). 2021. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2016-004740-11-SE>. [Zugriff am: 17.05.2022]
 92. EuroQoL-Group. EQ-5D-3L User Guide – Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. 2015.
 93. Merck, Co I, Kenilworth, Nj, Usa. Clinical Study Report KEYNOTE 522 – A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC). Data-Cutoff 24-SEP-2018 and 24-APR-2019. Report Date 1-MAY. 2020.
 94. Merck, Co I, Kenilworth, Nj, Usa. Clinical Study Report KEYNOTE 522 – A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC). Data-Cutoff 23-MAR-2021. Report Date 26-July. 2021.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2022 April 19	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	20.04.2022	
Zeitsegment	1947 to 2022 April 19	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (5) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp breast tumor/ or exp "hereditary breast and ovarian cancer syndrome"/ or exp breast carcinoma/ or exp breast adenocarcinoma/ or exp breast lesion/ or exp breast cancer/	620163
2	(breast or mamma*).mp.	1424481
3	(cancer* or carcinom* or tumo* or neoplas* or malig*).mp.	6427615
4	2 and 3	831415
5	1 or 4	835961
6	exp pembrolizumab/	26199
7	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH900475).mp or 1374853-91-4.rn.	27579
8	6 or 7	27579
9	5 and 8	3040
10	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2072233
11	9 and 10	458

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to April 19, 2022	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	20.04.2022	
Zeitsegment	1946 to April 19, 2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (5) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp breast neoplasms/	324984
2	(breast or mamma*).mp.	1023098
3	(cancer* or carcinom* or tumo* or neoplas* or malig*).mp.	4583864
4	2 and 3	536771
5	1 or 4	536776
6	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or SCH 900475 or SCH900475 or 1374853-91-4).mp.	7115

7	5 and 6	242
8	randomi?ed controlled trial.pt. or randomi?ed.mp. or placebo.mp.	1058672
9	7 and 8	30

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2022	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	20.04.2022	
Zeitsegment	March 2022	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp breast neoplasms/	14484
2	(breast or mamma*).mp.	58233
3	(cancer* or carcinom* or tumo* or neoplas* or malig*).mp.	253548
4	2 and 3	44626
5	1 or 4	44626
6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	2341
7	5 and 6	189

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://clinicaltrials.gov/ct2/search
Datum der Suche	20.04.2022
Suchstrategie	(Breast Cancer OR Breast Neoplasms) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475) Study type: All Studies
Treffer	187

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	20.04.2022
Suchstrategie	((Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR "MK 3475" OR MK3475 OR SCH-900475 OR "SCH 900475" OR SCH900475) AND ("Breast Cancer" OR "Breast Neoplasm"))
Treffer	33

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	20.04.2022
Suchstrategie	Pembrolizumab AND Breast OR Lambrolizumab AND Breast OR Keytruda AND Breast OR MK-3475 AND Breast OR MK 3475 AND Breast OR MK3475 AND Breast OR SCH-900475 AND Breast OR SCH 900475 AND Breast OR SCH900475 AND Breast (Basic Search)
Treffer	255 Einträge zu 188 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden drei Publikationen im Volltext gesichtet, die für die aktuelle Nutzenbewertung herangezogen werden. Es wurden somit keine Dokumente ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen 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	187	186 (Nr. 1-186)	1
EU-CTR	33	32 (Nr. 187-218)	1
ICTRP	188	186 (Nr. 219-404)	2
Summe	408	404	4

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT01042379	I-SPY TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01042379	Nicht E2
(2)	NCT01174121	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174121	Nicht E6
(3)	NCT01676753	Phase 1b Trial of Dinaciclib With Pembrolizumab for Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676753	Nicht E6
(4)	NCT01986426	LTX-315 in Patients With Transdermally Accessible Tumours as Monotherapy or Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986426	Nicht E6
(5)	NCT02009449	A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(6)	NCT02129556	Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Advanced, Trastuzumab-resistant, HER2-positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129556	Nicht E6
(7)	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722	Nicht E6
(8)	NCT02303366	Pilot Study of Stereotactic Ablation for Oligometastatic Breast Neoplasia in Combination With the Anti-PD-1 Antibody MK-3475. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303366	Nicht E6
(9)	NCT02318901	Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318901	Nicht E6
(10)	NCT02331251	Study of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Advanced Cancer (PembroPlus). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02331251	Nicht E6
(11)	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393248	Nicht E6
(12)	NCT02395627	Reversing Therapy Resistance With Epigenetic-Immune Modification. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395627	Nicht E1
(13)	NCT02411656	Pembrolizumab in Treating Patients With Stage IV Metastatic or Recurrent Inflammatory Breast Cancer or Triple-Negative Breast Cancer Who Have Achieved Clinical Response or Stable Disease to Prior Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02411656	Nicht E6
(14)	NCT02414269	Malignant Pleural Disease Treated With Autologous T Cells Genetically Engineered to Target the Cancer-Cell Surface Antigen Mesothelin. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02414269	Nicht E6
(15)	NCT02419495	Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419495	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(16)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432963	Nicht E6
(17)	NCT02447003	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (MK-3475-086/KEYNOTE-086). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02447003	Nicht E6
(18)	NCT02513472	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eribulin Mesylate in Combination With Pembrolizumab in Participants With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513472	Nicht E6
(19)	NCT02555657	Study of Single Agent Pembrolizumab (MK-3475) Versus Single Agent Chemotherapy for Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-119/KEYNOTE-119). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555657	Nicht E1
(20)	NCT02622074	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment for Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-173/KEYNOTE-173). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622074	Nicht E1
(21)	NCT02635672	Phase I Dose Escalation Study for VIP152 in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635672	Nicht E6
(22)	NCT02644369	Study of the Effects of Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02644369	Nicht E6
(23)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748	Nicht E6
(24)	NCT02648477	Pembrolizumab and Doxorubicin Hydrochloride or Anti-Estrogen Therapy in Treating Patients With Triple-Negative or Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02648477	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(25)	NCT02657889	Niraparib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Triple-negative Breast Cancer or Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657889	Nicht E6
(26)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661100	Nicht E6
(27)	NCT02730130	Study to Assess the Efficacy of Pembrolizumab Plus Radiotherapy in Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730130	Nicht E6
(28)	NCT02734290	Standard of Care Chemotherapy Plus Pembrolizumab for Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734290	Nicht E6
(29)	NCT02752685	Phase II Study of Pembrolizumab and Nab-paclitaxel in HER-2 Negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752685	Nicht E1
(30)	NCT02755272	A Study of Pembrolizumab With Carboplatin and Gemcitabine in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02755272	Nicht E1
(31)	NCT02768701	Study Of Single-dose Cyclophosphamide +Pembrolizumab In Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02768701	Nicht E1
(32)	NCT02778685	Pembrolizumab, Endocrine Therapy, and Palbociclib in Treating Postmenopausal Patients With Newly Diagnosed Metastatic Stage IV Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02778685	Nicht E1
(33)	NCT02779751	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02779751	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(34)	NCT02819518	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs. Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-355/KEYNOTE-355). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819518	Nicht E1
(35)	NCT02872025	Pembrolizumab in High-risk Ductal Carcinoma in Situ (DCIS). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02872025	Nicht E6
(36)	NCT02890368	Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Solid Tumors and Mycosis Fungoides. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368	Nicht E6
(37)	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989	Nicht E6
(38)	NCT02954874	Testing MK-3475 (Pembrolizumab) as Adjuvant Therapy for Triple Receptor-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954874	Nicht E1
(39)	NCT02957968	Neoadjuvant Pembrolizumab + Decitabine Followed by Std Neoadj Chemo for Locally Advanced HER2- Breast Ca. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957968	Nicht E6
(40)	NCT02971748	Pembrolizumab in Treating Patients With Hormone Receptor Positive, Localized Inflammatory Breast Cancer Who Are Receiving Hormone Therapy and Did Not Achieve a Pathological Complete Response to Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971748	Nicht E6
(41)	NCT02971761	Pembrolizumab and Enobosarm in Treating Patients With Androgen Receptor Positive Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971761	Nicht E6
(42)	NCT02977468	Effects of MK-3475 (Pembrolizumab) on the Breast Tumor Microenvironment in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02977468	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(43)	NCT02981303	Study of Imprime PGG and Pembrolizumab in Advanced Melanoma and Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981303	Nicht E6
(44)	NCT02990845	Pembrolizumab and Exemestane/ Leuprolide in Premenopausal HR+/ HER2- Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990845	Nicht E6
(45)	NCT02999477	A Study Of Changes In PD-L1 Expression During Preoperative Treatment With Nab-Paclitaxel And Pembrolizumab In Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999477	Nicht E1
(46)	NCT03004183	SBRT and Oncolytic Virus Therapy Before Pembrolizumab for Metastatic TNBC and NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004183	Nicht E6
(47)	NCT03012230	Pembrolizumab and Ruxolitinib Phosphate in Treating Patients With Metastatic Stage IV Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012230	Nicht E6
(48)	NCT03018080	Pilot Study of Paclitaxel Plus Pembrolizumab in Metastatic HER2-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03018080	Nicht E6
(49)	NCT03025035	Pembrolizumab in Combination With Olaparib in Advanced BRCA-mutated or HDR-defect Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025035	Nicht E6
(50)	NCT03025880	Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab and Gemcitabine in HER2-negative ABC. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025880	Nicht E6
(51)	NCT03032107	A Study Of Pembrolizumab In Combination With Trastuzumab-DM1. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03032107	Nicht E6
(52)	NCT03044730	Pembrolizumab and Capecitabine in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Triple Negative or Hormone-Refractory Breast Cancer That Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03044730	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(53)	NCT03051659	A Randomized Phase II Study Of Eribulin Mesylate With or Without Pembrolizumab For Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03051659	Nicht E1
(54)	NCT03051672	Phase II PEMBROLIZUMAB + PALLIATIVE RADIOTHERAPY IN BC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03051672	Nicht E6
(55)	NCT03058289	A Phase ½ Safety Study of Intratumorally Dosed INT230-6. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03058289	Nicht E6
(56)	NCT03095352	Pembrolizumab With Carboplatin Compared to Carboplatin Alone in Breast Cancer Patients With Chest Wall Disease. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095352	Nicht E2
(57)	NCT03106415	Pembrolizumab and Binimetinib in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03106415	Nicht E6
(58)	NCT03121352	Carboplatin, Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03121352	Nicht E6
(59)	NCT03139851	Evaluation of Pembrolizumab in Lymphopenic Metastatic Breast Cancer Patients Treated With Metronomic Cyclophosphamide. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03139851	Nicht E6
(60)	NCT03145961	A Trial Using ctDNA Blood Tests to Detect Cancer Cells After Standard Treatment to Trigger Additional Treatment in Early Stage Triple Negative Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03145961	Nicht E2
(61)	NCT03184558	Bemcentinib (BGB324) in Combination With Pembrolizumab in Patients With TNBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184558	Nicht E6
(62)	NCT03197389	Effect of Pembrolizumab (Keytruda®) on Biomarkers in Early Breast Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197389	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(63)	NCT03213041	Pembrolizumab and Carboplatin in Treating Patients With Circulating Tumor Cells Positive Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03213041	Nicht E6
(64)	NCT03222856	Ph II Study of Pembrolizumab & Eribulin in Patients With HR+/HER2- MBC Previously Treated With Anthracyclines & Taxanes. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03222856	Nicht E6
(65)	NCT03225547	Study of Pembrolizumab and Mifepristone in Patients With Advanced HER2-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225547	Nicht E6
(66)	NCT03237572	Focused Ultrasound and Pembrolizumab in Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237572	Nicht E1
(67)	NCT03272334	Her2-BATS and Pembrolizumab in Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272334	Nicht E6
(68)	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352	Nicht E6
(69)	NCT03289819	Neoadjuvant Pembrolizumab(Pbr)/Nab-Paclitaxel Followed by Pbr/Epirubicin/Cyclophosphamide in TNBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289819	Nicht E6
(70)	NCT03310957	Safety and Efficacy of SGN-LIV1A Plus Pembrolizumab for Patients With Locally-Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310957	Nicht E6
(71)	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329950	Nicht E6
(72)	NCT03362060	PVX-410 Vaccine Plus Pembrolizumab in HLA-A2+ Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03362060	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(73)	NCT03366844	Breast Cancer Study of Preoperative Pembrolizumab + Radiation. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03366844	Nicht E6
(74)	NCT03393845	Study of Pembrolizumab Plus Fulvestrant in Hormone Receptor Positive, HER-2 Negative Advanced/Metastatic Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03393845	Nicht E6
(75)	NCT03396445	Study of MK-5890 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Advanced Solid Tumors (MK-5890-001). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396445	Nicht E2
(76)	NCT03412877	Administration of Autologous T-Cells Genetically Engineered to Express T-Cell Receptors Reactive Against Neoantigens in People With Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03412877	Nicht E6
(77)	NCT03428802	Pembrolizumab in Treating Participants With Metastatic, Recurrent or Locally Advanced Cancer and Genomic Instability. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03428802	Nicht E6
(78)	NCT03432741	Direct Tumor Microinjection and FDG-PET in Testing Drug Sensitivity in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma, Hodgkin Lymphoma, or Stage IV Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432741	Nicht E6
(79)	NCT03435952	Pembrolizumab With Intratumoral Injection of Clostridium Novyi-NT. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435952	Nicht E6
(80)	NCT03449238	Pembrolizumab And Stereotactic Radiosurgery (Srs) Of Selected Brain Metastases In Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03449238	Nicht E6
(81)	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454451	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(82)	NCT03492918	Pembrolizumab in Combination With Paclitaxel in the Hormone Receptor-positive Metastatic Breast Cancer With High Tumor Mutational Burden Selected by Whole Exome Sequencing: Korean Cancer Study Group Trial (KCSG BR20-16). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492918	Nicht E6
(83)	NCT03514121	FPA150 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514121	Nicht E6
(84)	NCT03515798	Study of Immunotherapy in Combination With Chemotherapy in HER2-negative Inflammatory Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515798	Nicht E2
(85)	NCT03544723	Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723	Nicht E6
(86)	NCT03565445	A Study of ASP1948, Targeting an Immune Modulatory Receptor as a Single Agent and in Combination With a PD-1 Inhibitor (Nivolumab or Pembrolizumab) in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565445	Nicht E2
(87)	NCT03567720	Tavo and Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Patients With Inoperable Locally Advanced or Metastatic TNBC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03567720	Nicht E6
(88)	NCT03589339	NBTR3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589339	Nicht E1
(89)	NCT03591276	Phase 1b Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin and Pembrolizumab in Endocrine-resistant Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591276	Nicht E6
(90)	NCT03599453	Chemokine Modulation Therapy and Pembrolizumab in Treating Participants With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03599453	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(91)	NCT03621982	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621982	Nicht E6
(92)	NCT03632941	A Study to Evaluate Concurrent VRP-HER2 Vaccination and Pembrolizumab for Patients With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03632941	Nicht E2
(93)	NCT03639948	Neoadjuvant Phase II Study of Pembrolizumab And Carboplatin Plus Docetaxel in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639948	Nicht E6
(94)	NCT03644589	Effect of Pembrolizumab and Cisplatin on Metastatic, Locally Recurrent or Inoperable Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03644589	Nicht E6
(95)	NCT03674567	Dose Escalation and Expansion Study of FLX475 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674567	Nicht E6
(96)	NCT03720431	TTAC-0001 and Pembrolizumab Phase Ib Combination Trial in Metastatic Triple-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03720431	Nicht E1
(97)	NCT03725059	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Combination With Neoadjuvant Chemotherapy & Adjuvant Endocrine Therapy in the Treatment of Early-Stage Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (ER+/HER2-) Breast Cancer (MK-3475-756/KEYNOTE-756). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03725059	Nicht E1
(98)	NCT03732391	Phase 2 Study of Pembrolizumab+Carboplatin in Breast Related Cancer Antigens-related Metastatic Breast Cancer (PEMBRACA). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732391	Nicht E6
(99)	NCT03747120	Neoadjuvant Her2-targeted Therapy and Immunotherapy With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747120	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(100)	NCT03752723	Study of GX-I7 in Combination With Pembrolizumab in Refractory or Relapsed (R/R) TNBC Subjects(GX-I7-CA-006/KEYNOTE-899). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03752723	Nicht E6
(101)	NCT03755739	Trans-Artery/Intra-Tumor Infusion of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755739	Nicht E6
(102)	NCT03761914	Galinpepimut-S in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03761914	Nicht E6
(103)	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850	Nicht E6
(104)	NCT03789097	Vaccination With Flt3L, Radiation, and Poly-ICLC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03789097	Nicht E6
(105)	NCT03797326	Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Previously Treated Participants With Select Solid Tumors (MK-7902-005/E7080-G000-224/LEAP-005). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03797326	
(106)	NCT03804944	Converting HR+ Breast Cancer Into an Individualized Vaccine. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03804944	Nicht E1
(107)	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110	Nicht E6
(108)	NCT03841747	Paclitaxel Plus Pembrolizumab vs. Paclitaxel Weekly in ER+ Luminal B Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841747	Nicht E6
(109)	NCT03849469	A Study of XmAb@22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(110)	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878524	Nicht E6
(111)	NCT03879174	Pembrolizumab And Tamoxifen Among Women With Advanced Hormone Receptor Positive Breast Cancer And Esr1 Mutation. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03879174	Nicht E6
(112)	NCT03917381	GEN1046 Safety Trial in Patients With Malignant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03917381	Nicht E6
(113)	NCT03952325	Tesetaxel Plus 3 Different PD-(L)1 Inhibitors in Patients With Triple-Negative MBC and Tesetaxel Monotherapy in Patients With HER2-Negative MBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03952325	Nicht E1
(114)	NCT03971045	Pembrolizumab and Oral Metronomic Cyclophosphamide in Patients With Chest Wall Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971045	Nicht E6
(115)	NCT03982004	Epicutaneous Cryoimmunotherapy Combined With Pembrolizumab for Cutaneous Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03982004	Nicht E6
(116)	NCT03988036	A Study With Pembrolizumab in Combination With Dual Anti-HER2 Blockade With Trastuzumab and Pertuzumab in Early Breast Cancer Patients With Molecular HER2-enriched Intrinsic Subtype (Keyriched-1). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988036	Nicht E6
(117)	NCT03989089	Study of Pembrolizumab in Metastatic HER2-negative Breast Cancer Patients With APOBEC3B Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03989089	Nicht E6
(118)	NCT04024800	Establishing the Recommended Biological Dose for AE37 Peptide Vaccine in Combination With Pembrolizumab That Will Enhance the Tumor-specific Immune Response and Demonstrate Efficacy in Patients With Advanced Triple-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04024800	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(119)	NCT04042701	DS8201a and Pembrolizumab in Participants With Locally Advanced/Metastatic Breast or Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04042701	Nicht E6
(120)	NCT04060342	GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04060342	Nicht E6
(121)	NCT04095689	Docetaxel Chemotherapy and Pembrolizumab Plus Interleukin-12 Gene Therapy in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04095689	Nicht E6
(122)	NCT04099277	A Study of LY3435151 in Participants With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099277	Nicht E6
(123)	NCT04116320	Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320	Nicht E6
(124)	NCT04140526	Safety, PK and Efficacy of ONC-392 in Monotherapy and in Combination of Anti-PD-1 in Advanced Solid Tumors and NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140526	Nicht E6
(125)	NCT04148937	A Study of the CD73 Inhibitor LY3475070 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04148937	Nicht E2
(126)	NCT04190056	Pembrolizumab and Tamoxifen With or Without Vorinostat for the Treatment of Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04190056	Nicht E1
(127)	NCT04191135	Study of Olaparib Plus Pembrolizumab Versus Chemotherapy Plus Pembrolizumab After Induction With First-Line Chemotherapy Plus Pembrolizumab in Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-7339-009/KEYLYNK-009). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04191135	Nicht E1
(128)	NCT04230109	Sacituzumab Govitecan In TNBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04230109	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(129)	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113	Nicht E6
(130)	NCT04244552	A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04244552	Nicht E6
(131)	NCT04251169	Pembrolizumab + Paclitaxel in Hormone Receptor-positive (HR+)/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative (HER2-) Non-luminal (by PAM50) Advanced Breast Cancer After Cyclin-dependent Kinase 4/6 (CDK4/6) Inhibitors Progression. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04251169	Nicht E6
(132)	NCT04265872	Bortezomib Followed by Pembrolizumab and Cisplatin in metTNBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04265872	Nicht E6
(133)	NCT04332653	NT-17 (Efineptakin Alfa) in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04332653	Nicht E6
(134)	NCT04348747	Dendritic Cell Vaccines Against Her2/Her3 and Pembrolizumab for the Treatment of Brain Metastasis From Triple Negative Breast Cancer or HER2+ Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04348747	Nicht E6
(135)	NCT04348916	Study of ONCR-177 Alone and in Combination With PD-1 Blockade in Adult Subjects With Advanced and/or Refractory Cutaneous, Subcutaneous or Metastatic Nodal Solid Tumors or With Liver Metastases of Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04348916	Nicht E6
(136)	NCT04373031	Pembrolizumab, IRX-2, and Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04373031	
(137)	NCT04418219	Breast Cancer Vaccine in Combination With Pembrolizumab for Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04418219	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(138)	NCT04427293	Preoperative Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer (TNBC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04427293	Nicht E6
(139)	NCT04432857	AN0025 and Pembrolizumab Combination in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04432857	Nicht E6
(140)	NCT04443348	Pre-op Pembro + Radiation Therapy in Breast Cancer (P-RAD). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04443348	Nicht E3
(141)	NCT04448886	Sacituzumab Govitecan +/- Pembrolizumab In HR+ / HER2 - MBC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04448886	Nicht E1
(142)	NCT04454528	BreastVax: Radiation Boost to Enhance Effectiveness of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Operable Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04454528	Nicht E1
(143)	NCT04460456	A Study of SBT6050 Alone and in Combination With PD-1 Inhibitors in Subjects With Advanced HER2 Expressing Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460456	Nicht E6
(144)	NCT04468061	Sacituzumab Govitecan +/- Pembrolizumab in Metastatic TNBC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04468061	Nicht E1
(145)	NCT04485013	TTX-080 HLA-G Antagonist in Subjects With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04485013	Nicht E6
(146)	NCT04512261	TOPAZ: Tucatinib in COmbination With Pembrolizumab And TrastuZumab in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04512261	Nicht E6
(147)	NCT04634747	Phase 2 Study to Evaluate PVX-410 + Pembrolizumab + Chemotherapy for Metastatic, PD-L1+ Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04634747	Nicht E6
(148)	NCT04638751	ARGONAUT: Stool and Blood Sample Bank for Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04638751	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(149)	NCT04683445	Efficacy and Safety of Eribulin in the Treatment of Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04683445	Nicht E6
(150)	NCT04683679	A Study of Radiation Therapy With Pembrolizumab and Olaparib in Women Who Have Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04683679	Nicht E2
(151)	NCT04691375	A Study of PY314 in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04691375	Nicht E6
(152)	NCT04725331	A Clinical Trial Assessing BT-001 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Metastatic or Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04725331	Nicht E6
(153)	NCT04789096	Tucatinib Together With Pembrolizumab and Trastuzumab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04789096	Nicht E6
(154)	NCT04879849	A Study of TAK-676 With Pembrolizumab After Radiation Therapy to Treat a Number of Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04879849	Nicht E2
(155)	NCT04895358	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy for HR+/HER2- Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Breast Cancer (MK-3475-B49/KEYNOTE-B49). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895358	Nicht E1
(156)	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913337	Nicht E6
(157)	NCT04946227	Pembrolizumab and Paclitaxel in Hormone Receptor-positive, hyperMUTATted Metastatic Breast Cancer Identified by Whole exOme sequeNcing (,MUTATION2‘). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04946227	Nicht E6
(158)	NCT04954599	Phase ½ Clinical Trial of CP-506 (HAP) in Monotherapy or With Carboplatin or ICI. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04954599	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(159)	NCT04986852	Olinvacimab With Pembrolizumab in Patients With mTNBC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04986852	Nicht E6
(160)	NCT04990921	Study of Palliative Radiation Combined With Pembrolizumab in Unresectable Metastatic Stage IV Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04990921	Nicht E6
(161)	NCT05007106	MK-7684A With or Without Other Anticancer Therapies in Participants With Selected Solid Tumors (MK-7684A-005) (KEYVIBE-005). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05007106	Nicht E2
(162)	NCT05033756	Comprehensive Analysis of Predictors of the Treatment With Pembrolizumab and Olaparib in Patients With Unresectable or Metastatic HER2 Negative Breast Cancer and a Deleterious Germline Mutation or a Homologous Recombination Deficiency (COMPRENDO. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05033756	Nicht E6
(163)	NCT05069935	FT538 in Combination With Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069935	Nicht E6
(164)	NCT05070247	A Study of TAK-500 With or Without Pembrolizumab in Adults With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05070247	Nicht E6
(165)	NCT05082259	ASTEROID: A Trial of ASTX660 in Combination With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05082259	Nicht E6
(166)	NCT05082610	A Study of HMBD-002, a Monoclonal Antibody Targeting VISTA, as Monotherapy and Combined With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05082610	Nicht E6
(167)	NCT05093387	SGT-53, Carboplatin, and Pembrolizumab for the Treatment of Metastatic Triple Negative Inflammatory Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05093387	Nicht E6
(168)	NCT05094804	A Study of OR2805, a Monoclonal Antibody Targeting CD163, Alone and in Combination With a PD-1 Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05094804	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(169)	NCT05112536	Trilaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, in Patients With Early-Stage Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05112536	Nicht E6
(170)	NCT05145907	Study to Evaluate Safety and Efficacy of TJ107 Combine With PD-1 in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05145907	Nicht E6
(171)	NCT05159778	Phase 2 Study of Imprime PGG and Pembrolizumab in Patients With HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer (mBCA). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05159778	Nicht E6
(172)	NCT05163223	Therapeutic Cancer Vaccine (AST-301, pNGVL3-hICD) in Patients With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05163223	Nicht E2
(173)	NCT05174832	Induction of Cisplatin/Nab-paclitaxel/Pembrolizumab Followed by Olaparib/Pembrolizumab Maintenance in mTNBC Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05174832	Nicht E3
(174)	NCT05177796	Panitumumab and Pembrolizumab in Combination With Neoadjuvant Chemotherapy for the Treatment of Stage III-IV Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05177796	Nicht E6
(175)	NCT05187338	Triplex Checkpoint Inhibitors Therapy for Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05187338	Nicht E6
(176)	NCT05203445	A Study of Olaparib and Pembrolizumab in People With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) or Hormone Receptor-positive HER2-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05203445	Nicht E6
(177)	NCT05215574	Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05215574	Nicht E6
(178)	NCT05233696	Radiotherapy in Combo With Chemo and Immunotherapy in Patients With PD-L1 Positive Metastatic TNBC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05233696	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(179)	NCT05234606	A Safety and Preliminary Efficacy Study of SBT6290 Alone and in Combination With PD-(L)1 Inhibitors in Select Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05234606	Nicht E6
(180)	NCT05255666	Combination Liposomal Irinotecan and Pembrolizumab For Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) With Brain Metastases (BM). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05255666	Nicht E6
(181)	NCT05256745	RAGE Inhibition to Decrease Cancer Related Cognitive Decline (CRCD) in Women With Non-metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05256745	Nicht E6
(182)	NCT05269381	Personalized Neoantigen Peptide-Based Vaccine in Combination With Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors, The PNeoVCA Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05269381	Nicht E6
(183)	NCT05286437	Phase II Lenvatinib and Pembrolizumab in Endocrine Resistant Breast Cancer With Letrozole. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05286437	Nicht E6
(184)	NCT05311618	Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05311618	Nicht E6
(185)	NCT05318469	Ivermectin and Pembrolizumab for the Treatment of Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05318469	Nicht E6
(186)	NCT05329532	Modi-1 in Breast, Head and Neck, Ovarian, or Renal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05329532	Nicht E6
EU-CTR			
(187)	2013-004770-10	A phase Ib/II trial evaluating the efficacy of MK-3475 and trastuzumab in patients with trastuzumab-resistant, HER2-positive metastatic breast cancers. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004770-10	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(188)	2014-005386-67	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Basket Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected into Liver Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab in Phase 1b an [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005386-67	Nicht E6
(189)	2015-000294-13	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC) - (KEYNOTE-086). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000294-13	Nicht E6
(190)	2015-001020-27	A Randomized Open-Label Phase III Study of Single Agent Pembrolizumab versus Single Agent Chemotherapy per Physician's Choice for Metastatic Triple Negative Breast Cancer (mTNBC) – (KEYNOTE-119). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001020-27	Nicht E1
(191)	2015-005156-94	Protocol I3Y-MC-JPCE A Phase 1b Study of Abemaciclib in Combination with Pembrolizumab for Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer or Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005156-94	Nicht E6
(192)	2016-001314-25	A phase II study of Pembrolizumab plus Carboplatin in BRCA-related metastatic breast cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001314-25	Nicht E6
(193)	2016-001432-35	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Nega [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001432-35	Nicht E1
(194)	2016-001779-54	A multicenter phase II trial to evaluate the efficacy and safety of pembrolizumab and gemcitabine in patients with HER2-negative Advanced Breast Cancer (ABC). "PANGEA-Breast". EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001779-54	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(195)	2016-001868-11	A prospective, multicentre, open-label, randomized, phase II study of Pembrolizumab in combination with neoadjuvante (F)EC-Paclitaxel regimen in HER2-negative inflammatory breast cancer.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001868-11	Nicht E1
(196)	2016-002736-33	CHEMOIMMUNE - A Phase II study evaluating an anti-PD1 monoclonal antibody (pembrolizumab) in lymphopenic metastatic breast cancer patients treated with metronomic cyclophosphamide. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002736-33	Nicht E6
(197)	2016-003102-14	A PHASE II ONE-ARM OPEN-LABEL NEOADJUVANT STUDY OF PEMBROLIZUMAB IN COMBINATION WITH NAB-PACLITAXEL FOLLOWED BY PEMBROLIZUMAB IN COMBINATION WITH EPIRUBICIN AND CYCLOPHOSPHAMIDE IN PATIENTS WITH TR [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003102-14	Nicht E6
(198)	2016-003608-30	A Phase II, Multi Center Study of BGB324 in combination with Pembrolizumab in Patients with Previously Treated, Locally Advanced and Unresectable or Mestastic Triple Negative Breast Cancer (TNBC) o [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003608-30	Nicht E6
(199)	2016-004372-22	A Phase 1-2 Study of Ti-061 Alone and in combination with other anti-cancer agents in Patients with Advanced Malignancies. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004372-22	Nicht E6
(200)	2016-004513-27	A phase II study of pembrolizumab and eribulin in patients with HR-positive/HER2-negative metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004513-27	Nicht E6
(201)	2017-000508-92	c-TRAK TN: A clinical trial utilising ctDNA mutation tracking to detect minimal residual disease and trigger intervention in patients with moderate and high risk early stage triple negative breast [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000508-92	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(202)	2017-001111-36	An open label, dose escalation followed by dose expansion, safety and tolerability trial of CAN04, a fully humanized monoclonal antibody against IL1RAP, in subjects with solid malignant tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001111-36	Nicht E6
(203)	2017-002289-35	Single Arm, Open Label Phase 1b/2 Study of SGN-LIV1A in Combination with Pembrolizumab for First-Line Treatment of Patients with Unresectable Locally-Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast C [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002289-35	Nicht E6
(204)	2017-003343-37	Combination of pembrolizumab with oral metronomic cyclophosphamide in patients with chest wall breast cancer (PERICLES): A phase II study.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003343-37	Nicht E6
(205)	2017-004869-27	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination with Neoadjuvant Chemotherapy and Adjuvant Endocrine Therapy for the Treatment of High-Risk Early-Stage Es [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004869-27	Nicht E1
(206)	2018-003352-20	An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentch and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003352-20	Nicht E6
(207)	2018-003367-58	Targeting non-Luminal disease by PAM50 with pembrolizumab + paclitaxel in Hormone Receptor-positive/HER2-negative advanced/metastatic breast cancer, who have progressed on or after CDK 4/6 inhibito [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003367-58	Nicht E6
(208)	2018-003612-45	TREATMENT RESISTANCE FOLLOWING ANTI-CANCER THERAPIES (TRANSLATE). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003612-45	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(209)	2018-003747-37	A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) in Previously Treated Subjects with Selected Solid Tumors (LEAP-005). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003747-37	Nicht E6
(210)	2018-003996-37	A prospective, multicenter, open label, neoadjuvant phase II single arm study with pembrolizumab in combination with dual anti-HER2 blockade with trastuzumab and pertuzumab in early breast cancer p [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003996-37	Nicht E6
(211)	2018-004715-41	A Multicenter, Phase 2 Study of Teseaxel plus Three Different PD-(L)1 Inhibitors in Patients with Triple-Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer and Teseaxel Monotherapy in Elderly [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004715-41	Nicht E2
(212)	2019-001892-35	An Open-label, Randomized, Phase 2/3 Study of Olaparib Plus Pembrolizumab Versus Chemotherapy Plus Pembrolizumab After Induction of Clinical Benefit With First-line Chemotherapy Plus Pembrolizumab [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001892-35	Nicht E3
(213)	2019-004046-16	A Phase ½ First-in-Human Study of the Safety and Efficacy of IMC-F106C as a Single Agent and in Combination with Checkpoint Inhibitors in HLA-A*02:01-Positive Participants with Advanced PRAME-Pos [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004046-16	Nicht E6
(214)	2019-004706-10	A Phase I/II, First-In-Human, Multi-Part, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological, and Clinical Activity of DF1001 in Patient [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004706-10	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(215)	2020-000505-80	A phase I/IIa study of intra-tumoral BT-001 (TG6030) administered alone and in combination with pembrolizumab in patients with cutaneous or, subcutaneous lesions or easily injectable lymph nodes of [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000505-80	Nicht E6
(216)	2020-001940-25	A PHASE II OPEN-LABEL STUDY FOR THE COMPREHENSIVE ANALYSIS OF PREDICTORS OF THE TREATMENT WITH PEMBROLIZUMAB AND OLAPARIB IN PATIENTS WITH UNRESECTABLE OR METASTATIC HER2 NEGATIVE BREAST CANCER AND [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001940-25	Nicht E6
(217)	2020-005407-38	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study of Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy for the Treatment of Chemotherapy-Candidate Hormone Receptor-Positi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005407-38	Nicht E1
(218)	2021-001009-56	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Basket Study of MK-7684A, a Coformation of Vibostolimab (MK-7684) with Pembrolizumab (MK-3475), With or Without Other Anticancer Therapies in Participants with Se [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001009-56	Nicht E1
ICTRP			
(219)	ACTRN12614001181695	A pilot study of patients with oligometastases from breast cancer treated with stereotactic ablative body radiosurgery in combination with the anti-PD-1 antibody MK-3475. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001181695	Nicht E6
(220)	EUCTR2015-000294-13-ES	A Phase II Study of Pembrolizumab in Subjects with Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000294-13-ES	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(221)	EUCTR2015-001020-27-SE	A Study of Single Agent Pembrolizumab versus Single Agent Chemotherapy for Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001020-27-SE	Nicht E1
(222)	EUCTR2015-005156-94-BE	Study of Abemaciclib with Pembrolizumab in Patients with Stage IV Lung Cancer or Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005156-94-BE	Nicht E6
(223)	EUCTR2016-001314-25-IT	A phase II study of Pembrolizumab plus Carboplatin in BRCA-related metastatic breast cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001314-25-IT	Nicht E6
(224)	EUCTR2016-001779-54-ES	A clinical trial to evaluate the efficacy and safety of pembrolizumab and gemcitabine in patients with HER2-negative Advanced Breast Cancer. "PANGEA-Breast". ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001779-54-ES	Nicht E6
(225)	EUCTR2016-001868-11-FR	Phase 2 study in patient with HER2-negative inflammatory breast cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001868-11-FR	Nicht E1
(226)	EUCTR2016-003608-30-GB	A Phase II, Multi Center Study of BGB324 in combination with Pembrolizumab in Patients with Previously Treated, Locally Advanced and Unresectable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC) or Triple Negative Inflammatory Breast Cancer (TN-IBC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003608-30-GB	Nicht E6
(227)	EUCTR2016-003608-30-NO	BGB324 and immunotherapy for triple negative breast cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003608-30-NO	Nicht E6
(228)	EUCTR2016-004513-27-ES	A phase II study of pembrolizumab and eribulin in patients with HR-positive/HER2-negative metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004513-27-ES	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(229)	EUCTR2017-002289-35-ES	Safety and Efficacy of SGN-LIV1A Plus Pembrolizumab for Patients With Locally-Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002289-35-ES	Nicht E6
(230)	EUCTR2017-003343-37-IT	Study of combination of metronomic chemotherapy and reactivator of immune response in inflammatory breast cancer spread to the chest wall. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003343-37-IT	Nicht E6
(231)	EUCTR2017-004869-27-DE	A Clinical Trial for Newly Diagnosed High Risk ER+/HER2– (Estrogen Receptor Positive/ Human Epidermal growth factor receptor Negative) Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004869-27-DE	Nicht E1
(232)	EUCTR2017-004869-27-ES	A Clinical Trial for Newly Diagnosed High Risk ER+/HER2– (Estrogen Receptor Positive/ Human Epidermal growth factor receptor Negative) Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004869-27-ES	Nicht E1
(233)	EUCTR2017-004869-27-FR	A Clinical Trial for Newly Diagnosed High Risk ER+/HER2– (Estrogen Receptor Positive/ Human Epidermal growth factor receptor Negative) Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004869-27-FR	Nicht E1
(234)	EUCTR2017-004869-27-PT	A Clinical Trial for Newly Diagnosed High Risk ER+/HER2– (Estrogen Receptor Positive/ Human Epidermal growth factor receptor Negative) Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004869-27-PT	Nicht E1
(235)	EUCTR2018-003352-20-FR	A continuation study of atezolizumab in different tumor types. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003352-20-FR	Nicht E6
(236)	EUCTR2018-003367-58-ES	Clinical Trial to evaluate the efficacy of immunotherapy in a subset of Hormonal Receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer patients who have progressed to standard therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003367-58-ES	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(237)	EUCTR2018-003747-37-DE	Pembrolizumab plus lenvatinib as second-line plus intervention for select solid tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-DE	Nicht E6
(238)	EUCTR2018-003747-37-FR	Pembrolizumab plus lenvatinib as second-line plus intervention for select solid tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-FR	Nicht E6
(239)	EUCTR2018-004715-41-ES	N/A. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004715-41-ES	Nicht E2
(240)	EUCTR2018-004715-41-PL	N/A. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004715-41-PL	Nicht E2
(241)	EUCTR2019-001892-35-ES	Olaparib Plus Pembrolizumab as Post-Induction Therapy in Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001892-35-ES	Nicht E3
(242)	EUCTR2019-001892-35-HU	Olaparib Plus Pembrolizumab as Post-Induction Therapy in Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001892-35-HU	Nicht E3
(243)	EUCTR2019-002247-23-IT	Study on Pembrolizumab in preneoplastic high grade HPV-related vulvar and cervical lesions. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002247-23-IT	Nicht E6
(244)	EUCTR2019-004046-16-GB	Phase 1/2 Study of IMC-F106C in Advanced PRAME-Positive Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004046-16-GB	Nicht E6
(245)	EUCTR2020-000505-80-BE	A phase I/IIa clinical study of BT-001 in the treatment of patients with metastatic or advanced solid cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000505-80-BE	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(246)	EUCTR2020-001940-25-DE	This is a trial for patients with diagnosed advanced HER2-negative breast cancer and a mutation in the genes BRCA1/2, ATM, BARD1, CHEK2, FANCC, PALB2, RAD51C, RAD51D, SLX4, XRCC2 or tumor tissue (homologous recombination deficiency). The patients will be treated with a combination of pembrolizumab and olaparib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001940-25-DE	Nicht E6
(247)	EUCTR2021-001009-56-DE	MK-7684A With or Without Other Anticancer Therapies in Participants with Selected Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001009-56-DE	Nicht E1
(248)	KCT0003274	Phase II trial of pembrolizumab in hormone receptor-positive, hyperMUTATted metastatic breast cancer Identified by whole exOme sequeNcing ('MUTATION2'). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003274	Nicht E6
(249)	KCT0005975	Phase II trial of pembrolizumab and paclitaxel in hormone receptor-positive, hyperMUTATted metastatic breast cancer Identified by whole exOme sequeNcing ('MUTATION2'). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005975	Nicht E6
(250)	NCT01042379	I-SPY TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01042379	Nicht E2
(251)	NCT01174121	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01174121	Nicht E6
(252)	NCT01676753	Phase 1b Trial of Dinaciclib With Pembrolizumab for Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01676753	Nicht E6
(253)	NCT01986426	LTX-315 in Patients With Transdermally Accessible Tumours as Monotherapy or Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986426	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(254)	NCT02009449	A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449	Nicht E6
(255)	NCT02129556	Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Advanced, Trastuzumab-resistant, HER2-positive Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02129556	Nicht E6
(256)	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722	Nicht E6
(257)	NCT02303366	Pilot Study of Stereotactic Ablation for Oligometastatic Breast Neoplasia in Combination With the Anti-PD-1 Antibody MK-3475. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02303366	Nicht E6
(258)	NCT02318901	Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Advanced Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318901	Nicht E6
(259)	NCT02331251	Study of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Advanced Cancer (PembroPlus). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02331251	Nicht E6
(260)	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393248	Nicht E6
(261)	NCT02395627	Reversing Therapy Resistance With Epigenetic-Immune Modification. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02395627	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(262)	NCT02411656	Pembrolizumab in Treating Patients With Stage IV Metastatic or Recurrent Inflammatory Breast Cancer or Triple-Negative Breast Cancer Who Have Achieved Clinical Response or Stable Disease to Prior Chemotherapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02411656	Nicht E6
(263)	NCT02414269	Malignant Pleural Disease Treated With Autologous T Cells Genetically Engineered to Target the Cancer-Cell Surface Antigen Mesothelin. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414269	Nicht E6
(264)	NCT02419495	Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419495	Nicht E6
(265)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432963	Nicht E6
(266)	NCT02447003	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (MK-3475-086/KEYNOTE-086). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02447003	Nicht E6
(267)	NCT02513472	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eribulin Mesylate in Combination With Pembrolizumab in Participants With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02513472	Nicht E6
(268)	NCT02555657	Study of Single Agent Pembrolizumab (MK-3475) Versus Single Agent Chemotherapy for Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-119/KEYNOTE-119). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02555657	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(269)	NCT02622074	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment for Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-173/KEYNOTE-173). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02622074	Nicht E1
(270)	NCT02644369	Study of the Effects of Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644369	Nicht E6
(271)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748	Nicht E6
(272)	NCT02648477	Pembrolizumab and Doxorubicin Hydrochloride or Anti-Estrogen Therapy in Treating Patients With Triple-Negative or Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02648477	Nicht E6
(273)	NCT02657889	Niraparib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Triple-negative Breast Cancer or Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02657889	Nicht E6
(274)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661100	Nicht E6
(275)	NCT02730130	Study to Assess the Efficacy of Pembrolizumab Plus Radiotherapy in Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02730130	Nicht E6
(276)	NCT02734290	Standard of Care Chemotherapy Plus Pembrolizumab for Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02734290	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(277)	NCT02752685	Phase II Study of Pembrolizumab and Nab-paclitaxel in HER-2 Negative Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02752685	Nicht E1
(278)	NCT02755272	A Study of Pembrolizumab With Carboplatin and Gemcitabine in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02755272	Nicht E1
(279)	NCT02768701	Study Of Single-dose Cyclophosphamide +Pembrolizumab In Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02768701	Nicht E1
(280)	NCT02778685	Pembrolizumab, Letrozole, and Palbociclib in Treating Postmenopausal Patients With Newly Diagnosed Metastatic Stage IV Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02778685	Nicht E1
(281)	NCT02779751	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02779751	Nicht E6
(282)	NCT02819518	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs. Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-355/KEYNOTE-355). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02819518	Nicht E1
(283)	NCT02909452	Continuation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02909452	Nicht E2
(284)	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(285)	NCT02954874	Testing MK-3475 (Pembrolizumab) as Adjuvant Therapy for Triple Receptor-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02954874	Nicht E1
(286)	NCT02957968	Neoadjuvant Pembrolizumab + Decitabine Followed by Std Neoadj Chemo for Locally Advanced HER2- Breast Ca. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02957968	Nicht E6
(287)	NCT02971748	Pembrolizumab in Treating Patients With Hormone Receptor Positive, Localized Inflammatory Breast Cancer Who Are Receiving Hormone Therapy and Did Not Achieve a Pathological Complete Response to Chemotherapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02971748	Nicht E6
(288)	NCT02971761	Pembrolizumab and Enobosarm in Treating Patients With Androgen Receptor Positive Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02971761	Nicht E6
(289)	NCT02977468	Effects of MK-3475 (Pembrolizumab) on the Breast Tumor Microenvironment in Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02977468	Nicht E6
(290)	NCT02981303	Study of Imprime PGG and Pembrolizumab in Advanced Melanoma and Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981303	Nicht E6
(291)	NCT02990845	Pembrolizumab and Exemestane/ Leuprolide in Premenopausal HR+/ HER2- Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02990845	Nicht E6
(292)	NCT02999477	A Study Of Changes In PD-L1 Expression During Preoperative Treatment With Nab-Paclitaxel And Pembrolizumab In Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02999477	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(293)	NCT03004183	SBRT and Oncolytic Virus Therapy Before Pembrolizumab for Metastatic TNBC and NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03004183	Nicht E6
(294)	NCT03012230	Pembrolizumab and Ruxolitinib Phosphate in Treating Patients With Metastatic Stage IV Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03012230	Nicht E6
(295)	NCT03018080	Pilot Study of Paclitaxel Plus Pembrolizumab in Metastatic HER2-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03018080	Nicht E6
(296)	NCT03025035	Pembrolizumab in Combination With Olaparib in Advanced BRCA-mutated or HDR-defect Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03025035	Nicht E6
(297)	NCT03025880	Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab and Gemcitabine in HER2-negative ABC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03025880	Nicht E6
(298)	NCT03032107	A Study Of Pembrolizumab In Combination With Trastuzumab-DM1. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03032107	Nicht E6
(299)	NCT03044730	Pembrolizumab and Capecitabine in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Triple Negative or Hormone-Refractory Breast Cancer That Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03044730	Nicht E6
(300)	NCT03051659	A Randomized Phase II Study Of Eribulin Mesylate With or Without Pembrolizumab For Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03051659	Nicht E1
(301)	NCT03051672	Phase II PEMBROLIZUMAB + PALLIATIVE RADIOTHERAPY IN BC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03051672	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(302)	NCT03095352	Pembrolizumab With Carboplatin Compared to Carboplatin Alone in Breast Cancer Patients With Chest Wall Disease. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03095352	Nicht E2
(303)	NCT03106415	Pembrolizumab and Binimetinib in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03106415	Nicht E6
(304)	NCT03121352	Carboplatin, Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03121352	Nicht E6
(305)	NCT03139851	Evaluation of Pembrolizumab in Lymphopenic Metastatic Breast Cancer Patients Treated With Metronomic Cyclophosphamide. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03139851	Nicht E6
(306)	NCT03145961	A Trial Using ctDNA Blood Tests to Detect Cancer Cells After Standard Treatment to Trigger Additional Treatment in Early Stage Triple Negative Breast Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03145961	Nicht E2
(307)	NCT03197389	Effect of Pembrolizumab (Keytruda®) on Biomarkers in Early Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197389	Nicht E6
(308)	NCT03213041	Pembrolizumab and Carboplatin in Treating Patients With Circulating Tumor Cells Positive Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03213041	Nicht E6
(309)	NCT03222856	Ph II Study of Pembrolizumab & Eribulin in Patients With HR+/HER2- MBC Previously Treated With Anthracyclines & Taxanes. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03222856	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(310)	NCT03225547	Study of Pembrolizumab and Mifepristone in Patients With Advanced HER2-negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03225547	Nicht E6
(311)	NCT03237572	Focused Ultrasound and Pembrolizumab in Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03237572	Nicht E1
(312)	NCT03272334	Her2-BATS and Pembrolizumab in Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03272334	Nicht E6
(313)	NCT03289819	Neoadjuvant Pembrolizumab(Pbr)/Nab-Paclitaxel Followed by Pbr/Epirubicin/Cyclophosphamide in TNBC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03289819	Nicht E6
(314)	NCT03310957	Safety and Efficacy of SGN-LIV1A Plus Pembrolizumab for Patients With Locally-Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310957	Nicht E6
(315)	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950	Nicht E6
(316)	NCT03362060	PVX-410 Vaccine Plus Pembrolizumab in HLA-A2+ Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03362060	Nicht E6
(317)	NCT03366844	Breast Cancer Study of Preoperative Pembrolizumab + Radiation. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03366844	Nicht E6
(318)	NCT03393845	Study of Pembrolizumab Plus Fulvestrant in Hormone Receptor Positive, HER-2 Negative Advanced/Metastatic Breast Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03393845	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(319)	NCT03396445	Study of MK-5890 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Advanced Solid Tumors (MK-5890-001). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396445	Nicht E2
(320)	NCT03412877	Administration of Autologous T-Cells Genetically Engineered to Express T-Cell Receptors Reactive Against Neoantigens in People With Metastatic Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03412877	Nicht E6
(321)	NCT03428802	Pembrolizumab in Treating Participants With Metastatic, Recurrent or Locally Advanced Cancer and Genomic Instability. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03428802	Nicht E6
(322)	NCT03432741	Direct Tumor Microinjection and FDG-PET in Testing Drug Sensitivity in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma, Hodgkin Lymphoma, or Stage IV Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03432741	Nicht E6
(323)	NCT03435952	Pembrolizumab With Intratumoral Injection of Clostridium Novyi-NT. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03435952	Nicht E6
(324)	NCT03449238	Pembrolizumab And Stereotactic Radiosurgery (Srs) Of Selected Brain Metastases In Breast Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03449238	Nicht E6
(325)	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451	Nicht E2
(326)	NCT03492918	Pembrolizumab in Hormone Receptor-positive, hyperMUTATted Metastatic Breast Cancer Identified by Whole exOme sequeNcing (,MUTATION2'). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03492918	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(327)	NCT03514121	FPA150 in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03514121	Nicht E6
(328)	NCT03515798	Study of Immunotherapy in Combination With Chemotherapy in HER2-negative Inflammatory Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03515798	Nicht E2
(329)	NCT03567720	Tavo and Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Patients With Inoperable Locally Advanced or Metastatic TNBC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03567720	Nicht E6
(330)	NCT03591276	Phase 1b Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin and Pembrolizumab in Endocrine-resistant Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03591276	Nicht E6
(331)	NCT03599453	Chemokine Modulation Therapy and Pembrolizumab in Treating Participants With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03599453	Nicht E6
(332)	NCT03621982	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982	Nicht E6
(333)	NCT03632941	A Study to Evaluate Concurrent VRP-HER2 Vaccination and Pembrolizumab for Patients With Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03632941	Nicht E2
(334)	NCT03639948	Neoadjuvant Phase II Study of Pembrolizumab And Carboplatin Plus Docetaxel in Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03639948	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(335)	NCT03644589	Effect of Pembrolizumab and Cisplatin on Metastatic, Locally Recurrent or Inoperable Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03644589	Nicht E6
(336)	NCT03720431	TTAC-0001 and Pembrolizumab Phase Ib Combination Trial in Metastatic Triple-negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03720431	Nicht E1
(337)	NCT03732391	Phase 2 Study of Pembrolizumab+Carboplatin in Breast Related Cancer Antigens-related Metastatic Breast Cancer (PEMBRACA). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732391	Nicht E6
(338)	NCT03747120	Neoadjuvant Her2-targeted Therapy and Immunotherapy With Pembrolizumab. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747120	Nicht E1
(339)	NCT03752723	Study of GX-I7 in Combination With Pembrolizumab in Refractory or Relapsed (R/R) TNBC Subjects(GX-I7-CA-006/KEYNOTE-899). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03752723	Nicht E6
(340)	NCT03755739	Trans-Artery/Intra-Tumor Infusion of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755739	Nicht E6
(341)	NCT03761914	Galinpepimut-S in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761914	Nicht E6
(342)	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850	Nicht E6
(343)	NCT03789097	Vaccination With Flt3L, Radiation, and Poly-ICLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03789097	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(344)	NCT03797326	Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Previously Treated Participants With Select Solid Tumors (MK-7902-005/E7080-G000-224/LEAP-005). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03797326	Nicht E1
(345)	NCT03804944	Converting HR+ Breast Cancer Into an Individualized Vaccine. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03804944	Nicht E1
(346)	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110	Nicht E6
(347)	NCT03841747	Paclitaxel Plus Pembrolizumab vs. Paclitaxel Weekly in ER+ Luminal B Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841747	Nicht E6
(348)	NCT03849469	A Study of XmAb@22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469	Nicht E6
(349)	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524	Nicht E6
(350)	NCT03879174	Pembrolizumab And Tamoxifen Among Women With Advanced Hormone Receptor Positive Breast Cancer And Esr1 Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03879174	Nicht E6
(351)	NCT03952325	Tesetaxel Plus 3 Different PD-(L)1 Inhibitors in Patients With Triple-Negative MBC and Tesetaxel Monotherapy in Patients With HER2-Negative MBC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03952325	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(352)	NCT03971045	Pembrolizumab and Oral Metronomic Cyclophosphamide in Patients With Chest Wall Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03971045	Nicht E6
(353)	NCT03982004	Epicutaneous Cryoimmunotherapy Combined With Pembrolizumab for Cutaneous Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03982004	Nicht E6
(354)	NCT03988036	A Study With Pembrolizumab in Combination With Dual Anti-HER2 Blockade With Trastuzumab and Pertuzumab in Early Breast Cancer Patients With Molecular HER2-enriched Intrinsic Subtype (Keyriched-1). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03988036	Nicht E6
(355)	NCT03989089	Study of Pembrolizumab in Metastatic HER2-negative Breast Cancer Patients With APOBEC3B Mutation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03989089	Nicht E6
(356)	NCT04024800	Establishing the Recommended Biological Dose for AE37 Peptide Vaccine in Combination With Pembrolizumab That Will Enhance the Tumor-specific Immune Response and Demonstrate Efficacy in Patients With Advanced Triple-negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04024800	Nicht E6
(357)	NCT04042701	DS8201a and Pembrolizumab in Participants With Locally Advanced/Metastatic Breast or Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04042701	Nicht E6
(358)	NCT04060342	GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04060342	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(359)	NCT04095689	Docetaxel Chemotherapy and Pembrolizumab Plus Interleukin-12 Gene Therapy and L-NMMA in Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04095689	Nicht E6
(360)	NCT04099277	A Study of LY3435151 in Participants With Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099277	Nicht E6
(361)	NCT04140526	Safety, PK and Efficacy of ONC-392 in Monotherapy and in Combination of Anti-PD-1 in Advanced Solid Tumors and NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526	Nicht E6
(362)	NCT04190056	Pembrolizumab and Tamoxifen With or Without Vorinostat for the Treatment of Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04190056	Nicht E1
(363)	NCT04191135	Study of Olaparib Plus Pembrolizumab Versus Chemotherapy Plus Pembrolizumab After Induction With First-Line Chemotherapy Plus Pembrolizumab in Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-7339-009/KEYLYNK-009). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04191135	Nicht E1
(364)	NCT04230109	Sacituzumab Govitecan In TNBC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04230109	Nicht E6
(365)	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113	Nicht E6
(366)	NCT04244552	A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244552	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(367)	NCT04251169	Pembrolizumab + Paclitaxel in Hormone Receptor-positive (HR+)/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative (HER2-) Non-luminal (by PAM50) Advanced Breast Cancer After Cyclin-dependent Kinase 4/6 (CDK4/6) Inhibitors Progression. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04251169	Nicht E6
(368)	NCT04265872	Bortezomib Followed by Pembrolizumab and Cisplatin in metTNBC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04265872	Nicht E6
(369)	NCT04301011	Study of TBio-6517, Given Intratumorally, Alone or in Combination With Pembrolizumab, in Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04301011	Nicht E6
(370)	NCT04332653	NT-17 (Efineptakin Alfa) in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04332653	Nicht E6
(371)	NCT04348747	Dendritic Cell Vaccines Against Her2/Her3, Cytokine Modulation Regimen, and Pembrolizumab for the Treatment of Brain Metastasis From Triple Negative Breast Cancer or HER2+ Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04348747	Nicht E6
(372)	NCT04348916	Study of ONCR-177 Alone and in Combination With PD-1 Blockade in Adult Subjects With Advanced and/or Refractory Cutaneous, Subcutaneous or Metastatic Nodal Solid Tumors or With Liver Metastases of Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04348916	Nicht E6
(373)	NCT04373031	Pembrolizumab, IRX-2, and Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04373031	Nicht E3
(374)	NCT04418219	Breast Cancer Vaccine in Combination With Pembrolizumab for Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04418219	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(375)	NCT04427293	Preoperative Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer (TNBC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04427293	Nicht E6
(376)	NCT04432857	AN0025 and Pembrolizumab Combination in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432857	Nicht E6
(377)	NCT04443348	Pre-op Pembro + Radiation Therapy in Breast Cancer (P-RAD). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04443348	Nicht E3
(378)	NCT04448886	Sacituzumab Govitecan +/- Pembrolizumab In HR+ / HER2 - MBC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04448886	Nicht E1
(379)	NCT04454528	BreastVax: Radiation Boost to Enhance Effectiveness of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Operable Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04454528	Nicht E1
(380)	NCT04468061	Sacituzumab Govitecan +/- Pembrolizumab in Metastatic TNBC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04468061	Nicht E1
(381)	NCT04512261	TOPAZ: Tucatinib in COmbination With Pembrolizumab And TrastuZumab in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Brain Metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04512261	Nicht E6
(382)	NCT04634747	Phase 2 Study to Evaluate PVX-410 + Pembrolizumab + Chemotherapy for Metastatic, PD-L1+ Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04634747	Nicht E6
(383)	NCT04683679	A Study of Radiation Therapy With Pembrolizumab and Olaparib in Women Who Have Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04683679	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(384)	NCT04691375	A Study of PY314 in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04691375	Nicht E6
(385)	NCT04725331	A Clinical Trial Assessing BT-001 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Metastatic or Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04725331	Nicht E6
(386)	NCT04789096	Tucatinib Together With Pembrolizumab and Trastuzumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04789096	Nicht E6
(387)	NCT04879849	A Study of TAK-676 With Pembrolizumab After Radiation Therapy to Treat a Number of Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04879849	Nicht E2
(388)	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337	Nicht E6
(389)	NCT04946227	Pembrolizumab and Paclitaxel in Hormone Receptor-positive, hyperMUTATED Metastatic Breast Cancer Identified by Whole exome sequencing (,MUTATION2'). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04946227	Nicht E6
(390)	NCT04986852	Olinvacimab With Pembrolizumab in Patients With mTNBC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04986852	Nicht E6
(391)	NCT04990921	Study of Palliative Radiation Combined With Pembrolizumab in Unresectable Metastatic Stage IV Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04990921	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(392)	NCT05033756	Comprehensive Analysis of Predictors of the Treatment With Pembrolizumab and Olaparib in Patients With Unresectable or Metastatic HER2 Negative Breast Cancer and a Deleterious Germline Mutation or a Homologous Recombination Deficiency (COMPRENDO). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05033756	Nicht E6
(393)	NCT05070247	A Study of TAK-500 With or Without Pembrolizumab in Adults With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05070247	Nicht E6
(394)	NCT05082259	ASTEROID: A Trial of ASTX660 in Combination With Pembrolizumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05082259	Nicht E6
(395)	NCT05082610	A Study of HMBD-002, a Monoclonal Antibody Targeting VISTA, as Monotherapy and Combined With Pembrolizumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05082610	Nicht E6
(396)	NCT05112536	Trilaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, in Patients With Early-Stage Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05112536	Nicht E6
(397)	NCT05145907	Study to Evaluate Safety and Efficacy of TJ107 Combine With PD-1 in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05145907	Nicht E6
(398)	NCT05163223	A Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of an Adjuvant Therapeutic Cancer Vaccine (AST-301, pNGVL3-hICD) in Patients With Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05163223	Nicht E2
(399)	NCT05203445	A Study of Olaparib and Pembrolizumab in People With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) or Hormone Receptor-positive HER2-negative Breast Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05203445	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(400)	NCT05215574	Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215574	Nicht E6
(401)	NCT05233696	Radiotherapy in Combo With Chemo and Immunotherapy in Patients With PD-L1 Positive Metastatic TNBC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05233696	Nicht E6
(402)	NCT05234606	A Safety and Preliminary Efficacy Study of SBT6290 Alone and in Combination With PD-(L)1 Inhibitors in Select Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05234606	Nicht E6
(403)	NCT05255666	Combination Liposomal Irinotecan and Pembrolizumab For Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) With Brain Metastases (BM). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05255666	Nicht E6
(404)	PER-066-15	A RANDOMIZED OPEN-LABEL PHASE III STUDY OF SINGLE AGENT PEMBROLIZUMAB VERSUS SINGLE AGENT CHEMOTHERAPY PER PHYSICIAN'S CHOICE FOR METASTATIC TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER (MTNBC) – (KEYNOTE-119). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-066-15	Nicht E1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-103 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 4-103 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-103 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 522

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die primären Studienziele der Studie sind der Vergleich der pCR-Rate sowie des ereignisfreien Überlebens bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, gegenüber denen, die Placebo erhielten, jeweils in Kombination mit einer Chemotherapie, bei der Behandlung eines lokal fortgeschrittenen TNBC.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III Studie.</p> <p>Geeignete Patienten wurden mit Zuteilungsverhältnis 2 : 1 in folgende Behandlungsgruppen randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsarm: <ul style="list-style-type: none"> ○ Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel + Carboplatin über 4 Zyklen, gefolgt von [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid über 4 Zyklen) ○ Operation ○ Adjuvante Phase: Pembrolizumab • Kontrollarm: <ul style="list-style-type: none"> ○ Neoadjuvante Phase: Placebo in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel + Carboplatin über 4 Zyklen, gefolgt von [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid über 4 Zyklen) ○ Operation ○ Adjuvante Phase: Placebo
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 2 vom 01.05.2018:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung für den Zeitpunkt der ersten Interimanalyse, sodass diese stattfindet nachdem mindestens 500 Patienten die Operation abgeschlossen haben • Eine zweite Interimanalyse für pCR wurde hinzugefügt • Vergrößerung der Fallzahl von ca. 855 Patienten auf ca. 1.150 Patienten <p><u>Amendment 3 vom 17.10.2018:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse des ereignisfreien Überlebens wurde für die zweite Interimanalyse hinzugefügt • Der Zeitpunkt der zweiten Interimanalyse wurde angepasst

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Amendment 4 vom 26.02.2020:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass der Zeitpunkt für die Interimanalysen für das Ereignisfreie Überleben auf den tatsächlich beobachteten Ereignisse basieren
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigte TNBC gemäß den neuesten American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP)-Richtlinien • Zuvor unbehandelte, lokal fortgeschrittene, nicht metastasierte (M0) TNBC, das wie folgt definiert ist: kombinierter Primärtumor (T) und regionaler Lymphknoten (N) gemäß den aktuellen AJCC-Staging-Kriterien für Brustkrebs-Staging, vom Prüfarzt auf der Grundlage einer radiologischen und/oder klinischen Untersuchung beurteilt: <ul style="list-style-type: none"> ○ T1c, N1-N2 ○ T2, N0-N2 ○ T3, N0-N2 ○ T4a-d, N0-N2 • Kern-Stanzbiopsie, bestehend aus mindestens 2 separaten Tumorkernbereichen aus dem Primärtumor • ECOG-PS von 0 oder 1 durchgeführt an einem der ersten 10 Tagen nach Beginn der Behandlung • Angemessene Organfunktion • Links-ventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) $\geq 50\%$ oder \geq Lower Limit of Normal (LLN), beurteilt durch Echokardiografie (ECHO) oder Multiple-Gated Radionuklid-Angiografie (MUGA)-Scan beim Screening • Verwendung einer zuverlässigen Methode zur Kontrazeption bei Männern im zeugungsfähigen und Frauen im gebärfähigen Alter. • Negativer Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter <u>Ausschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Invasive Tumorzellen ≤ 5 Jahre vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung, mit Ausnahme von adäquat behandeltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom oder in situ Gebärmutterhalskrebs • Vorgegangene Chemotherapie, gezielte Therapie und Strahlentherapie innerhalb der letzten 12 Monate • Eine vorherige Therapie mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Wirkstoff oder einem Wirkstoff, der auf einen anderen ko-inhibitorischen T-Zell-Rezeptor gerichtet ist • Teilnahme an einer klinischen Interventionsstudie mit einem Prüfpräparat oder -gerät oder innerhalb

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von 4 Wochen nach der ersten Behandlungsdosis in dieser Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung einen Lebendimpfstoff erhalten • Eine aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten 2 Jahren eine systemische Behandlung erforderlich gemacht hat. Eine Ersatztherapie gilt nicht als Form der systemischen Behandlung • Diagnose einer Immunschwäche oder Erhalt einer systemischen Steroidtherapie oder einer anderen Form der immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung • Vorgeschichte einer Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infektion • Bekannte aktive Hepatitis B oder Hepatitis C • Vorgeschichte einer Pneumonitis (nicht infektiös), die Steroide erforderte, oder aktuelle Pneumonitis • Eine aktive Infektion hat, die eine systemische Therapie erfordert • Schwere Herz-Kreislauf-Erkrankung, wie z. B.: <ul style="list-style-type: none"> ○ Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom oder Koronarangioplastie/Stenting/Bypass-Transplantation in den letzten 6 Monaten ○ Herzinsuffizienz (Chronic Heart Failure, CHF) New York Heart Association (NYHA) Klasse II-IV oder CHF NYHA Klasse III oder IV in der Vorgeschichte • Vorgeschichte oder aktuelle Anzeichen einer Erkrankung, Therapie, Laboranomalie oder eines anderen Umstands, die die Ergebnisse der Studie verfälschen oder die Teilnahme während der gesamten Dauer der Studie beeinträchtigen könnten. • Bekannte psychiatrische Störungen oder Drogenmissbrauch, die die Zusammenarbeit mit den Anforderungen der Studie beeinträchtigen würden. • Schwangere oder stillende Frauen oder solche, die während der voraussichtlichen Dauer der Studie ein Kind erwarten • Bekannte Überempfindlichkeit gegen die Bestandteile der Studienmedikation oder deren Analoga • Vorgeschichte einer aktiven Bacillus Tuberkulose
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 177 Zentren in 21 Ländern durchgeführt: USA, Kanada, Brasilien, Kolumbien, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Schweden, Großbritannien, Irland, Israel, Polen, Russland, Türkei, Australien, Südkorea, Taiwan, Portugal, Japan, Singapur
5	Interventionen	Arm 1: Pembrolizumab + Chemotherapie (Pembrolizumab Q3W + Paclitaxel wöchentlich + Carboplatin Q3W oder wöchentlich * 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab +Doxurubicin oder Epirubicin +

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Cyclophosphamide Q3W * 4 Zyklen als neoadjuvante Therapie vor einer Operation; gefolgt von 9 Zyklen Pembrolizumab Q3W als adjuvante Therapie nach einer Operation) Arm 2: Placebo + Chemotherapie (Placebo Q3W + Paclitaxel wöchentlich + Carboplatin Q3W oder wöchentlich * 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamide Q3W * 4 Zyklen als neoadjuvante Therapie vor einer Operation; gefolgt von 9 Zyklen Placebo Q3W als adjuvante Therapie nach einer Operation)
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	<p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pCR-Rate mit Anwendung der Definition von ypT0/Tis ypN0 • Ereignisfreies Überleben <p>Key-Sekundärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pCR-Rate mit Anwendung einer alternativen Definition von ypT0/Tis ypN0 bei Patienten mit PD-L1 (+) Tumoren (CPS ≥ 1) • pCR-Rate bei Patienten mit PD-L1 (+) Tumoren (CPS ≥ 1) • Ereignisfreies Überleben bei Patienten mit PD-L1 (+) Tumoren (CPS ≥ 1) • pCR-Rate mit Anwendung einer alternativen Definition von ypT0/Tis ypN0 (Fehlen von invasivem Krebs in der Brust, unabhängig von einem duktalem Karzinom in situ oder einer Nodalbeteiligung) bei Patienten mit PD-L1 (+) Tumoren (CPS ≥ 1) • Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit PD-L1 (+) Tumoren (CPS ≥ 1) • Sicherheit • EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In der Studie werden etwa 1.150 Patienten in einem Verhältnis von 2 : 1 (Pembrolizumab:Placebo) randomisiert. Die Fallzahl wurde durch das Ereignisfreie Überleben bestimmt. <u>pCR</u> Die finale pCR-Analyse wird durchgeführt, wenn der Einschluss der Patienten in die Studie beendet ist und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>~1.000 Patienten die Operation abgeschlossen haben nach ~6 Monaten neoadjuvanter Behandlung.</p> <p>Eine Fallzahl von ~1.000 ergibt eine Power von ~95 %, um einen wahren Unterschied in der pCR-Rate von 15 Prozentpunkten bei einem einseitigen $\alpha = 0,5$ % zu erkennen. Die Berechnungen beruhen auf den folgenden Annahmen: (1) α wird der pCR-Hypothese zugewiesen; (2) die zugrundeliegende pCR liegt bei 50 % im Kontrollarm, und bei 65 % im Interventionsarm bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem TNBC; (3) Eine Abbrecherquote von ~10 %</p> <p><u>Ereignisfreies Überleben (EFS)</u></p> <p>Der Zeitpunkt der finalen Analyse der Studie ist ereignisorientiert und wird durchgeführt, nachdem etwa 327 EFS-Ereignisse beobachtet wurden, es sei denn, die Studie wird vorzeitig abgebrochen.</p> <p>Mit einem α von 2 % (einseitig) und einer Fallzahl von ~1150 Patienten hat die Studie eine Power von ~80 % für das Ereignisfreie Überleben, wenn man davon ausgeht, dass die wahre HR (Pembrolizumab vs. Placebo) 0,71 beträgt. Die Berechnungen beruhen auf den folgenden Annahmen: (1) Das Ereignisfreie Überleben folgt einer gemischten Poisson-Verteilung mit einer Rate von ~78 % nach 36 Monaten und einer Heilungsrate von ~50 % im Placebo-Arm, (2) einem Aufnahmezeitraum von 18 Monaten und einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 84 Monaten und (3) einer jährlichen Abbrecherquote von 2 % und einer zusätzlichen Abbrecherquote von ~3 % bis ~5 % nach der Operation.</p> <p><u>OS</u></p> <p>Mit einem α von 2 % (einseitig) und einer Fallzahl von ~1150 Patienten hat die Studie eine Power von ~79,7 % für das OS, wenn man davon ausgeht, dass die wahre HR (Pembrolizumab vs. Placebo) 0,70 beträgt. Die Berechnungen beruhen auf den folgenden Annahmen: (1) Das Ereignisfreie Überleben folgt einer gemischten Poisson-Verteilung mit einer Rate von ~81 % nach 36 Monaten und einer Heilungsrate von ~50 % im Placebo-Arm (2) einem Aufnahmezeitraum von 18 Monaten und einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 84 Monaten und (3) einer jährlichen Abbrecherquote von 2 % und einer zusätzlichen Abbrecherquote von ~3 % bis ~5 % nach der Operation.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es werden vier Interimanalysen (IA) durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IA1: ~18 Monate nach dem ersten randomisierten Patienten, wenn ~500 Patienten die Operation abgeschlossen haben nach ~6 Monaten neoadjuvanter Behandlung • IA2: ~24 Monate nach dem ersten randomisierten Patienten, wenn ~ 93 EFS-Ereignisse aufgetreten sind und ~1.000 Patienten die Operation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>abgeschlossen haben nach ~6 Monaten neoadjuvanter Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> • IA3: ~36 Monate nach dem ersten randomisierten Patienten • IA4: ~48 Monate nach dem ersten randomisierten Patienten • IA5: ~60 Monate nach dem ersten randomisierten Patienten • IA6: ~72 Monate nach dem ersten randomisierten Patienten • IA7: ~84 Monate nach dem ersten randomisierten Patienten
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wird zentral über ein interaktives Web- oder Sprachdialogsystem (IVRS) erfolgen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach den folgenden Faktoren stratifiziert: <ul style="list-style-type: none"> • Nodalstatus (positiv vs. negativ) • Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) • Carboplatin-Behandlung (Q3W vs. Wöchentlich)
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 IVRS im Zuteilungsverhältnis 2 : 1 in die 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 IVRS 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?	<ul style="list-style-type: none"> a) ja b) nein c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Pembrolizumab und Placebo werden von einem nicht verblindeten Pharmazeuten oder qualifizierten Mitarbeiter des Zentrums verabreicht. Die Patienten und die Prüfarzte, die an

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der Behandlung oder klinischen Bewertung der Patienten beteiligt sind, kennen die Gruppenzuordnung nicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Wirksamkeitsanalysen basierten auf der ITT-Population, die alle randomisierten Teilnehmer umfasst. Die Teilnehmer werden in die Behandlungsgruppe zugeordnet, in die sie randomisiert worden waren.</p> <p>Die stratifizierte Methode von Miettinen und Nurminen wurde für den Vergleich der pCR-Raten zwischen den beiden Behandlungsarmen verwendet.</p> <p>Die nichtparametrische Kaplan-Meier-Methode wurde zur Schätzung der EFS-Kurve in jeder Behandlungsgruppe verwendet. Der Behandlungsunterschied wurde mit dem stratifizierten Log-Rank-Test berechnet. Ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Efron-Methode wurde verwendet, um das Ausmaß des Behandlungsunterschieds zwischen den Behandlungsgruppen zu berechnen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen wurden für die folgenden Variablen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nodalstatus (positiv vs. negativ) • Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) • Wahl von Carboplatin (Q3W vs. Wöchentlich) • Tumor-PD-L1-Status (positiv vs. negativ) • Menopausenstatus (prä- vs. postmenopausal) • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Region (Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt) • Ethnie (hispanisch vs. nicht-hispanisch) • ECOG-PS (0 vs. 1) • HER2-Status (2+ vs. 0-1+) • LDH (≥ ULN vs. < ULN)
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	<p>Pembrolizumab vs. Placebo</p> <p>a) 784 vs. 390</p> <p>b) 783 vs. 389</p> <p>c) 784 vs. 390</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen	Siehe Flow-Chart.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/ Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Visite des ersten Patienten: 07. März 2017 Letzte Visite des letzten Patienten: Laufende Studie
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufende Studie
a: nach CONSORT 2010		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

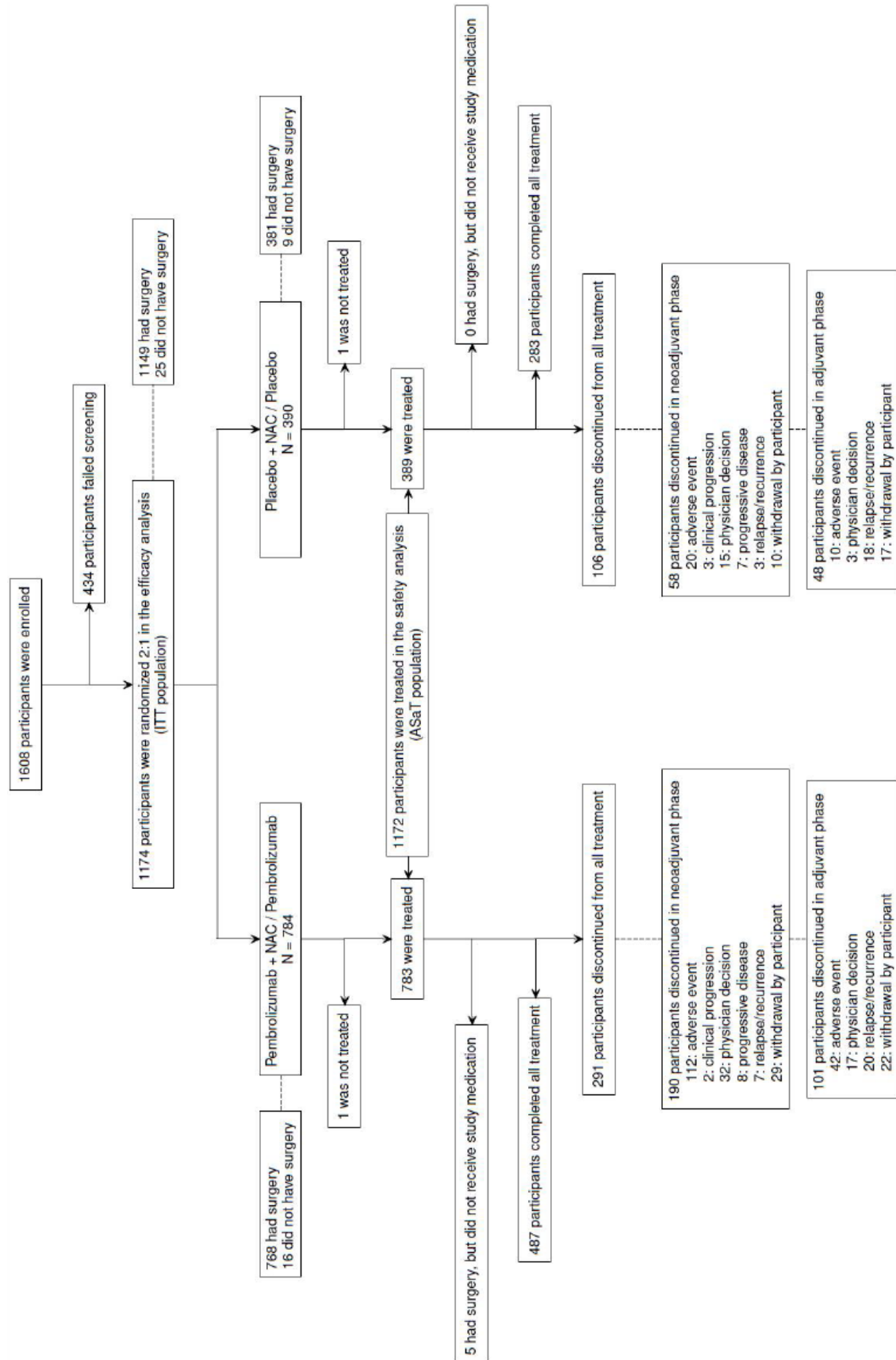


Abbildung 80: Flow-Chart der Studie KEYNOTE 522

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 522

Studie: KEYNOTE 522

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht KEYNOTE 522: A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC)	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:

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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 522 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser doppelblinden Studie waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 522 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:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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 522 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 522 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Ereignisfreies Überleben (EFS) als niedrig bewertet.

Endpunkt: Pathologische Komplettremission**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Pathologische Komplettremission wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 522 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Pathologische Komplettremission als niedrig bewertet.

Endpunkt: Brusterhaltende Operationen**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Rate der Brusterhaltenden Operation (BCS) wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 522 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Rate der Brusterhaltenden Operation als niedrig bewertet.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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

Die Rücklaufquoten betragen bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D VAS) in der neoadjuvanten Phase über 70 %. In der adjuvanten Phase betrug die Rücklaufquote zu Beginn etwas über 60 % im Interventionsarm und etwa 70 % im Kontrollarm. Über den weiteren Verlauf nimmt die Rücklaufquote weiter ab. In der kurativen Behandlungssituation ist eine vorübergehende Verschlechterung der Symptomatik und des Gesundheitszustandes zu erwarten, besonders relevant ist für die Patienten, dass nach erfolgter Therapie keine Einschränkungen durch die Erkrankung zu verzeichnen sind. Da zu diesen späten Zeitpunkten, die für die Patienten in der kurativen Behandlungssituation von besonderer Relevanz sind, die Rücklaufquoten unter 70 % sind, wird hier von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-BR23 und der EQ-5D VAS) ist somit als hoch anzusehen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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

Die Rücklaufquoten betragen bei beiden Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23) in der neoadjuvanten Phase über 70 %. In der adjuvanten Phase betrug die Rücklaufquote zu Beginn etwas über 60 % im Interventionsarm und etwa 70 % im Kontrollarm. Über den weiteren Verlauf nimmt die Rücklaufquote weiter ab. In der kurativen Behandlungssituation ist eine vorübergehende Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erwarten, besonders relevant ist für die Patienten, dass nach erfolgter Therapie keine Einschränkungen durch die Erkrankung zu verzeichnen sind. Da zu diesen späten Zeitpunkten, die für die Patienten in der kurativen Behandlungssituation von besonderer Relevanz sind, die Rücklaufquoten unter 70 % sind, wird hier von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

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

Endpunkt: Nebenwirkungen (Gesamtraten, gegliedert nach SOC und PT, AEOSI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Nebenwirkungen 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