

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Pembrolizumab (KEYTRUDA®)*

MSD Sharp & Dohme GmbH

## Modul 4 C

*Behandlung von Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR  
bei Erwachsenen: Nicht resezierbares oder metastasierendes  
Magenkarzinom*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>14</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>20</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	25
4.2 Methodik.....	37
4.2.1 Fragestellung.....	37
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	40
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	46
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	47
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	47
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	48
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	50
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	51
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	51
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	53
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	53
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	54
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	54
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	55
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden.....	59
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	64
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	65
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	65
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	66
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	71
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	71
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	73
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	78
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	79
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	81
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	91
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	92
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	92

4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT .....	95
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT .....	100
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT .....	184
4.3.1.3.1.4	Nebenwirkungen – RCT .....	213
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT .....	233
4.3.1.3.2.1	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) .....	236
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	236
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	237
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	237
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	238
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	238
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	239
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	239
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	241
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	242
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	242
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	242
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	242
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	243
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	243
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	245
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	245
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	245
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Weitere Untersuchungen .....	245
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	245
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	247
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	250
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	252
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	254
4.3.2.3.2	Charakteristika der Weiteren Untersuchungen .....	256
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	256
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	272
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus Weiteren Untersuchungen .....	274
4.3.2.3.3.1	Mortalität– Weitere Untersuchungen .....	274
4.3.2.3.3.2	Morbidität – Weitere Untersuchungen .....	281
4.3.2.3.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Weitere Untersuchungen ..	310
4.3.2.3.3.4	Nebenwirkungen – Weitere Untersuchungen .....	324
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – Weitere Untersuchungen .....	342
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen .....	343
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	345
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	345

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	347
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	357
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	357
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	357
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	358
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	359
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	359
4.6	Referenzliste.....	360
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>366</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>374</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>379</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>383</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>488</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>527</b>
<b>Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse .....</b>		<b>570</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen (Teilpopulation C1) .....	43
Tabelle 4-2 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen (Teilpopulation C2) .....	43
Tabelle 4-3 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Zusatznutzen (Teilpopulation C2) .....	45
Tabelle 4-4 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich mit der zVT zum medizinischen Zusatznutzen (Trifluridin/Tipiracil) (Teilpopulation C2) .....	46
Tabelle 4-5: Übersicht der durchgeführten Auswertungen der Teilpopulation C1 im vorliegenden Anwendungsgebiet .....	59
Tabelle 4-6: Übersicht der durchgeführten Auswertungen der Teilpopulation C2 im vorliegenden Anwendungsgebiet .....	59
Tabelle 4-7: Übersicht zu den Auswertungspopulationen für die Studie KEYNOTE 061 (Teilpopulation C1) .....	60
Tabelle 4-8: Übersicht zu den Auswertungspopulationen für die Studie KEYNOTE 158 (Teilpopulation C2) .....	60
Tabelle 4-9: Übersicht der verwendeten Daten und dargestellten indirekten Vergleiche im vorliegenden Anwendungsgebiet .....	69
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	78
Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	81
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Teilpopulation C1) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen (Teilpopulation C1) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Teilpopulation C1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Teilpopulation C1 (Therapieabbrecher, Studienabbrechern) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87
Tabelle 4-19: Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 061 .....	90
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	92
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben .....	96
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	96
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	97
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben zu einem spezifischen Zeitpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand.....	100
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	102
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-29: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	124
Tabelle 4-30: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	127
Tabelle 4-31: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	130
Tabelle 4-32: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	133
Tabelle 4-33: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	136
Tabelle 4-34: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	139
Tabelle 4-35: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	142
Tabelle 4-36: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	145
Tabelle 4-37: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	148

Tabelle 4-38: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	151
Tabelle 4-39: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	154
Tabelle 4-40: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Einschränkung beim Essen des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	157
Tabelle 4-41: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Angst des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	160
Tabelle 4-42: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	163
Tabelle 4-43: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	166
Tabelle 4-44: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	169
Tabelle 4-45: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	172
Tabelle 4-46: Auswertung des Gesundheitszustandes zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 061 .....	175
Tabelle 4-47: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte .....	179
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Morbiditätsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	180
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	181
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	182
Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	184
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	185
Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	187
Tabelle 4-54: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	194
Tabelle 4-55: Auswertung über den Studienverlauf der Körperlichen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	197
Tabelle 4-56: Auswertung über den Studienverlauf der Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	200
Tabelle 4-57: Auswertung über den Studienverlauf der Emotionalen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	203

Tabelle 4-58: Auswertung über den Studienverlauf der Kognitiven Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	206
Tabelle 4-59: Auswertung über den Studienverlauf der Sozialen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	209
Tabelle 4-60: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ..	213
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	215
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	216
Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT).....	221
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	222
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	223
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	225
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	226
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	227
Tabelle 4-69: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI).....	228
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	229
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	230
Tabelle 4-72 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	234
Tabelle 4-73: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> .....	234
Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	239
Tabelle 4-75: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	239
Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	240
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	240
Tabelle 4-78: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	241
Tabelle 4-79: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	243



Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	243
Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	244
Tabelle 4-82: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	244
Tabelle 4-83: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen.....	246
Tabelle 4-84: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen .....	247
Tabelle 4-85: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienresultatdatenbanken – Weitere Untersuchungen (Teilpopulation C2).....	252
Tabelle 4-86: Suchbegriffe für die Suche auf der Internetseite des G-BA für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßige Vergleichstherapie.....	253
Tabelle 4-87: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen.....	254
Tabelle 4-88: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	255
Tabelle 4-89: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen..	258
Tabelle 4-90: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen .....	261
Tabelle 4-91: Charakterisierung der Teilpopulation C2 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 158) .....	262
Tabelle 4-92: Charakterisierung der Teilpopulation C2– weitere Untersuchungen für indirekte Vergleiche (KEYNOTE 158 vs. TAGS [Gesamtpopulation]).....	263
Tabelle 4-93: Charakterisierung der Teilpopulation C2 – weitere Untersuchungen für indirekte Vergleiche (KEYNOTE 158 vs. TAGS [Subpopulation Magenkarzinom]) .....	264
Tabelle 4-94: Charakterisierung der Teilpopulation C2 (Therapieabbrecher, Studienabbrechern) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 158) .....	265
Tabelle 4-95: Gegenüberstellung der maßgeblichen Einschlusskriterien sowie der Selektionskriterien der Teilpopulation C2 der Studie KEYNOTE 158 (Kohorte K) und der Einschlusskriterien der Studie TAGS .....	269
Tabelle 4-96: Übersicht zu den durchgeführten Datenschnitten der KEYNOTE 158.....	271
Tabelle 4-97: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen.....	273
Tabelle 4-98: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Weiteren Untersuchungen der Teilpopulation C2.....	274
Tabelle 4-99: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – Weitere Untersuchungen.....	275
Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in Weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	276

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 158 – Teilpopulation C2.....	277
Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben – KEYNOTE 158 vs. TAGS – Teilpopulation C2 .....	278
Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben - KEYNOTE 158 vs. TAGS (Subpopulation der Patienten mit Magenkarzinom) – Teilpopulation C2.....	280
Tabelle 4-104: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Weitere Untersuchungen .....	281
Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	282
Tabelle 4-106: Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline) – Teilpopulation C2.....	283
Tabelle 4-107: Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline) – Teilpopulation C2.....	284
Tabelle 4-108: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	285
Tabelle 4-109: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	286
Tabelle 4-110: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	287
Tabelle 4-111: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	288
Tabelle 4-112: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	289
Tabelle 4-113: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	290
Tabelle 4-114: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	291
Tabelle 4-115: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	292
Tabelle 4-116: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	293

Tabelle 4-117: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	294
Tabelle 4-118: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	295
Tabelle 4-119: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	296
Tabelle 4-120: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	297
Tabelle 4-121: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	298
Tabelle 4-122: Auswertung des Gesundheitszustandes zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	299
Tabelle 4-123: Auswertung des Gesundheitszustandes zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	300
Tabelle 4-124: Operationalisierung des Endpunkts Objektive Ansprechrate – Weitere Untersuchungen.....	302
Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Objektive Ansprechrate in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	303
Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus der Studie KEYNOTE 158 – Teilpopulation C2.....	303
Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens aus der Studie KEYNOTE 158 – Teilpopulation C2 .....	304
Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158 v. TAGS – Teilpopulation C2.....	305
Tabelle 4-129: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen.....	306
Tabelle 4-130: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	307
Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus der Studie KEYNOTE 158 – Teilpopulation C2.....	308
Tabelle 4-132: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Weitere Untersuchungen .....	310

Tabelle 4-133: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	311
Tabelle 4-134: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	311
Tabelle 4-135: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	312
Tabelle 4-136: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	313
Tabelle 4-137: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	314
Tabelle 4-138: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	315
Tabelle 4-139: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	316
Tabelle 4-140: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	317
Tabelle 4-141: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	318
Tabelle 4-142: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	319
Tabelle 4-143: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	320
Tabelle 4-144: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	321
Tabelle 4-145: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	322
Tabelle 4-146: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	324
Tabelle 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	326

Tabelle 4-148: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus der Studie KEYNOTE 158 – Teilpopulation C2 .....	326
Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158 v. TAGS – Teilpopulation C2.....	330
Tabelle 4-150: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-5) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158 v. TAGS – Teilpopulation C2.....	331
Tabelle 4-151: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – Weitere Untersuchungen.....	333
Tabelle 4-152: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in Weitere Untersuchungen (gegliedert nach SOC und PT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	334
Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - Teilpopulation C2 .....	334
Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Teilpopulation C2.....	337
Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Teilpopulation C2.....	337
Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) – Teilpopulation C2.....	338
Tabelle 4-157: Operationalisierung von Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – Weitere Untersuchungen.....	339
Tabelle 4-158: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	340
Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) - Teilpopulation C2 .....	340
Tabelle 4-160: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 061 für Teilpopulation C1 .....	349
Tabelle 4-161: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte des naiven indirekten Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der Studie TAGS für die Teilpopulation C2 .....	354
Tabelle 4-162: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	357
Tabelle 4-163 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 061 .....	489
Tabelle 4-164 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 158 .....	499
Tabelle 4-165 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 059 .....	506
Tabelle 4-166 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TAGS (54).....	516
Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 061 .....	528

Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 158 ..... 545

Tabelle 4-169 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TAGS..... 555

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	74
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C1) .....	76
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C2) .....	77
Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 061 .....	98
Abbildung 5: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 061 .....	106
Abbildung 6: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 061 .....	107
Abbildung 7: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 061.	108
Abbildung 8: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 061	109
Abbildung 9: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 061 .....	110
Abbildung 10: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 061 .....	111
Abbildung 11: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 061 .....	112
Abbildung 12: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 061	113
Abbildung 13: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 061 .....	114
Abbildung 14: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 061 .....	115
Abbildung 15: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 061 .....	116

Abbildung 16: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Einschränkungen beim Essen des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 061 .....	117
Abbildung 17: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Angst des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 061 .....	118
Abbildung 18: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 061 .....	119
Abbildung 19: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 061 .....	120
Abbildung 20: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 061 .....	121
Abbildung 21: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Haarverlust des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 061 .....	122
Abbildung 22: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitszustand: EQ-5D VAS (15 Punkte) in der Studie KEYNOTE 061 .....	123
Abbildung 23: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	126
Abbildung 24: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	129
Abbildung 25: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	132
Abbildung 26: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	135
Abbildung 27: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	138
Abbildung 28: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	141
Abbildung 29: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	144



Abbildung 30: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	147
Abbildung 31: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	150
Abbildung 32: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	153
Abbildung 33: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Reflux zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	156
Abbildung 34: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Einschränkung beim Essen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	159
Abbildung 35: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Angst zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	162
Abbildung 36: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Mundtrockenheit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	165
Abbildung 37: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Geschmacksstörungen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	168
Abbildung 38: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Körperbild zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	171
Abbildung 39: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Haarausfall zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	174
Abbildung 40: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesundheitszustandes zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 061 .....	177
Abbildung 41: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 061 .....	182
Abbildung 42: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 061 .....	188
Abbildung 43: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 061 .....	189

Abbildung 44: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 061 .....	190
Abbildung 45: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 061 .....	191
Abbildung 46: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 061 .....	192
Abbildung 47: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 061 .....	193
Abbildung 48: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	196
Abbildung 49: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Körperlichen Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	199
Abbildung 50: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	202
Abbildung 51: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	205
Abbildung 52: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	208
Abbildung 53: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ C30 aus der Studie KEYNOTE 061 .....	211
Abbildung 54: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 061 .....	217
Abbildung 55: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 061 .....	218
Abbildung 56: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 061 .....	219
Abbildung 57: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 061 .....	220
Abbildung 58: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) der Studie KEYNOTE 061 .....	231

Abbildung 59: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 061 .....	232
Abbildung 60: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C2) .....	249
Abbildung 61: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche für weitere Untersuchungen mit der zVT (Teilpopulation C2) .....	250
Abbildung 62: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 158 – Teilpopulation C2 .....	277
Abbildung 63: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 158 und der Studie TAGS .....	278
Abbildung 64: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 158 und der Studie TAGS (Subpopulation der Patienten mit Magenkarzinom) .....	280
Abbildung 65: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 158 – Teilpopulation C2 .....	308
Abbildung 66: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 158 – Teilpopulation C2.....	327
Abbildung 67: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 158 – Teilpopulation C2.....	328
Abbildung 68: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 158 – Teilpopulation C2.....	329
Abbildung 69: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 158 – Teilpopulation C2.....	330
Abbildung 70: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 158 und der Studie TAGS .....	331
Abbildung 71: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 158 und der Studie TAGS .....	332
Abbildung 72: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 158 - Teilpopulation C2....	341
Abbildung 73: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 158 - Teilpopulation C2 .....	342
Abbildung 74 (Anhang): Patientenfluss der Studie KEYNOTE 061.....	498
Abbildung 75 (Anhang): Patientenfluss der Studie KEYNOTE 158.....	505
Abbildung 76 (Anhang): Patientenfluss der Studie KEYNOTE 059.....	515

Abbildung 77 (Anhang): Patientenfluss der Studie TAGS (54) ..... 526

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-FU	5-Fluorouracil
AD	Aggregierte Daten
AEOSI	Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome (erworbenes Immunschwächesyndrom)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
APaT	All-Participants-as-Treated
ASaT	All-Subjects-as-Treated
AT	As-Treated
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BICR	Blinded Independent Central Review (verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium)
BID	Bis in die (zweimal täglich)
BOR	Best Overall Response (bestes Gesamtansprechen)
BSC	Best Supportive Care
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPS	Combined Positive Score
CR	Complete Response (komplettes Ansprechen)
CRC	Colorectal Cancer (Kolorektalkarzinom)
CRF	Case Report Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Data Monitoring Committee (Ausschuss für Datenüberwachung)
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
DOR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full-Analysis-Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor)
GEJ	Gastroesophageal Junction (gastroösophagealer Übergang)
GEP	Tumor-Genexpressionsprofil
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICR/IRC	Independent Central Radiologist Review (unabhängiges zentrales Review-Komitee)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IE	Internationale Einheit
IHC	Immunhistochemie
IPD	Individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irRECIST	Immune-Related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ITT	Intention-to-Treat
IVRS	Interaktives Voice Response System
IWRS	Integriertes Web-Response-System
IXRS	Interactive Voice/Web Response System

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
MAIC	Matching Adjusted Indirect Comparison
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MSI-H	Microsatellite Instability – High (hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl der Patienten
n	Patienten mit Ereignis
n.a.	Not applicable (nicht anwendbar)
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate (objektive Ansprechrte)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PR	Partial Response (partiellles Ansprechen)
PT	Preferred Terms
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
Q3W	Alle 3 Wochen
Q6W	Alle 6 Wochen
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core-30
QLQ-STO22	Quality of Life Questionnaire Stomach 22
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TMB	Tumor Mutational Burden
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-to-Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentrales Nervensystem
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 Nutzenbewertung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patienten mit Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR).

Das vorliegende Modul 4 bezieht sich auf das Teil-Anwendungsgebiet C des nicht resezierbaren oder metastasierenden **Magenkarzinoms** mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmte die zVT für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet C wie folgt:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder dMMR und Fortschreiten der Krebserkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie (**Teilpopulation C1** im vorliegenden Teilwendungsgebiet):

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

Im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes werden insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel, Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR und Fortschreiten der Krebserkrankung nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien (**Teilpopulation C2** im vorliegenden Teilwendungsgebiet):

- Trifluridin/Tipiracil (1)

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des G-BA und erbringt den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens für die unter Anwendungsgebiet C betrachtete **Teilpopulation C1** „Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie“ gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Paclitaxel als zVT sowie für die **Teilpopulation C2** „Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien“ gegenüber Trifluridin/Tipiracil als zVT.

Die Bewertung des Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Paclitaxel wird für Teilpopulation C1 auf Grundlage der randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 061 vorgenommen (siehe

Abschnitt 4.3.1.2). Für Teilpopulation C2 erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zVT Trifluridin/Tipiracil unter Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz auf Basis eines naiven indirekten Vergleichs zwischen der einarmigen Studie KEYNOTE 158 und der Studie TAGS (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2).

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt anhand der patienten- und nutzenbewertungsrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV).

### **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) und Excerpta Medica Database (EMBASE) sowie den Cochrane-Datenbanken. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Suchportal durchgeführt. Des Weiteren wurden die Internetseite des G-BA, das Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht.

Für Teilpopulation C1 wurde in der Suche nach direkt gegen die zVT vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel die Studie KEYNOTE 061 identifiziert.

Für Teilpopulation C2 konnte in der Suche nach direkt vergleichender Evidenz keine Studie identifiziert werden. Daher wurden zusätzlich Suchen für indirekte Vergleiche durchgeführt. Im Rahmen der Suche nach Studien für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel konnte die einarmige Zulassungsstudie KEYNOTE 158 identifiziert werden. Im Rahmen der Suche nach Studien für indirekte Vergleiche konnte für die zVT keine relevante Studie identifiziert werden, welche auch den MSI-H Status der Tumore berücksichtigt. Eine Re-Evaluierung der in der Suche ausgeschlossenen Studien führte zum Einschluss der Studie TAGS.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde sowohl nach direkt vergleichenden Studien als auch nach Studien zur Durchführung eines indirekten Vergleichs gesucht. Zunächst wurde nach randomisierten kontrollierten Studien gesucht, die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Pembrolizumab mit der vom G-BA definierten zVT darstellen. Da für die Teilpopulation C2 keine direkt vergleichende RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden konnte, wurde sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT nach geeigneten Studien für einen indirekten Vergleich gesucht. Zur Selektion wurden die

in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich der Patientengruppe, der Prüfintervention bzw. Vergleichsintervention, der patientenrelevanten Endpunkte, der Studiendauer, des Studientyps und Publikationstyps herangezogen.

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

### ***Teilpopulation C1***

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte und/oder Studienprotokolle. Eine ausführliche Darstellung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Das Design und die Methodik für randomisierte Studien werden mit Hilfe der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Kriterien beschrieben.

### ***Teilpopulation C2***

Das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien wurde auf Studienebene bewertet. Indirekte Vergleiche, insbesondere naive indirekte Vergleichen, sind generell mit einem höheren Verzerrungspotenzial behaftet als die für den Vergleich herangezogenen Studien. Weiterhin wurden Verzerrungsaspekte endpunktspezifisch bewertet. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichten, Studienprotokollen und/oder publizierten Berichten. Das Design und die Methodik für randomisierte Studien werden mit Hilfe der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Kriterien beschrieben. Nicht-randomisierte Studien werden mit Hilfe des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements beschrieben.

## **Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum medizinischen Zusatznutzen**

Für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet C „**Magenkarzinom**“ erfolgte durch den G-BA die Festlegung der zVT unter Berücksichtigung der Anzahl der Vortherapien; es wurden zwei Teilpopulationen definiert:

- Teilpopulation C1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie
- Teilpopulation C2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt getrennt für die beiden Teilpopulationen C1 und C2.

## **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen für Teilpopulation C1**

Für die Teilpopulation C1 stehen mit der Studie KEYNOTE 061 Daten für einen direkten Vergleich zwischen Pembrolizumab und der zVT zur Verfügung. Die zVT für diese Population ist eine Therapie nach Maßgabe des Arztes, darunter sind mehrere Optionen genannt. Es ist entsprechend der Festlegung durch den G-BA sachgerecht, den Zusatznutzen gegenüber einer der genannten Optionen abzuleiten. Die Studie KEYNOTE 061 ist eine offene, multizentrische,

randomisierte und aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab gegenüber der Therapie mit Paclitaxel bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Progress nach einer Erstlinientherapie mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Zweifachtherapie. Die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation C1 umfasst nur diejenigen Patienten der Studie KEYNOTE 061 mit Magenkarzinom und mit MSI-H oder dMMR.

Die Studie KEYNOTE 061 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für die Wirksamkeitsendpunkte und Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen aufgrund der längsten Beobachtungsdauer der finale Datenschnitt (10. Juni 2021) herangezogen. Für die patientenberichteten Endpunkte wird der Datenschnitt vom 26. Oktober 2017 herangezogen, da diese für den Datenschnitt vom 10. Juni 2021 nicht analysiert wurden.

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

Tabelle 4-A: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 061 für Teilpopulation C1

Studie: KEYNOTE 061	Pembrolizumab			Paclitaxel			Pembrolizumab vs. Paclitaxel	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>a</sup> [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>a</sup> [95 %-KI]	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
<b>Teilpopulation C1: Patienten nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie</b>								
<b>Mortalität</b>								
Gesamtüberleben	11	5 (45,5)	Nicht erreicht [6,1; -]	10	9 (90,0)	8,9 [1,6; 16,7]	HR: 0,25 [0,08; 0,80]	0,020
<b>Morbidität</b>								
Objektive Ansprechrates	11	6 (54,5)		10	2 (20,0)		RR: 2,7 [0,7; 10,5]	0,146
<b>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</b>								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	10	3 (30,0)	Nicht erreicht [2,1; -]	8	3 (37,5)	5,8 [0,3; -]	HR: 0,21 [0,02; 2,11]	0,186
Übelkeit und Erbrechen	10	4 (40,0)	Nicht erreicht [0,7; -]	8	5 (62,5)	1,0 [0,3; -]	HR: 0,54 [0,14; 2,06]	0,368
Schmerzen	10	4 (40,0)	Nicht erreicht [0,7; -]	8	4 (50,0)	2,8 [0,3; -]	HR: 0,61 [0,14; 2,58]	0,502
Atemnot (Dyspnoe)	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	8	2 (25,0)	5,1 [0,3; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,052
Schlaflosigkeit	10	4 (40,0)	Nicht erreicht [1,4; -]	8	3 (37,5)	6,3 [0,3; -]	HR: 0,59 [0,11; 3,06]	0,531
Appetitverlust	10	3 (30,0)	11,7 [2,1; -]	8	4 (50,0)	5,8 [0,3; -]	HR: 0,12 [0,01; 1,12]	0,062

Studie: KEYNOTE 061	Pembrolizumab			Paclitaxel			Pembrolizumab vs. Paclitaxel	
	Patienten mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit <sup>a</sup>	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
	N	n (%)	[95 %-KI]	N	n (%)	[95 %-KI]		
Verstopfung	10	4 (40,0)	4,1 [0,7; -]	8	4 (50,0)	6,3 [0,3; -]	HR: 0,75 [0,18; 3,02]	0,682
Diarrhö	10	4 (40,0)	Nicht erreicht [0,7; -]	8	4 (50,0)	2,6 [0,5; -]	HR: 0,79 [0,20; 3,20]	0,741
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte in den EORTC QLQ-STO22 Symptomskalen								
Dysphagie	9	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	8	1 (12,5)	Nicht erreicht [0,3; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,317
Schmerzen	9	2 (22,2)	Nicht erreicht [2,1; -]	8	4 (50,0)	5,8 [0,3; -]	HR: 0,26 [0,05; 1,54]	0,139
Reflux	9	2 (22,2)	Nicht erreicht [2,1; -]	8	3 (37,5)	Nicht erreicht [0,3; -]	HR: 0,28 [0,03; 2,67]	0,267
Einschränkungen beim Essen	9	2 (22,2)	Nicht erreicht [2,1; -]	8	3 (37,5)	Nicht erreicht [0,3; -]	HR: 0,43 [0,07; 2,65]	0,362
Angst	9	4 (44,4)	24,6 [2,1; -]	8	2 (25,0)	Nicht erreicht [0,3; -]	HR: 0,71 [0,10; 5,15]	0,737
Mundtrockenheit	9	2 (22,2)	Nicht erreicht [0,7; -]	8	5 (62,5)	2,1 [0,3; -]	HR: 0,27 [0,05; 1,43]	0,124
Geschmacksstörungen	9	2 (22,2)	Nicht erreicht [2,1; -]	8	2 (25,0)	Nicht erreicht [0,3; -]	HR: 0,71 [0,10; 5,24]	0,734
Körperbild	9	3 (33,3)	11,0 [2,8; -]	8	4 (50,0)	3,0 [0,3; -]	HR: 0,31 [0,06; 1,74]	0,184
Haarausfall	9	2 (22,2)	Nicht erreicht [0,7; -]	8	5 (62,5)	2,1 [0,5; -]	HR: 0,12 [0,01; 1,12]	0,063
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS (15 Punkte)	10	3 (30,0)	Nicht erreicht [0,7; -]	8	4 (50,0)	4,1 [0,3; -]	HR: 0,27 [0,05; 1,58]	0,146
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte des EORTC QLQ-C30 im Globalen Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	10	4 (40,0)	Nicht erreicht [0,7; -]	8	3 (37,5)	5,1 [0,3; -]	HR: 1,01 [0,22; 4,53]	0,994
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Körperliche Funktion	10	2 (20,0)	Nicht erreicht [0,7; -]	8	3 (37,5)	5,8 [0,3; -]	HR: 0,38 [0,06; 2,51]	0,318
Rollenfunktion	10	5 (50,0)	3,1 [0,7; -]	8	2 (25,0)	Nicht erreicht [0,3; -]	HR: 2,11 [0,40; 11,19]	0,380
Emotionale Funktion	10	4 (40,0)	Nicht erreicht [0,7; -]	8	4 (50,0)	3,7 [0,3; -]	HR: 0,58 [0,14; 2,39]	0,447
Kognitive Funktion	10	5 (50,0)	2,1 [0,7; -]	8	3 (37,5)	6,3 [0,3; -]	HR: 1,51 [0,36; 6,40]	0,575
Soziale Funktion	10	5 (50,0)	6,9 [0,7; -]	8	4 (50,0)	6,3 [0,3; -]	HR: 0,54 [0,12; 2,48]	0,425
<b>Nebenwirkungen</b>								
<i>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</i>								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	11	5 (45,5)	Nicht erreicht [3,3; -]	10	2 (20,0)	Nicht erreicht [9,4; -]	HR: 2,59 [0,50; 13,41]	0,256
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	11	5 (45,5)	Nicht erreicht [2,1; -]	10	3 (30,0)	Nicht erreicht [1,0; -]	HR: 1,60 [0,38; 6,68]	0,523
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	11	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	1 (10,0)	Nicht erreicht [12,3; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,289
Weiterführende Informationen zu den statistischen Berechnungen, Datenschnitten und Patientenpopulationen befinden sich in Abschnitt 4.3.								
a: Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Mediane Ereigniszeit in Wochen.								

Studie: KEYNOTE 061	Pembrolizumab			Paclitaxel			Pembrolizumab vs. Paclitaxel	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>a</sup> [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>a</sup> [95 %-KI]	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
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 Core 30; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-STO22; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala								

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,25 [0,08; 0,80];  $p = 0,020$ ) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Paclitaxel in der Studie KEYNOTE 061. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 75,0 %. Die mediane Überlebenszeit wurde bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, nicht erreicht und liegt bei Patienten, die Paclitaxel erhalten haben, bei 8,9 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 18 beträgt 72,2 % im Interventionsarm und 20,0 % im Kontrollarm.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab zeigt sich gegenüber der zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Paclitaxel eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens. Die Überlebensdauer der Patienten konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich ein Zusatznutzen **erheblichen Ausmaßes** für Pembrolizumab gegenüber der zVT Paclitaxel.

## Morbidität

### Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für die Krankheitssymptomatik und den Gesundheitszustand zeigt sich in der Studie KEYNOTE 061 für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 (EORTC QLQ-C30), beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Stomach 22 (EORTC QLQ-STO22) und bei der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Paclitaxel. Jedoch zeigt sich in nahezu jeder der insgesamt 18 untersuchten Skalen der drei verwendeten Fragebögen ein numerischer Vorteil für die Therapie mit Pembrolizumab gegenüber Paclitaxel. Dabei sind

Risikoreduktionen für das Auftreten eines Symptoms zwischen 21 % bei Diarrhö und 88 % bei Haarausfall zu beobachten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22) und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS) ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Trotz der beobachteten numerischen Vorteile für Pembrolizumab gegenüber Paclitaxel ist in der Gesamtschau für Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Paclitaxel **nicht belegt**.

#### *Ergänzende Morbiditätsendpunkte*

Die Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS), Objektive Ansprechrates (ORR), Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen werden als ergänzende Morbiditätsendpunkte in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 dargestellt.

Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt 18,3 Monate unter einer Therapie mit Pembrolizumab gegenüber 3,6 Monaten unter Paclitaxel. Es zeigt sich ein numerischer Vorteil für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,16; 1,19];  $p = 0,105$ ). Die ORR ist mit 54,5 % unter einer Therapie mit Pembrolizumab gegenüber 20,0 % unter Paclitaxel numerisch verbessert. Die Ergebnisse der ergänzenden Morbiditätsendpunkte unterstreichen den beobachteten Effekt beim Gesamtüberleben und bestätigen die klinische Relevanz des Nutzens von Pembrolizumab gegenüber Paclitaxel.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

##### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in der Studie KEYNOTE 061 für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte weder im globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Paclitaxel. Die Effekte zeigen numerische Vor- und Nachteile für eine Therapie mit Pembrolizumab gegenüber Paclitaxel.

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

Auf Basis der Ergebnisse ist in der Gesamtschau für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Paclitaxel **nicht belegt**.

#### *Nebenwirkungen*

##### *Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten*

Für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse



Events [CTCAE]-Grad 3-5) sowie Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigt sich in der Studie KEYNOTE 061 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber Paclitaxel.

Das Verzerrungspotenzial für die Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse ist als niedrig zu bewerten.

Für die Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Paclitaxel **nicht belegt**.

### ***Gesamtfazit: Magenkarzinom im Teil-Anwendungsgebiet C für Teilpopulation C1***

Im direkten Vergleich von Pembrolizumab gegenüber Paclitaxel in der Studie KEYNOTE 061 zeigt sich eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR, die durch die Ergebnisse weiterer Wirksamkeitsendpunkte sowie der Krankheitsymptomatik gestützt wird. Das beobachtete Sicherheitsprofil ist in der Gesamtschau mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab vergleichbar. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Das Fehlen eines statistisch signifikanten Unterschieds in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist vor dem Hintergrund der vorliegenden, erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer unter Pembrolizumab sehr positiv zu bewerten. Die Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 061 entsprechen einem direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT. Die Therapie nach Maßgabe des Arztes wurde durch den Vergleich gegenüber Paclitaxel sachgerecht operationalisiert. Die Auswertung der MSI-H/dMMR-Teilpopulation der Studie KEYNOTE 061 bildet das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet von Pembrolizumab bei Patienten mit Magenkarzinom nach einer vorherigen systemischen Therapie ab.

Für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom nach einer systemischen Vortherapie gibt es einen hohen medizinischen Bedarf. Der Verlauf der Erkrankung ist sehr aggressiv und die 5-Jahres-Überlebensrate wird allgemein in diesem Stadium mit 5 % beziffert. Patienten mit MSI-H bzw. dMMR Tumoren stellen aufgrund der Abgrenzung der zugrundeliegenden Tumormerkmale eine eigenständige Gruppe an Patienten dar, für die ein hoher ungedeckter Bedarf an Arzneimitteln besteht, die spezifisch auf die Biologie ihrer Tumorerkrankung ausgerichtet sind. In der Studie KEYNOTE 061 hatten 66,7 % der Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, ein dauerhaftes Ansprechen  $\geq 18$  Monate, in der Studie KEYNOTE 158 zeigten sogar 80 % der Patienten mit einer systemischen Vortherapie ein dauerhaftes Ansprechen  $\geq 36$  Monate. Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der bisherigen Behandlungsoptionen stellt die Therapie mit Pembrolizumab für die Patienten im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet einen Therapiedurchbruch dar.

Die Aussagesicherheit zum Zusatznutzen auf Basis der vorliegenden randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 061 und daraus relevanten Teilpopulation der Tumoren mit MSI-H/dMMR ist als „**Hinweis**“ einzustufen.

In der Gesamtschau zeigt sich für Teilpopulation C1 ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Paclitaxel.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen für die Teilpopulation C2**

Für die Teilpopulation C2 steht ein naiver indirekter Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 auf Seite der Intervention und der Studie TAGS auf Seite der zVT zur Verfügung. Bei der Studie KEYNOTE 158 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige, Phase-II-Multikohortenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die auf prädiktive Biomarker untersucht werden (Kohorten A-M). Die nutzenbewertungsrelevante Kohorte K umfasst Patienten mit soliden Tumoren und MSI-H. Für die vorliegende Teilpopulation C2 des nicht resezierbaren oder metastasierenden Magenkarzinoms mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien werden nur die Patienten mit Magenkarzinom der Kohorte K herangezogen.

Die Studie TAGS ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + Best Supportive Care (BSC) im Vergleich zu BSC. Gemäß Ein- und Ausschlusskriterien der Studie mussten die Patienten auf mindestens zwei Vortherapien für das fortgeschrittene Stadium nicht angesprochen haben oder für diese nicht geeignet gewesen sein. Die Studie TAGS beinhaltet sowohl Patienten mit einem histologisch bestätigten, nicht resektablen, metastasierten Adenokarzinom des Magens als auch des gastroösophagealen Übergangs. Die Studie stellt trotz der fehlenden Angaben zum MSI-H Status im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet C in Teilpopulation C2 die bestverfügbare Evidenz dar.

Die relevanten Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 158 und TAGS sind bezüglich der Studien- und Patientencharakteristika ausreichend ähnlich, um einen naiven indirekten Vergleich darzustellen. Von der Durchführung eines indirekten Vergleichs gemäß Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) wird aufgrund der geringen Patientenzahlen abgesehen.

Die Studien KEYNOTE 158 und TAGS berichten die für die vorliegende Nutzenbewertung patienten- und nutzenbewertungsrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, und Nebenwirkungen. Neben den Ergebnissen aus dem naiven indirekten Vergleich werden Ergebnisse der KEYNOTE 158 zur Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-B: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte des naiven indirekten Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der Studie TAGS für die Teilpopulation C2

Studien: KEYNOTE 158 vs. TAGS	Pembrolizumab			Trifluridin/Tipiracil + BSC			Pembrolizumab vs. Trifluridin/Tipiracil + BSC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>a</sup> [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>a</sup> [95 %-KI]	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
<b>Teilpopulation C2: Patienten nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien</b>								
<b>Mortalität</b>								
Gesamtüberleben	23	13 (56,5)	19,9 [5,8; -]	337	248 (73,6)	5,7 [4,7; 6,1]	HR: 0,34 [0,19; 0,61]	< 0,001
<b>Morbidität</b>								
Objektive Ansprechrate	22	9 (40,9)		290	13 (4,5)		RR: 9,1 [4,4; 19,0]	< 0,001
<b>Nebenwirkungen</b>								
<i>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</i>								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	23	8 (34,8)	Nicht erreicht [23,9; -]	335	142 (42,4)	22,0 [17,7; 47,6]	HR: 0,44 [0,20; 0,98]	0,043
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	23	12 (52,2)	36,1 [15,4; -]	335	263 (78,5)	6,7 [6,1; 8,0]	HR: 0,28 [0,15; 0,51]	< 0,001
Weiterführende Informationen zu den statistischen Berechnungen, Datenschnitten und Patientenpopulationen befinden sich in Abschnitt 4.3.								
a: Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Mediane Ereigniszeit in Wochen.								
BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko								

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Für den naiven indirekten Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der Studie TAGS zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,34 [0,19; 0,61];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden bei 19,9 Monaten und bei Patienten, die Trifluridin/Tipiracil + BSC erhalten haben bei 5,7 Monaten. Dies entspricht einem medianen Überlebensvorteil für Pembrolizumab im Vergleich zur zVT Trifluridin/Tipiracil von 14,2 Monaten.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab zeigt sich gegenüber der zVT Trifluridin/Tipiracil eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Die Überlebensdauer der Patienten konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab erheblich verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich ein Zusatznutzen **erheblichen Ausmaßes** für Pembrolizumab gegenüber der zVT.

### ***Morbidität***

#### *Objektive Ansprechrate*

Der Anteil der Patienten mit objektivem Ansprechen lag in der Studie KEYNOTE 158 für Pembrolizumab bei 40,9 %. Von insgesamt 9 Patienten mit Ansprechen erreichten 3 Patienten ein komplettes Ansprechen und 6 Patienten ein partielles Ansprechen. Das objektive Ansprechen lag unter Trifluridin/Tipiracil + BSC bei 4,5 % in der Studie TAGS. Das relative Risiko (RR) beträgt 9,1 (95 %-KI: [4,4; 19,0]) zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil + BSC.

Die objektive Ansprechrate ist wie in Abschnitt 4.2.5.2.2 beschrieben für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nutzenbewertungsrelevant und wird daher unterstützend für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für die Teilpopulation C2 kann bei der objektiven Ansprechrate eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens abgeleitet werden, die Effekte sind als nachhaltig und klinisch relevant einzustufen. In der vorliegenden Behandlungssituation kann der beobachtete Effekt als **dramatisch** angesehen werden.

Für den Endpunkt Objektive Ansprechrate ergibt sich ein **erheblicher** Zusatznutzen für Pembrolizumab gegenüber der zVT.

#### *Patientenberichtete Endpunkte: Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Im Rahmen der KEYNOTE 158 wurde die Krankheitssymptomatik sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Der Gesundheitszustand wurde mittels der EQ-5D VAS bewertet.

Die Änderung zum Ausgangswert (Baseline) über den Zeitverlauf wird ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Ergebnisse aus indirekten Vergleichen liegen nicht vor.

Aufgrund der sinkenden Rücklaufquoten bereits zu Woche 6 und der fehlenden Kontrollgruppe sind die Ergebnisse nicht interpretierbar.

### ***Nebenwirkungen***

#### *Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten*

Für den naiven indirekten Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der Studie TAGS zeigt sich bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied bei dem Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Trifluridin/Tipiracil + BSC (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,20; 0,98]; p = 0,043). Insgesamt trat bei 34,8 % der Patienten, die mit Pembrolizumab in der Studie

KEYNOTE 158 behandelte wurden ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Bei 42,4 % der Patienten, die mit Trifluridin/Tipiracil + BSC behandelt wurden, trat im Verlauf der Studie TAGS ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Auch im Hinblick auf schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) zeigt sich im naiven indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil + BSC (HR [95 %-KI]: 0,28 [0,15; 0,51];  $p < 0,001$ ). Insgesamt trat bei 52,2 % der Patienten, die in der Studie KEYNOTE 158 mit Pembrolizumab behandelt wurden und bei 78,5 %, die mit Trifluridin/Tipiracil + BSC in der Studie TAGS behandelt wurden, ein schweres unerwünschtes Ereignis auf. Die Differenz der medianen Zeit bis zum schweren unerwünschten Ereignis liegt bei 29,4 Wochen zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Trifluridin/Tipiracil + BSC.

Es zeigt sich eine weitgehende Vermeidung schwerer Nebenwirkungen durch eine Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zur zVT Trifluridin/Tipiracil. Für die Teilpopulation C2 kann ein Zusatznutzen **erheblichen Ausmaßes** für Pembrolizumab in der Kategorie Nebenwirkungen abgeleitet werden.

#### ***Gesamtfazit: Magenkarzinom im Teil-Anwendungsgebiet C für Teilpopulation C2***

Für die Teilpopulation C2 steht ein naiver indirekter Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 auf Seite der Intervention und der randomisierten und kontrollierten Studie TAGS auf Seite der zVT für die Endpunkte Gesamtüberleben, objektives Ansprechen und Nebenwirkungen (Schwere und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) zur Verfügung. Wie im Abschnitt zu Teilpopulation C1 beschrieben, gibt es einen hohen medizinischen Bedarf für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom nach systemischer Vortherapie. Für eine Behandlung ab der dritten Therapielinie beim metastasierenden Magenkarzinom ist nur die Kombinationstherapie Trifluridin/Tipiracil zugelassen und empfohlen. Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der bisherigen Behandlungsoptionen stellt die Therapie mit Pembrolizumab für die Patienten im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet einen Therapiedurchbruch dar.

Die beobachtete Effektstärke für die objektive Ansprechrates liegt im Bereich eines **dramatischen Effektes**. Es ist davon auszugehen, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant und aussagekräftig, und nicht allein durch Störgrößen oder Zufallsbefunde erklärbar ist.

Bei einem naiven indirekten Vergleich ist per se von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die Aussagesicherheit zum medizinischen Zusatznutzen ist daher als „Anhaltspunkt“ und das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar einzustufen.

In der Gesamtschau und unter Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz zeigt sich für Teilpopulation C2 ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Pembrolizumab im Vergleich zur zVT Trifluridin/Tipiracil.

## 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 Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) wurde mit der Zulassung vom 25. April 2022 um fünf Teil-Anwendungsgebiete bei vorbehandelten Erwachsenen mit verschiedenen soliden Tumoren mit MSI-H oder einer dMMR erweitert (2).

Die Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR wurde im Rahmen des Studienprogrammes bei verschiedenen Tumorentitäten einschließlich der Basket Studie KEYNOTE 158 tumorübergreifend untersucht (3, 4). Die Daten aus einer Reihe an einarmigen Studien und der Kohorte K der Basket Studie führten in den USA zu einer tumorübergreifenden Zulassung von Pembrolizumab bei progredienten Patienten mit soliden Tumoren mit MSI-H oder dMMR, für die keine zufriedenstellenden alternativen Therapieoptionen zur Verfügung stehen und Kolorektalkarzinome mit MSI-H oder dMMR nach Vorbehandlung mit Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan (5).

Für die Zulassung in Europa wurde auf Basis der Datengrundlage aus den Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 164, des medizinischen Bedarfs und nach Konsultation der Behörden eine Auswahl an Entitäten getroffen. Die positive Empfehlung des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) für das Anwendungsgebiet der vorliegenden

Nutzenbewertung bei den Entitäten Kolorektalkarzinom und Endometrium wurde durch die Daten und Erfahrungen bei Tumoren mit MSI-H/dMMR aus den RCT KEYNOTE 177 und KEYNOTE 775 gestützt. Beide Studien sind nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da Pembrolizumab in der Erstlinientherapie bei Kolorektalkarzinom bzw. in Kombination mit Lenvatinib beim Endometriumkarzinom untersucht wurde und diese Anwendungsgebiete Gegenstand eigener Nutzenbewertungsverfahren waren. Beim Magenkarzinom, Dünndarmkarzinom und biliären Karzinomen spielten historische Daten für einen deskriptiven Vergleich der Wirksamkeit von Pembrolizumab gegenüber der bisherigen Standard-of-Care-Chemotherapien in diesen Entitäten eine besondere Rolle. Die Daten halfen, die Ergebnisse für Pembrolizumab ohne Vergleichsarm in relevanten Studien in den Kontext der bisherigen Therapieoptionen zu setzen. Das CHMP kam zu einem positiven Beschluss für Pembrolizumab über das Nutzen-Risiko-Verhältnis, trotz der geringen Anzahl an untersuchten Patienten. Dem Biomarker MSI-H/dMMR wurde durch das CHMP in den nun zugelassenen Entitäten ein prädiktiver Wert für das Ansprechen auf eine Therapie mit Pembrolizumab zugesprochen. Es besteht auch aus Sicht des CHMP ein hoher medizinischer Bedarf bei den von der Zulassung umfassten Entitäten (6).

Für die neuen Teil-Anwendungsgebiete von Pembrolizumab bei MSI-H oder dMMR Tumoren wurde keine übergreifende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannt, sondern für jede der fünf Tumorentitäten eine eigene zVT unter Berücksichtigung der bekannten Kriterien hergeleitet. Auch wenn dieses Vorgehen formal durch die konkrete Benennung der Tumorentitäten im Anwendungsgebiet selbst (Abschnitt 4.1 der Fachinformation) gerechtfertigt erscheint, ist die damit verbundene Umsetzung im Dossier und für die Nutzenbewertung selbst mit Herausforderungen verbunden. Diese Herausforderungen werden transparent in den jeweiligen Abschnitten und Modulen des vorliegenden Dossiers adressiert. Vor dem Hintergrund der Nutzenbewertung ohne gesonderte Regelungen für tumorübergreifende Zulassungen setzt die MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) die Anforderungen bestmöglich um. Dementsprechend werden im vorliegenden Dossier die vom Anwendungsgebiet umfassten fünf Tumorentitäten jeweils als eigenes Teil-Anwendungsgebiet betrachtet und der Zusatznutzen gegen die jeweilige vom G-BA benannte zVT abgeleitet.

Das Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens einer Monotherapie mit Pembrolizumab im Vergleich zur zVT zur Behandlung von Tumoren mit MSI-H oder dMMR bei Erwachsenen. Das vorliegende Modul 4C bezieht sich auf das Teil-Anwendungsgebiet C des nicht resezierbaren oder metastasierenden **Magenkarzinoms** mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.

### **Patientenpopulation**

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab zur Behandlung von Tumoren mit MSI-H oder dMMR bei Erwachsenen (hier: nicht resezierbares oder metastasierendes **Magenkarzinoms** mit einem Fortschreiten der

Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie). Eine Intervention mit kurativer Zielsetzung kommt nicht mehr in Betracht und die Patienten haben im nicht resezierbaren oder metastasierenden Setting bereits mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten.

### Intervention

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach vorheriger Therapie beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab als Monotherapie 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht wird. Die Patienten sollten mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden (2).

### Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-407 die zVT für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet C wie folgt fest (1):

- a) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Adenokarzinom des Magens mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Krebserkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie (Teilpopulation C1 im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet)

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

Im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes werden insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel, Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Adenokarzinom des Magens mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Krebserkrankung nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien (Teilpopulation C2 im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet)

- Trifluridin/Tipiracil (1)

Bezüglich der genannten Therapieoptionen unter a) führt der G-BA aus, dass die Wirkstoffe Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel in den aktuellen Leitlinien empfohlen, jedoch für die vorliegende Indikation nicht zugelassen sind. Dementsprechend bestünde eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Der G-BA weist darauf hin, dass der Zusatznutzen gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen kann.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und erbringt den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens für die unter Anwendungsgebiet C betrachtete **Teilpopulation C1** „Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie“ gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des



Arztes unter Auswahl von Paclitaxel als zVT sowie für die **Teilpopulation C2** „Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien“ gegenüber Trifluridin/Tipiracil 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 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (7). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patienten beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (8).

### Studientypen

Die Bewertung erfolgt auf Grundlage der bestverfügbaren Evidenz.

- Teilpopulation C1: Die bestverfügbare Evidenz wird durch die direkt vergleichende RCT KEYNOTE 061 abgebildet. Ergänzend erfolgt die Darstellung der entsprechenden Teilpopulation der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 158 auf Einzelstudien-ebene in Anhang 4-G.
- Teilpopulation C2: Die bestverfügbare Evidenz wird durch einen naiven indirekten Vergleich zwischen der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 158 und der Studie TAGS abgebildet. Ergänzend erfolgt die Darstellung der entsprechenden Teilpopulation der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 158 auf Einzelstudien-ebene in Abschnitt 4.3.2.3 sowie die Darstellung der relevanten Teilpopulation der Studie KEYNOTE 059 in Anhang 4-G.

#### 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.*

### **Vorgehen zum Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung**

In den jeweiligen Teil-Anwendungsgebieten der vorliegenden Nutzenbewertung wird nach der für das jeweilige Teil-Anwendungsgebiet bestverfügbaren Evidenz für den Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zVT zur Behandlung von Tumoren mit MSI-H oder dMMR bei Erwachsenen gesucht. Für die Suche wird nach dem im Folgenden dargestellten Schema vorgegangen. Liefert ein Schritt keine Ergebnisse, so folgt der nächste Schritt.

#### ***Erster Schritt***

Im ersten Schritt erfolgt eine systematische Suche nach direkt vergleichender Evidenz in Form einer RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

#### ***Zweiter Schritt***

Im zweiten Schritt erfolgt eine systematische Recherche nach Studien für einen indirekten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT. Es werden separate Suchen für das zu bewertende Arzneimittel und die für das jeweilige Teil-Anwendungsgebiet spezifische zVT vorgenommen. Die Suchen erfolgen ohne Eingrenzung auf RCT, um bei der Selektion die bestmögliche Evidenz identifizieren zu können. Die Selektion der bestmöglichen Evidenz erfolgt abhängig von den in den Recherchen identifizierten Studien mit Priorisierung nach absteigendem Evidenzgrad.

Die Suchstrategien werden zunächst durch eine ODER-Verknüpfung zwischen der Tumorentität und den Biomarkern MSI-H bzw. dMMR möglichst sensitiv aufgebaut. Liefert dieses Vorgehen eine zu hohe Trefferzahl, welche den in Abschnitt 4.2.3.5 beschriebenen Selektionsprozess nicht mehr mit angemessenem Aufwand durchführbar macht, wird in der Suchstrategie die ODER-Verknüpfung durch eine UND-Verknüpfung ersetzt, um die Präzision der Suche zu erhöhen.

#### ***Dritter Schritt***

Konnten auch im zweiten Schritt aufgrund der Einschränkung der Population auf Tumoren mit MSI-H oder dMMR keine Studien identifiziert werden, so erfolgt im dritten Schritt eine Re-Selektion und Re-Evaluierung der im zweiten Schritt ausgeschlossenen Studien bzw. Publikationen.

### **Begründung der Kriterien zum Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung**

#### ***Erster Schritt: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel***

##### ***Patientenpopulation***

Das dieser Bewertung zugrunde liegende Anwendungsgebiet bezieht sich auf die Behandlung von Tumoren mit MSI-H oder dMMR bei Erwachsenen im Teil-Anwendungsgebiet C des nicht

resezierbaren oder metastasierenden **Magenkarzinoms** mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.

#### *Prüfintervention*

Die Prüfintervention ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Monotherapie, die gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion angewendet werden muss (2).

#### *Vergleichsintervention*

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-407 die zVT für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet C wie folgt fest (1):

- a) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Adenokarzinom des Magens mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Krebserkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie (Teilpopulation C1 im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet)

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

Im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes werden insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel, Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Adenokarzinom des Magens mit MSI-H oder mit einer dMMR und Fortschreiten der Krebserkrankung nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien (Teilpopulation C2 im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet)

- Trifluridin/Tipiracil (1)

#### *Patientenrelevante Endpunkte*

Die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zVT erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2).

#### *Studiendauer/Behandlungsdauer*

Die Studiendauer bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, da eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt werden sollte (2).

#### *Studientyp*

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

*Publikationstyp*

Es werden Studien berücksichtigt, deren Bewertung auf Grundlage eines Studienberichts, einer Vollpublikation oder eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen kann.

Tabelle 4-1 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen (Teilpopulation C1)

<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Monotherapie 200 mg i. v. alle drei Wochen oder 400 mg i. v. alle sechs Wochen als 30-minütige Infusion (2)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Therapie nach Maßgabe des Arztes Unter Berücksichtigung folgender möglicher Behandlungsoptionen: Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel, Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel.	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>	Nicht E4
E5 Studiendauer/ Behandlungsdauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 <sup>a</sup>
<p>a: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; i. v.: intravenös; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p>		

Tabelle 4-2 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen (Teilpopulation C2)

<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien	Nicht E1

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Monotherapie 200 mg i. v. alle drei Wochen oder 400 mg i. v. alle sechs Wochen als 30-minütige Infusion (2)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Trifluridin/Tipiracil 35 mg/m <sup>2</sup> KOF zweimal täglich oral an Tag 1-5 und Tag 8-12 von jedem 28-Tagezyklus (9)	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>	Nicht E4
E5 Studiendauer/ Behandlungsdauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 <sup>a</sup>
<p>a: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p>		

## ***Zweiter Schritt: Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich***

### *Patientenpopulation*

Das dieser Bewertung zugrunde liegende Anwendungsgebiet bezieht sich auf die Behandlung von Tumoren mit MSI-H oder dMMR bei Erwachsenen im Teil-Anwendungsgebiet C des nicht resezierbaren oder metastasierenden **Magenkarzinoms** mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.

### *Prüfintervention*

Für die Suche nach Studien für indirekte Vergleiche werden separate Suchen für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT vorgenommen. Da für die Teilpopulation C1 im ersten Schritt eine RCT identifiziert wurde, wird die Suche nach Studien für indirekte Vergleiche nur für die Teilpopulation C2 durchgeführt.

### *Vergleichsintervention*

Um die Suche nach der bestmöglichen Evidenz möglichst breit zu gestalten, wird keine Einschränkung auf einen (Brücken-)komparator vorgenommen.

### *Patientenrelevante Endpunkte*

Die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zVT erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität,

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2).

#### *Studiendauer/Behandlungsdauer*

Die Studiendauer bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, da eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt werden sollte (2).

#### *Studientyp*

Es werden alle Studientypen eingeschlossen, um jegliche Evidenz identifizieren und die bestmögliche Evidenz selektieren zu können.

#### *Publikationstyp*

Es werden Studien berücksichtigt, deren Bewertung auf Grundlage eines Studienberichts, einer Vollpublikation oder eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen kann.

Tabelle 4-3 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Zusatznutzen (Teilpopulation C2)

<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien	Nicht E1
E2 Prüflintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Monotherapie 200 mg i. v. alle drei Wochen oder 400 mg i. v. alle sechs Wochen als 30-minütige Infusion (2)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Keine Einschränkungen	
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>	Nicht E4
E5 Studiendauer/ Behandlungsdauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Alle Studientypen	Nicht E6 <sup>a</sup>
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 <sup>b</sup>

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<p>a: Sollten mehrere Studien unterschiedlichen Evidenzgrades als relevant identifiziert werden, wird/werden nur die Studie(n) des höchsten vorliegenden Evidenzgrades berücksichtigt und alle weiteren über das Kriterium „Studientyp“ ausgeschlossen.</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>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; i. v.: intravenös; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p>	

Tabelle 4-4 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich mit der zVT zum medizinischen Zusatznutzen (Trifluridin/Tipiracil) (Teilpopulation C2)

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien <sup>a</sup>	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Trifluridin/Tipiracil 35 mg/m <sup>2</sup> KOF zweimal täglich oral an Tag 1-5 und Tag 8-12 von jedem 28-Tagezyklus (9)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Keine Einschränkungen	
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>	Nicht E4
E5 Studiendauer/ Behandlungsdauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Alle Studientypen	Nicht E6 <sup>a</sup>
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 <sup>b</sup>
<p>a: Sollten mehrere Studien unterschiedlichen Evidenzgrades als relevant identifiziert werden, wird/werden nur die Studie(n) des höchsten vorliegenden Evidenzgrades berücksichtigt und alle weiteren über das Kriterium „Studientyp“ ausgeschlossen.</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>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; KOF: Körperoberfläche; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; 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 (RCT und Studien für einen indirekten Vergleich zum zu bewertenden Arzneimittel und zur zVT) erfolgt in den Datenbanken

- EMBASE
- MEDLINE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials bzw. weitere relevante Cochrane-Datenbanken (Suche für einen indirekten Vergleich)

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (10). Die Suchstrategien bei der Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich und generell in den Cochrane-Datenbanken werden 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 nach RCT ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 und diejenigen nach Studien für einen indirekten Vergleich in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 beschrieben.

Sämtliche Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-A dokumentiert.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken**

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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 für alle Fragestellungen 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 nach RCT sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 und diejenigen nach Studien für einen indirekten Vergleich in Abschnitt 4.3.2.3.1.3 beschrieben.

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

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Ergebnisberichten über das Suchportal der EMA und der Arzneimittel-Informationssystem (AMIce)-Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt entsprechend der jeweiligen,

---

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

betreffenden Teilpopulation sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch die zVT zusätzlich eine Suche nach Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik auf der Internetseite des G-BA. Als Suchbegriffe werden, sofern verfügbar, die EudraCT-Nummer, NCT-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publikationen genannten Studienbezeichnungen verwendet.

Die identifizierten, für die vorliegende Bewertung relevanten Bewertungsverfahren werden auf relevante Informationen in den Modulen 4, in den Nutzenbewertungen des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) und in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA durchsucht. Relevante Studien werden im Abschnitt 4.3.1.1.4 (RCT) bzw. 4.3.2.3.1.4 (Studien für einen indirekten Vergleich) 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 den bibliografischen Literaturrecherchen sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C dokumentiert.

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

Die aus den Recherchen in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifizierten Studien werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien (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 den Studienregisternsuchungen werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

#### **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 (unabhängig vom Studientyp) werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte/-protokolle oder Publikationen, aus denen alle relevanten Angaben in den Bewertungsbogen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten im Anhang 4-F extrahiert werden. Das Verzerrungspotenzial wird entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann ausgegangen werden, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Eine relevante Verzerrung liegt dann vor, wenn sich die Ergebnisse in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

#### **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

##### **4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

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

---

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

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

Das Design und die Methodik für randomisierte Studien werden mit Hilfe der CONSORT-Kriterien beschrieben. Nicht-randomisierte Studien werden mit Hilfe des TREND-Statements beschrieben.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

##### 4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

###### Teilpopulation C1

Für Teilpopulation C1 wurde die RCT KEYNOTE 061 identifiziert. Die Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulation werden in Tabelle 4-17 dargestellt. Ergänzend wird die relevante Teilpopulation der zulassungsbegründende Studie KEYNOTE 158 dargestellt. Die Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulation finden sich in Anhang 4-G.

###### Teilpopulation C2

Für Teilpopulation C2 wurden im Rahmen der Suchen für einen indirekten Vergleich für das zu bewertende Arzneimittel die zulassungsbegründende Studie KEYNOTE 158 und für die zVT die Studie TAGS identifiziert. Die Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulationen werden in Tabelle 4-91, Tabelle 4-92 und Tabelle 4-93 dargestellt. Die Darstellung der Patientencharakteristika für die Studie TAGS erfolgt anhand der verfügbaren, publizierten Daten. Die Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulation der ergänzend dargestellten Studie KEYNOTE 059 befinden sich in Anhang 4-G.

#### **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 Abschnitte 4.3.1 und 4.3.2.3).

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (7). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patienten beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (8).

#### **Mortalität**

##### ***Gesamtüberleben***

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (11). Entsprechend wird dieser Endpunkt auch in § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt.

#### **Morbidität**

##### ***Progressionsfreies Überleben***

Das PFS, die Objektive Ansprechrates, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen werden von der EMA neben dem Endpunkt Gesamtüberleben als wichtige Endpunkte in onkologischen Studien anerkannt. Die Progression des Tumors hat in der Regel eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Damit ermöglicht der Endpunkt PFS über die Ermittlung einer Progression eine frühzeitige Anpassung der Therapie (11-13). Das PFS wird somit als klinisch wichtiger Parameter gewertet, welcher ergänzend dargestellt wird.

##### ***Objektive Ansprechrates***

Der Endpunkt Objektive Ansprechrates ist wie das PFS von der EMA als wichtiger Endpunkt in onkologischen Studien anerkannt. Der Endpunkt Objektive Ansprechrates setzt sich aus den Komponenten komplettes Ansprechen und partielles Ansprechen zusammen. Die Relevanz der objektiven Ansprechrates ergibt sich aus der Tatsache, dass ein Ansprechen auf die Therapie Grundvoraussetzung für einen Therapieerfolg ist. Das Ansprechen kann allerdings nicht mit einem Therapieerfolg gleichgesetzt werden. Patienten ohne ein Ansprechen können jedoch als Therapieversager eingestuft werden. Als Parameter des Ansprechens (die Größe des Tumors verringert sich oder dieser ist nicht mehr vorhanden) ist die objektive Ansprechrates nicht nur im Kontext klinischer Studien für den Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt somit auch im klinischen Alltag einen hohen Stellenwert für die behandelnden Ärzte im Sinne eines direkten Therapieziels der Patienten. Letztendlich beeinflusst das Ansprechen die Therapieentscheidung des behandelnden Arztes. Weiterhin lässt sich aufführen, dass ein



komplettes oder partielles Ansprechen sich generell in eine Verlängerung der Überlebensdauer übersetzen lässt (14).

Die Objektive Ansprechrates ist somit ebenfalls als klinisch wichtiger Parameter zu werten, welcher als nutzenbewertungsrelevanter Endpunkt zur Unterstützung der Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

### ***Patientenberichtete Endpunkte (Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und Gesundheitsbezogene Lebensqualität)***

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung [...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen [...]“ können (13). Bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken können. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten einer Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar. Die Erfassung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgt über die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (15), EORTC QLQ-STO22 (16) und die EQ-5D VAS (17).

#### **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 (15, 18-20). Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, von denen jeweils bis zu 5 verschiedene Fragen zu 5 Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion), zu 9 Symptomskalen/Einzelsymptomen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) und zur Skala Globaler Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen. Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.

Für die Symptomskalen und Einzelsymptome kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (21). Aufgrund der methodischen Vorgaben des G-BA wird die Analyse mit 15 % der Skalenspannweite, entsprechend 15 Punkte, dargestellt (22).

### EORTC QLQ-STO22

Der EORTC QLQ-STO22 beschreibt krankheitsspezifische Symptome von Patienten mit Magenkarzinom und stellt einen Ergänzungsbogen des EORTC QLQ-C30 dar. Er ist auf die Belange und Bedürfnisse von Patienten mit Magenkarzinom abgestimmt und fokussiert hier auf die relevanten körperlichen, emotionalen sowie sozialen Probleme, und stellt eine Erweiterung des EORTC QLQ-C30 dar. Dieses Magenkarzinom-spezifische Modul umfasst 22 Fragen, von denen jeweils bis zu fünf Fragen zu fünf Symptomskalen (Dysphagie, Schmerzen, Ernährungseinschränkungen, Reflux, Angst) sowie jeweils eine Frage zur Beschreibung der vier Einzelsymptome trockener Mund, Geschmack, Körperbild und Haarausfall herangezogen werden. Der EORTC QLQ-STO22 wurde in Studien getestet und hinsichtlich der Reliabilität und Validität überprüft (16). Aufgrund der methodischen Vorgaben des G-BA wird die Analyse mit 15 % der Skalenspannweite, entsprechend 15 Punkte, dargestellt (22). Der G-BA erachtet den EORTC QLQ-STO22 für die Nutzenbewertung in der Indikation Magenkarzinom als relevant (23).

### 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 (24). Er besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der VAS. Das deskriptive System besteht aus fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus. Diese werden zu einem Nutzwert zusammengefasst, der für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden kann. Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einem Patienten 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 (25). Entsprechend der Definition der Entwickler des Erhebungsbogens stellt die EQ-5D VAS „an individual's rating of their overall current health-related quality of life“ dar (26). Aufgrund der methodischen Vorgaben des G-BA wird die Analyse mit 15 % der Skalenspannweite, entsprechend 15 Punkte, dargestellt (22). In der Nutzenbewertung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (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. Aufgrund der methodischen Vorgaben des G-BA wird die Analyse mit 15 % der Skalenspannweite, entsprechend 15 Punkte, dargestellt (22).

## **Nebenwirkungen**

### ***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten***

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

***Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term, 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 und PT – kodiert nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 23.1 (KEYNOTE 158) sowie Version 20.1 (KEYNOTE 061) – betrachtet. Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) werden für die Studie KEYNOTE 061 aufgrund der geringen Stichprobengröße nur die absoluten und relativen Häufigkeiten der Patienten mit Ereignis gezeigt.

***Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)***

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

#### 4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden

Für das Teil-Anwendungsgebiet C1 liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor, die das zu bewertende Arzneimittel mit der zVT vergleicht (KEYNOTE 061). Die Ergebnisse dieser Studie werden im Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Die verwendete Methodik wird in diesem Abschnitt im Folgenden beschrieben.

Tabelle 4-5: Übersicht der durchgeführten Auswertungen der Teilpopulation C1 im vorliegenden Anwendungsgebiet

<b>Endpunkt/ Endpunktkategorie</b>	<b>Auswertungen auf Einzelstudienenebene der Studie KEYNOTE 061 (direkter Vergleich)</b>
Gesamtüberleben	Ja
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	Ja
Objektive Ansprechrate	Ja
Progressionsfreies Überleben	Ja
Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens	Ja
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten	Ja
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)	Ja
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)	Ja
SOC: Systemorganklasse; PT: Preferred Term; AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	

Für das Teil-Anwendungsgebiet C2 liegt eine einarmige Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 158) sowie eine Studie mit der zVT (TAGS) vor, die für einen naiven indirekten Vergleich herangezogen werden. Tabelle 4-6 zeigt eine Übersicht der durchgeführten statistischen Auswertungen im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet C2.

Tabelle 4-6: Übersicht der durchgeführten Auswertungen der Teilpopulation C2 im vorliegenden Anwendungsgebiet

<b>Endpunkt/ Endpunktkategorie</b>	<b>Auswertungen auf Einzelstudienenebene der Studie KEYNOTE 158</b>	<b>Indirekter Vergleich KEYNOTE 158 vs. TAGS</b>	
		<b>Deskriptiv</b>	<b>Naiv</b>
Gesamtüberleben	Ja	-	Ja

Endpunkt/ Endpunktkategorie	Auswertungen auf Einzelstudien- ebene der Studie KEYNOTE 158	Indirekter Vergleich KEYNOTE 158 vs. TAGS	
		Deskriptiv	Naiv
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	Ja	-	-
Objektive Ansprechrate	Ja	-	Ja
Progressionsfreies Überleben	Ja	Ja	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ja	-	-
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten	Ja	-	Ja <sup>a</sup>
<sup>a</sup> Es liegen nur Daten zu schweren unerwünschten Ereignissen und zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen vor.			

Für Endpunkte, die für die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht geeignet waren, werden für das Teil-Anwendungsgebiet C2 ausschließlich Auswertungen auf Einzelstudien-ebene der einarmigen Studie KEYNOTE 158 dargestellt. Die hierfür verwendete statistische Methodik wird in diesem Abschnitt beschrieben. Die statistische Methodik zur Durchführung der indirekten Vergleiche findet sich in Abschnitt 4.2.5.6.

### Auswertungspopulationen

Tabelle 4-7: Übersicht zu den Auswertungspopulationen für die Studie KEYNOTE 061 (Teilpopulation C1)

KEYNOTE 061	Intention-to-Treat (ITT)	All-Participants-as-Treated (APaT)	Full-Analysis-Set (FAS)
Wirksamkeitsendpunkte	<b>x</b>		
Nebenwirkungen		<b>x</b>	
Patientenberichtete Endpunkte			<b>x</b>
APaT: All-Participants-as-Treated; FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-to-Treat			

Tabelle 4-8: Übersicht zu den Auswertungspopulationen für die Studie KEYNOTE 158 (Teilpopulation C2)

KEYNOTE 158	Intention-to-Treat (ITT)	All-Participants-as-Treated (APaT) <sup>a</sup>	Full-Analysis-Set (FAS)
Wirksamkeitsendpunkte		<b>x<sup>b</sup></b>	
Nebenwirkungen		<b>x</b>	
Patientenberichtete Endpunkte			<b>x</b>
<p>a: die APaT-Population wird zudem für die Patientencharakteristika sowie die Charakterisierung der Studien- und Therapieabbrucher für die KEYNOTE 158 zugrunde gelegt</p> <p>b: Die APaT-Population für Wirksamkeitsendpunkte ist definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und mindestens sechs Monate vor Datenschnitt in die Studie eingeschlossen wurden, um einen minimalen Follow-up-Zeitraum von 6 Monaten vorzuweisen</p> <p>APaT: All-Participants-as-Treated; FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-to-Treat</p>			

***Intention-to-Treat (ITT)***

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

Die ITT-Population wird für die Analysen sämtlicher Wirksamkeitsendpunkte in der Studie KEYNOTE 061 herangezogen.

***All-Participants-as-Treated (APaT) für Nebenwirkungen, Patientencharakteristika***

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 in der Studie KEYNOTE 061 und KEYNOTE 158 herangezogen. Außerdem wird die APaT-Population für die Patientencharakteristika sowie die Charakterisierung der Studien- und Therapieabbrecher für die KEYNOTE 158 zugrunde gelegt.

***All-Participants-as-Treated (APaT) für Wirksamkeitsendpunkte***

Die APaT-Population für Wirksamkeitsendpunkte ist definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und mindestens sechs Monate vor Datenschnitt in die Studie eingeschlossen wurden, um einen minimalen Follow-up-Zeitraum von 6 Monaten vorzuweisen. Diese Population wird für die Analysen der Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben und Objektive Ansprechrate in der Studie KEYNOTE 158 herangezogen.

***Full-Analysis-Set (FAS)***

Die FAS-Population ist definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und für welche mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorliegt. Auswertungen auf Basis der FAS-Population erfolgen nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patienten der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden (relevant für KEYNOTE 061).

Die FAS-Population wurde für die Analysen sämtlicher patientenberichteter Endpunkte der Studien KEYNOTE 061 sowie KEYNOTE 158 herangezogen.

**Auswertungsmethoden**

Auswertungen der Studien KEYNOTE 061 bzw. KEYNOTE 158 werden durch deskriptive statistische Maßzahlen bzw. 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. Für die Studie TAGS werden die verfügbaren aggregierten und veröffentlichten Daten dargestellt.

### ***Dichotome Endpunkte***

#### *Studie KEYNOTE 061*

Der Endpunkt Objektive Ansprechrate wird mithilfe der Mantel-Haenszel-Methode ausgewertet. Zum Vergleich der Objektiven Ansprechraten zwischen den Behandlungsarmen wird das Relative Risiko (RR) mit zugehörigen 95 %-KI- und p-Wert dargestellt. Zusätzlich dazu wird die Differenz mit zugehörigem 95 %-KI gezeigt, die mithilfe der Miettinen und Nurminen Methode ausgewertet wird (27). Aufgrund der geringen Patientenzahl wurde nicht für Kovariablen adjustiert. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien (Version 1.1).

#### *Studie KEYNOTE 158*

Die Berechnung des Konfidenzintervalls für den Endpunkt der Objektiven Ansprechrate erfolgt nach Clopper-Pearson.

### ***Time-to-Event (TTE) Endpunkte***

#### *Studie KEYNOTE 061*

Die Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, die Hauptanalysen zu den patientenberichteten Endpunkten (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) und die Analysen zu den Unerwünschten Ereignissen werden mithilfe von TTE-Analysen ausgewertet. Die Bestimmung des Hazard Ratios 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 unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Efron's Methode für Bindungen und Behandlung als Kovariate. Aufgrund der geringen Patientenzahl wurde nicht für Kovariablen adjustiert.

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

#### *Studie KEYNOTE 158*

Die Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben werden mithilfe von TTE-Analysen ausgewertet.

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

### ***Auswertungsmethode der Endpunktkategorie Nebenwirkungen***

#### *Studie KEYNOTE 061*

Für die Gesamtraten der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse und Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) werden adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI- und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Zusätzlich werden Kaplan-Meier-Kurven präsentiert. Für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere

unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) sowie Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse werden auf SOC- und PT-Ebene Inzidenzen dargestellt.

#### *Studie KEYNOTE 158*

Die Gesamtraten der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4), Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse sowie die Gesamtraten der AEOSI werden mithilfe von TTE-Analysen ausgewertet. Für die Schätzung der medianen Ereigniszeit wird die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Zusätzlich werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

#### ***Auswertungen über den Studienverlauf***

##### *Studie KEYNOTE 061*

Für die patientenberichteten Endpunkte wird ergänzend eine deskriptive Übersicht zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten für alle Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und EQ-5D VAS) dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inklusive Standardabweichung), der Median (inkl. erstes und drittes Quartil), sowie Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung der Mittelwerte (inklusive Standardfehler) über den Zeitverlauf.

##### *Studie KEYNOTE 158*

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

#### **Dramatischer Effekt**

Aufgrund der Schwere der Erkrankung im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet C, ist insbesondere für die mehrfach vorbehandelte und dadurch stark belastete Teilpopulation C2, das Basiskriterium des schicksalhaften Verlaufs der Erkrankung erfüllt, sodass ein dramatischer Effekt ausreichend für die Ableitung eines Nutzens sein kann (8). Ein dramatischer Effekt kann dann angenommen werden, wenn der beobachtete Effekt nicht allein durch Störgrößen erklärbar ist. Gemäß des Methodenpapiers 6.1 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sei in einer ersten Näherung ein beobachteter Effekt dann als nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar anzusehen, wenn er auf dem Niveau von 1 % signifikant ist und als RR ausgedrückt den Wert von 10 übersteigt. Diese konservative Grenze sei nicht als starre Grenze zu sehen; Glasziou et al. ziehen basierend auf Simulationsstudien eine Spanne des RR von 5 bis 10 für einen dramatischen Effekt heran (28).



### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> 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<sup>7,5</sup> 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.

---

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

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

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.*

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

#### **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 wurden 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.*

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Teilpopulationen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Teilpopulation ein abweichend zu bewertender Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zVT vorliegt (8).

Für die relevante Teilpopulation C1 aus der Studie KEYNOTE 061 wird aufgrund des geringen Stichprobenumfangs keine Subgruppenanalysen hinsichtlich möglicher Effektmodifikatoren untersucht.

Des Weiteren sind Subgruppenanalysen basierend auf einarmigen Studien (KEYNOTE 158) nicht geeignet, die oben beschriebene Fragestellung der frühen Nutzenbewertung zu beantworten, da sie lediglich den Effekt von Pembrolizumab berücksichtigen.

Weiterhin besitzen naive indirekte Vergleiche (Teilpopulation C2) per se und somit bereits auf Endpunktebene eine limitierte Aussagesicherheit. Diese potenziert sich bei Betrachtung von Subgruppenanalysen auf Basis von indirekten Vergleichen, da die Unsicherheit von klinischen Daten mit steigender Granularität zunehmen kann und somit als weitere Unsicherheitskomponente eingeht.

Zusammenfassend wird daher im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet.

#### **4.2.5.6 Indirekte Vergleiche**

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen

Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

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

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<sup>13, 14, 15</sup>

---

<sup>8</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> 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.

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

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

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

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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

<sup>15</sup> 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.

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

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

### **Teilpopulation C1**

Für Teilpopulation C1 liegt eine direkt vergleichende Studie vor, daher kann auf die Darstellung von indirekten Vergleichen verzichtet werden.

### **Teilpopulation C2**

Für die vorliegende Nutzenbewertung der Teilpopulation C2 konnte keine direkt vergleichende Studie mit der zVT identifiziert werden, sodass für die Ableitung des Zusatznutzens ein indirekter Vergleich zur Anwendung kommt. Dabei stellt ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über einen gemeinsamen Brückenkomparator keine Option dar, da für Pembrolizumab ausschließlich eine einarmige Studie (KEYNOTE 158) in dem Anwendungsgebiet vorliegt. Aus diesem Grund wird als bestverfügbare Evidenz ein naiver indirekter Vergleich für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen. Tabelle 4-9 zeigt eine Übersicht der verwendeten Daten und dargestellten naiven indirekten Vergleiche im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Tabelle 4-9: Übersicht der verwendeten Daten und dargestellten indirekten Vergleiche im vorliegenden Anwendungsgebiet

Endpunkt/ Endpunktkategorie	Daten der Studie KEYNOTE 158	Daten der Studie TAGS	Effektschätzer/ Vergleichsmaß	Indirekter Vergleich
Gesamtüberleben	IPD	Pseudo-IPD	HR	Naiv
Objektive Ansprechrate	IPD	AD	RR	Naiv
Progressionsfreies Überleben	IPD	AD	Mediane Ereigniszeit	Deskriptiv
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	IPD	Pseudo-IPD	HR	Naiv
Schwere unerwünschte Ereignisse	IPD	Pseudo-IPD	HR	Naiv

AD: aggregierte Daten; HR: Hazard Ratio; IPD: individuelle Patientendaten; RR: relatives Risiko

### ***Gegenüberstellung der Patientencharakteristika***

Die Patientencharakteristika der Studie KEYNOTE 158 werden tabellarisch den extrahierten Charakteristika aus der Studie TAGS gegenübergestellt.

Für jede Gegenüberstellung werden nur die Merkmale, die für beide Studien verfügbar sind, in Tabelle 4-93 aufgeführt. Auf die fehlenden, publizierten Merkmale wird in der Fußnote der Tabelle hingewiesen. Eine nähere Beschreibung dieser erfolgt im Fließtext zur Charakterisierung der jeweiligen Studienpopulation.

### ***Berechnung des HR mittels Pseudo individueller Patientendaten (IPD)***

Im Rahmen eines naiven indirekten Vergleichs lässt sich, im Gegensatz zu binären Effektmaßen, die Berechnung des HR nicht ohne Weiteres mit aggregierten Daten durchführen. Grund hierfür ist, dass das Cox-Proportional-Hazard Modell neben der Ereignisvariable auch die zugehörige Zeitvariable auf Patientenebene benötigt. Um jedoch trotzdem die Berechnung des HR zu ermöglichen, kann auf Pseudo-IPD-Daten zurückgegriffen werden. Pseudo-IPD ergeben sich durch den Prozess der Digitalisierung veröffentlichter Kaplan-Meier-Kurven. Anhand der angegebenen Anzahl der Patienten unter Risiko und der gemessenen Abstände zwischen zwei Knotenpunkten (Ereignisse) lassen sich die individuellen Patientendaten annäherungsweise abbilden. Aufgrund der teils begrenzten Auflösung der vorliegenden Grafiken sowie der hohen Anzahl an Patienten und der damit nicht immer eindeutigen Anzahl an Zensierungen an einer Markierung, sind geringfügige Abweichungen zu den ursprünglichen IPD der Vergleichsstudie nicht auszuschließen.

***Gesamtüberleben***

Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4) wird mittels IPD der Studie KEYNOTE 158 und Pseudo-IPD der Studie TAGS jeweils ein naiver indirekter Vergleich berechnet. Hierfür wird ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Efron-Methode verwendet. Es werden jeweils das entsprechende HR, 95 %-KI und der zweiseitige p-Wert (Wald-Test) berichtet.

***Progressionsfreies Überleben***

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben werden die medianen Ereigniszeitpunkte der beiden Studien KEYNOTE 158 und TAGS deskriptiv gegenübergestellt.

***Dichotome Endpunkte***

Für den Endpunkt Objektive Ansprechrate wird das entsprechende RR inklusive 95 %-KI berechnet, um die Größenordnung des Behandlungsunterschieds zwischen den Behandlungsgruppen abzuschätzen. Der Behandlungsunterschied in den Ansprechraten wird mit dem Wald-Test des Mantel-Haenszel-Modells bewertet.

**Verwendete Software**

Alle Analysen werden mit SAS 9.4 für das Linux-Betriebssystem durchgeführt.

### 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 4-10: 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 061	nein	ja <sup>a</sup>	abgeschlossen	<u>Studiendauer:</u> Start: 11. Mai 2015 Ende: 10. Juni 2021 <u>Datenschnitte<sup>b</sup>:</u> 26. Oktober 2017 (Interimsanalyse VI) 10. Juni 2021 (Finaler Datenschnitt)	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen für 24 Monate <u>Kontrollarm:</u> Paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup> zu Tag 1, 8 und 15 zu jedem 28-Tage-Zyklus
KEYNOTE 063	nein	ja <sup>a</sup>	abgebrochen	<u>Studiendauer:</u> Start: 16. Februar 2017 Ende: 29. Juni 2021  <u>Datenschnitte:</u> Interimsanalyse I: 08. Oktober 2019 Interimsanalyse II: 08. August 2021	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen für 24 Monate <u>Kontrollarm:</u> Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> zu Tag 1, 8 und 15 zu jedem 28-Tage-Zyklus
a: Finanzieller Sponsor b: Für die Ableitung des Zusatznutzens wird aufgrund der längeren Beobachtungsdauer der zweite Datenschnitt (10. Juli 2021) herangezogen. Für die patientenberichteten Endpunkte stehen ausschließlich die Ergebnisse des Datenschnitts vom 26. Oktober 2017 zur Verfügung. Eine Übersicht zu weiteren geplanten Datenschnitten findet sich in Tabelle 4-19. i. v.: intravenös; m <sup>2</sup> : Quadratmeter; mg: Milligramm; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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 4-10 ist der 1. Juni 2022.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
KEYNOTE 063	Nicht E1: MSI-H/dMMR war kein Einschlusskriterium, es liegen keine Angaben über den MSI-H/dMMR Status vor.
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

#### **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.*

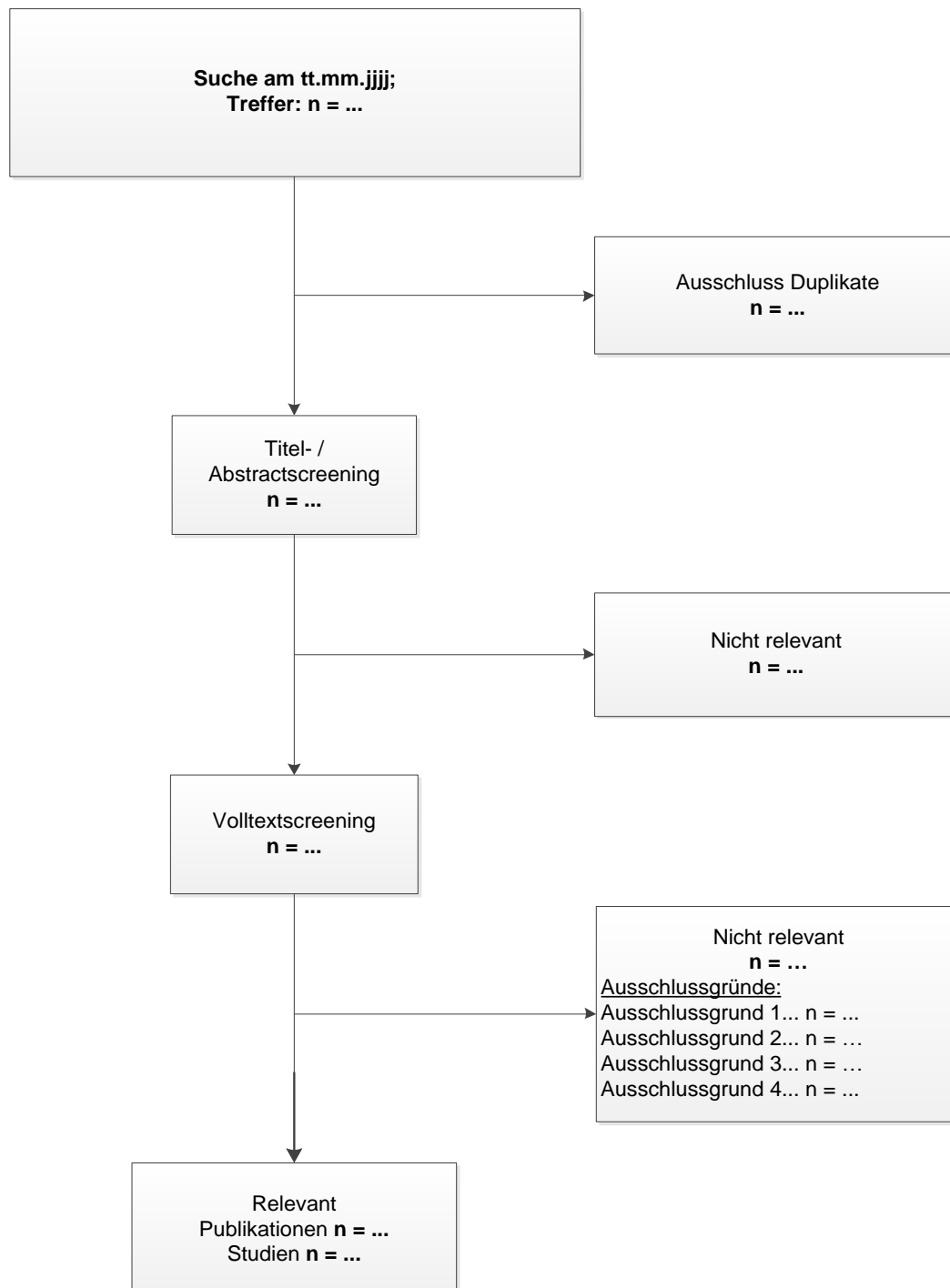


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

### ***Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C1)***

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche für Teilpopulation C1 wurde am 09. Mai 2022 in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane auf der Ovid-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu

bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab ergab insgesamt 688 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 151) wurden die verbliebenen 537 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 531 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden sechs Publikationen wurden im Volltext gesichtet, fünf davon wurden als relevant eingestuft. Die bibliografische Literaturrecherche für Teilpopulation C1 ergab für das zu bewertende Arzneimittel somit fünf relevante Treffer für eine Studie (siehe Abbildung 2). Dabei handelt es sich um fünf Publikationen zur Studie KEYNOTE 061 (29-33).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A angegeben. Die ausgeschlossene Publikation ist in Anhang 4-C unter Angabe des Ausschlussgrundes aufgeführt.

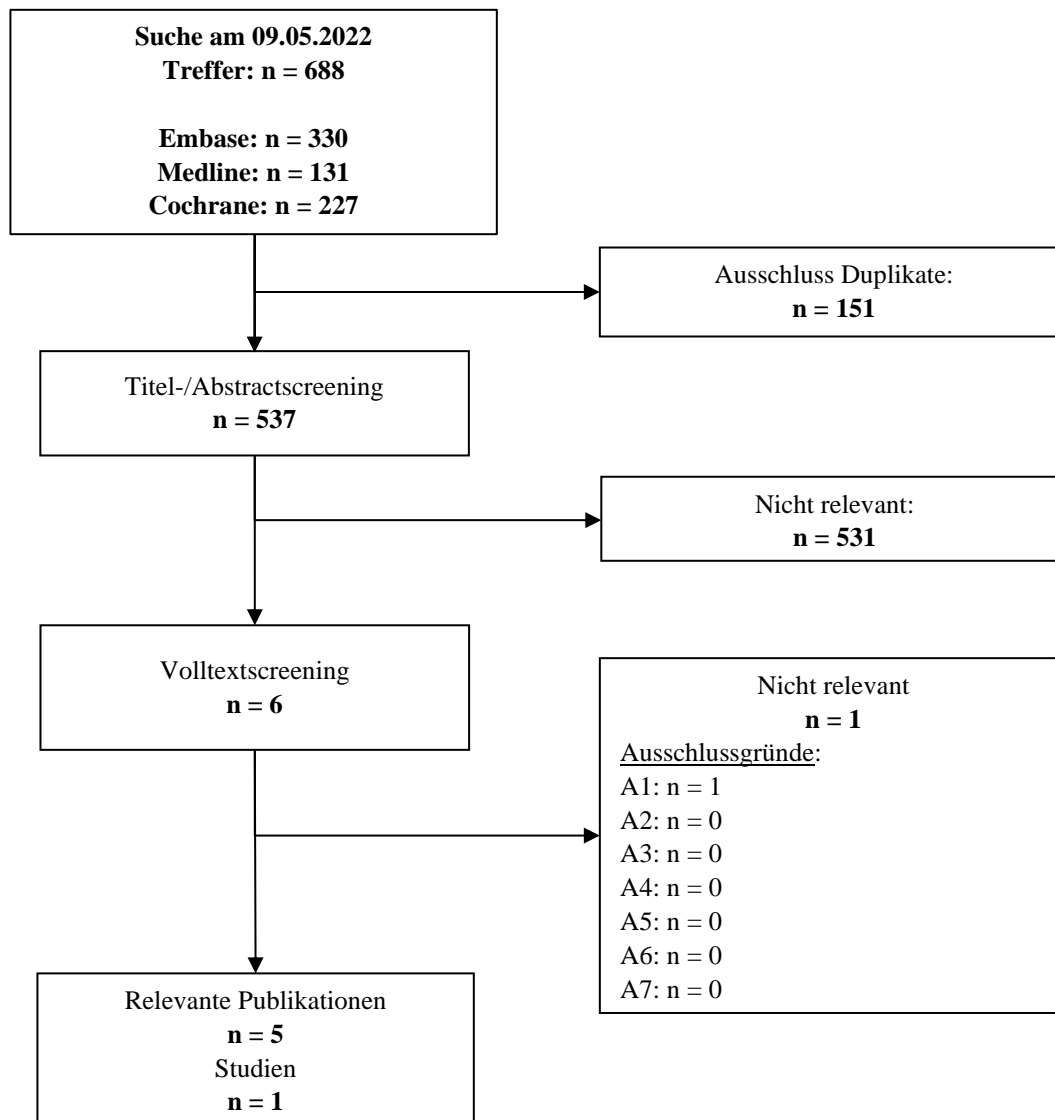


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C1)

### ***Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C2)***

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche für Teilpopulation C2 wurde am 09. Mai 2022 in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane auf der Ovid-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab ergab insgesamt 688 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 151) wurden die verbliebenen 537 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (

Tabelle 4-2) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden alle 537 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die bibliografische Literaturrecherche für Teilpopulation C2 ergab für das zu bewertende Arzneimittel somit keine relevanten Treffer (siehe Abbildung 3).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A angegeben.

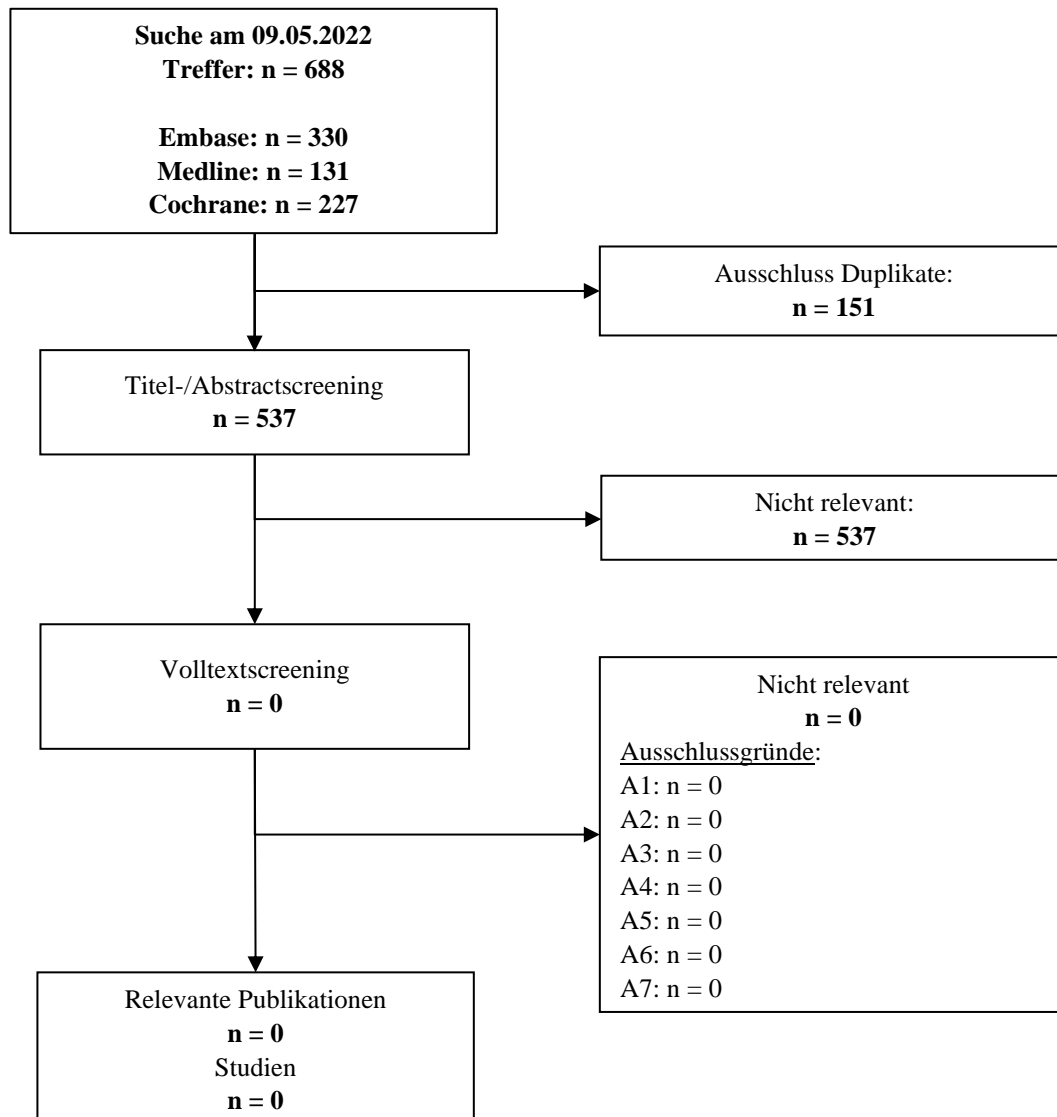


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C2)

#### 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 4-10) 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 jeweiligen Suchen für Teilpopulation C1 und C2 erfolgten am 09. Mai 2022, 17.

Mai 2022 bzw. 18. Mai 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 4-1 und

Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde eine relevante Studie für Teilpopulation C1 identifiziert (siehe Tabelle 4-12).

Tabelle 4-12: 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<b>Teilpopulation C1</b>				
KEYNOTE 061	ClinicalTrials.gov (34) EU-CTR (35) ICTRP (36)	ja	ja	abgeschlossen
<b>Teilpopulation C2</b>				
-	-	-	-	-
<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. 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 4-12 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.*

Die Angaben in Tabelle 4-12 haben den Stand 09. Mai 2022 für ClinicalTrials.gov, EU-CTR, und ICTRP bzw. den Stand 17. Mai 2022 für das Suchportal der EMA bzw. den Stand 18. Mai 2022 für AMIce.

#### **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 4-10) 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 bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierte, für Teilpopulation C1 relevante Studie KEYNOTE 061, erfolgte am 18. Mai 2022 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- KEYNOTE 061
- 3475-061
- MK-3475-061
- NCT02370498 (NCT-Nummer)
- 2014-005241-45 (EudraCT-Nummer)
- 152988 (JAPIC-CTI-Nummer)

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie KEYNOTE 061 (siehe Tabelle 4-13).



Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienresultatdatenbanken identifiziert (ja/nein)
<b>Teilpopulation C1</b>				
Nicht zutreffend				
<b>Teilpopulation C2</b>				
Es wurde keine Studie identifiziert				
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 4-13 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.

Die Angaben in Tabelle 4-13 haben den Stand 18. Mai 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 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>Teilpopulation C1</b>						
KEYNOTE 061	nein	Ja	nein	ja (37)	ja (34-36)	ja (29-33)
<b>Teilpopulation C2</b>						
-	-	-	-	-	-	-
<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>						

Für die vorliegende Nutzenbewertung in Teilpopulation C1 wurde eine systematische Literaturrecherche nach RCT durchgeführt, die Pembrolizumab mit der zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel oder Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel untersucht. Der G-BA wies in der Beratung darauf hin, dass der Zusatznutzen gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen kann. Im Rahmen der Recherchen konnte die RCT KEYNOTE 061 als relevante Evidenz identifiziert werden. Die Studie untersucht Pembrolizumab gegenüber Paclitaxel und es liegen Auswertungen für die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante Population mit MSI-H/dMMR-Status vor. Die Studie KEYNOTE 061 entspricht einem direkten Vergleich von Pembrolizumab gegenüber einer der vom G-BA benannten Therapieoptionen im Rahmen der zVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ und stellt die bestverfügbare Evidenz für die Nutzenbewertung der Teilpopulation C1 dar.

#### 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 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Teilpopulation C1) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 061	Randomisiert, aktiv-kontrolliert, Phase III, offen, multizentrisch	Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Progress nach einer Erstlinientherapie mit Platin und Fluoropyrimidin	<u>Studienpopulation:</u> Pembrolizumab (N <sup>a</sup> = 296) Paclitaxel (N <sup>a</sup> = 296)  <u>Nutzenbewertungs- relevante Teilpopulation<sup>b</sup>:</u> Pembrolizumab (N <sup>a</sup> = 11) Paclitaxel (N <sup>a</sup> = 10)	<u>Studiendauer:</u> Screening: Bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn  Behandlung: Bis zur Krankheits- progression oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität <sup>c,e</sup>  Nachbeobachtung: <sup>d</sup> 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen  <u>Datenschnitte<sup>f</sup>:</u> 26. Oktober 2017 (Interimsanalyse VI) 10. Juni 2021 (Finaler Datenschnitt)	<u>140 Studienzentren in 30 Ländern:</u> USA (20), Kanada (2), Taiwan (4), Südkorea (6), Singapur (2), Malaysia (1), Japan (20), Hong Kong (1), Neuseeland (2), Australien (7), Mexiko (3), Guatemala (4), Kolumbien (3), Chile (4), Argentinien (3), Türkei (3), Südafrika (8), Russland (9), Israel (5), England (2), Irland (1), Spanien (8), Polen (4), Norwegen (2), Italien (7), Deutschland (8), Finnland (2), Estland (2), Dänemark (3), Belgien (2)	<u>Primäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben <sup>g</sup> , Gesamtüberleben <sup>h</sup>  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben <sup>i</sup> , Gesamtüberleben <sup>j</sup> , Zeit bis zur Progression, Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens, Unerwünschte Ereignisse

<u>Studienperiode:</u> Start: 11. Mai 2015 Ende: 10. Juni 2021
<p>a: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat</p> <p>b: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat, Patienten mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie</p> <p>c: Weitere Gründe für das Ende einer Behandlung: Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes, Noncompliance der Studienteilnehmer, Erreichen eines kompletten Ansprechens, Schwangerschaft, Administrative Gründe oder Abschluss einer 24-monatigen Therapie mit Pembrolizumab</p> <p>d: Bei Patienten, die auf eine Folgetherapie gewechselt haben, kann sich die Nachbeobachtungszeit auf 30 Tage reduzieren</p> <p>e: Die maximale Behandlungsdauer für Pembrolizumab betrug 24 Monate. Bei komplettem, bestätigtem Ansprechen oder nach Erreichen der maximalen Behandlungsdauer bei stabiler Erkrankung konnten die Patienten nach darauffolgender bestätigter Progression die Behandlung mit Pembrolizumab für ein weiteres Jahr wieder aufnehmen („second course phase“)</p> <p>f: Für die Ableitung des Zusatznutzens wird aufgrund der längeren Beobachtungsdauer der zweite Datenschnitt (10. Juli 2021) herangezogen. Für die patientenberichteten Endpunkte stehen ausschließlich die Ergebnisse des Datenschnitts vom 26. Oktober 2017 zur Verfügung. Eine Übersicht zu weiteren geplanten Datenschnitten findet sich in Tabelle 4-19.</p> <p>g: per RECIST 1.1 und nach BICR bei Patienten mit PD-L1 positiver Expression</p> <p>h: bei Patienten mit PD-L1 positiver Expression</p> <p>i: per RECIST 1.1 und nach BICR bei allen Patienten, unabhängig vom PD-L1-Status</p> <p>j: bei allen Patienten, unabhängig vom PD-L1-Status</p> <p>BICR: verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium; N: Anzahl Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen (Teilpopulation C1) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Pembrolizumab	Paclitaxel	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
KEYNOTE 061	Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen für 24 Monate oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-15)	Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> zu Tag 1, 8 und 15 zu jedem 28 Tage Zyklus oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität	<u>Erlaubte Begleittherapien:</u> Die für das Wohlergehen der Patienten notwendig sind.  <u>Nicht erlaubte Begleittherapien</u> während der Screening- und Behandlungsphase: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antineoplastische systemische Chemotherapie oder Biologika</li> <li>• Andere Immuntherapie als Pembrolizumab</li> <li>• Andere Chemotherapie als Pembrolizumab,</li> <li>• Andere Prüfpräparate als Pembrolizumab</li> <li>• Strahlentherapie</li> <li>• Lebendimpfstoffe 30 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation und während der Studienbehandlung wie beispielsweise gegen Masern, Mumps, Röteln, Windpocken, Gelbfieber, Tuberkulose, Typhus, attenuierte intranasale Influenza- Lebendimpfstoffe</li> <li>• Systemische Glukokortikoide für andere Zwecke als zur Behandlung von Symptomen immunologischen Ursprungs</li> </ul>
i. v.: intravenös; mg: Milligramm RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Teilpopulation C1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Männlich	3 (27,3)	8 (80,0)
Weiblich	8 (72,7)	2 (20,0)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Alter (Jahre)</b>		
Mittelwert (SD)	68,3 (6,4)	61,4 (10,4)
Median (Q1; Q3)	69,0 (63,0; 75,0)	62,5 (55,0; 67,0)
Min, Max	56,0; 76,0	43,0; 75,0
<b>ECOG-Leistungsstatus, n (%)</b>		
0	4 (36,4)	3 (30,0)
1	7 (63,6)	7 (70,0)
<b>Region des Studienzentrums, n (%)</b>		
Asien	4 (36,4)	3 (30,0)
Europa/Israel/Nordamerika/Australien	6 (54,5)	6 (60,0)
Rest der Welt	1 (9,1)	1 (10,0)
<b>PD-L1 Status, n (%)<sup>c</sup></b>		
Positiv	9 (81,8)	9 (90,0)
Negativ	2 (18,2)	1 (10,0)
<b>Zeit bis zur Progression bei Erstlinien-Therapie, n (%)</b>		
<6 Monaten	8 (72,7)	8 (80,0)
≥ 6 Monaten	3 (27,3)	2 (20,0)
<b>Vorherige chirurgische Maßnahme aufgrund Magenkarzinom, n (%)</b>		
Nein	7 (63,6)	3 (30,0)
Ja, partielle Gastrektomie	1 (9,1)	2 (20,0)
Ja, Zwischensumme Gastrektomie	2 (18,2)	1 (10,0)
Ja, gesamte Gastrektomie	1 (9,1)	4 (40,0)
<b>Magengeschwüre, n (%)</b>		
Ja	2 (18,2)	1 (10,0)
Nein	3 (27,3)	6 (60,0)
Unbekannt	6 (54,5)	3 (30,0)
<b>Histologischer Typ bei aktueller Diagnose, n (%)</b>		
Adenokarzinom	10 (90,9)	9 (90,0)
Mischtumor, determinierbarer Typ	0 (0,0)	1 (10,0)
Andere	1 (9,1)	0 (0,0)
<b>Histologischer Subtyp, n (%)</b>		
Diffus	4 (36,4)	1 (10,0)
Intestinale Metaplasie	0 (0,0)	4 (40,0)
Unbekannt	7 (63,6)	5 (50,0)
<b>HER2 Status, n (%)</b>		
Positiv	1 (9,1)	0 (0,0)
Negativ	10 (90,9)	10 (100,0)
<b>Aktueller Krankheitsstatus, n (%)</b>		
Lokal fortgeschritten	0 (0,0)	1 (10,0)
Metastasierend	11 (100,0)	9 (90,0)
<b>Anzahl der metastasierten Organe, n (%)</b>		
0-2	6 (54,5)	7 (70,0)
≥ 3	5 (45,5)	3 (30,0)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Vorliegen von Hirnmetastasen, n (%)</b>		
Nein	11 (100,0)	10 (100,0)
<b>Aktuelle Anzahl an positiven Lymphknoten, n (%)</b>		
0	2 (18,2)	2 (20,0)
≤ 2	0 (0,0)	1 (10,0)
> 2	8 (72,7)	7 (70,0)
Fehlend	1 (9,1)	0 (0,0)
<b>Ausmaß der Metastasierung, n (%)</b>		
M0	0 (0,0)	1 (10,0)
M1	11 (100,0)	9 (90,0)
<b>Peritoneale Metastasen, n (%)</b>		
Ja	3 (27,3)	2 (20,0)
Nein	8 (72,7)	8 (80,0)
<b>Vorhandene Aszites, n (%)</b>		
Ja	2 (18,2)	0 (0,0)
Nein	9 (81,8)	10 (100,0)
a: Datenschnitt: 10. Juni 2021		
b: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie		
c: PD-L1 Positiv basierend auf CPS ≥ 1		
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Teilpopulation C1 (Therapieabbrecher, Studienabbrechern) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Pembrolizumab		Paclitaxel	
	n	(%)	n	(%)
Patienten in der Population	11		10	
<b>Status der Studie</b>				
Abgebrochen	10	(90,9)	10	(100,0)
Todesfall	5	(45,5)	9	(90,0)
Studienabbruch durch Sponsor	5	(45,5)	1	(10,0)
Laufend	1	(9,1)	0	(0,0)
<b>Status der Studienmedikation in der Studie</b>				
Begonnen	11		10	
Vollständig	6	(54,5)	0	(0,0)
Abgebrochen	5	(45,5)	10	(100,0)
Unerwünschtes Ereignis	0	(0,0)	1	(10,0)
Klinische Progression	1	(9,1)	1	(10,0)
Komplettes Ansprechen	0	(0,0)	2	(20,0)
Krankheitsprogression	4	(36,4)	5	(50,0)
Rücknahme der Einverständniserklärung	0	(0,0)	1	(10,0)



	Pembrolizumab		Paclitaxel	
	n	(%)	n	(%)
Datenschnitt: 10. Juni 2021				
Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie				
MSI-H: Microsatellite Instability-High				

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

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

Für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet C Magenkarzinom mit MSI-H oder dMMR ergeben sich aufgrund der Festlegung der zVT durch den G-BA zwei Teilpopulationen:

- C1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie
- C2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien

Die folgenden Ausführungen beziehen sich ausschließlich auf Teilpopulation C1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie.

### **Teilpopulation C1**

#### ***Studiendesign***

Bei der Studie KEYNOTE 061 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab gegenüber Paclitaxel bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Progress nach einer Erstlinientherapie mit Platin und Fluoropyrimidin.

Patienten, welche unter dem Protokoll Amendment Nr. 2 (05. Mai 2015) in die Studie aufgenommen wurden, wurden nach geografischer Region, Zeit bis zur Progression in der Erstlinien-Therapie sowie PD-L1-Expressionsstatus stratifiziert.

Für die Nutzenbewertung sind nur Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung

nach einer vorherigen systemischen Therapie relevant. Es wird daher im Folgenden stets auf die entsprechende Population der KEYNOTE 061 Bezug genommen (Teilpopulation C1).

### ***Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer***

Die Studie umfasst eine Screeningphase (bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn) und eine Behandlungsphase von bis zu 24 Monaten. Bei komplettem, bestätigtem Ansprechen oder nach Erreichen der maximalen Behandlungsdauer bei stabiler Erkrankung konnten die Patienten nach darauffolgender bestätigter Progression die Behandlung mit Pembrolizumab für ein weiteres Jahr wieder aufnehmen („second course phase“).

Die mediane Behandlungsdauer betrug 15,2 Monate im Interventionsarm und 3,1 Monate im Kontrollarm. Die Nachbeobachtungszeit betrug 42,0 Monate im Interventionsarm und 14,7 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben betrug 41,8 Monate im Interventionsarm und 14,0 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer war mit 16,2 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen gesamt und mit 18,0 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Interventionsarm deutlich länger im Vergleich zum Kontrollarm mit 4,1 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 5,7 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Die Nachbeobachtung der Patienten erfolgt 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen bzw. 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Bei Patienten, die auf eine Folgetherapie gewechselt haben, kann sich die Nachbeobachtungszeit auf 30 Tage reduzieren.

### ***Datenschnitte***

Eine Übersicht über die vorliegenden Datenschnitte findet sich in Tabelle 4-19.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für die Wirksamkeitsendpunkte und Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen aufgrund der längsten Beobachtungsdauer der finale Datenschnitt (10. Juni 2021) herangezogen. Für die patientenberichteten Endpunkte wird der Datenschnitt vom 26. Oktober 2017 herangezogen, da diese für den Datenschnitt vom 10. Juni 2021 nicht analysiert wurden.

Tabelle 4-19: Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 061

<b>Datenschnitt</b>	<b>Zeitpunkt des Datenschnitts</b>	<b>Grund für den Datenschnitt</b>	<b>Relevanz für Zusatznutzenableitung</b>
Erster Datenschnitt Interimsanalyse I	25.01.2016	Futility Analyse	Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung
Zweiter Datenschnitt Interimsanalyse II	11.03.2016	Analyse für Sicherheits- Endpunkte	Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung
Dritter Datenschnitt Interimsanalyse III	13.06.2016	Data Monitoring Komitee Review	Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung
Vierter Datenschnitt Interimsanalyse IV	24.11.2016	Data Monitoring Komitee Review	Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung
Fünfter Datenschnitt Interimsanalyse V	17.02.2017	Analyse für Wirksamkeits- Endpunkte	Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung
Sechster Datenschnitt Interimsanalyse VI	26.10.2017	Finale Analyse für Wirksamkeits-Endpunkte	Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung der patientenberichteten Endpunkte
Siebter Datenschnitt Interimsanalyse VII	07.10.2019	Datenschnitt für das Gesamtüberleben	Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung
Achter Datenschnitt Interimsanalyse VIII	07.10.2019	Datenschnitt für die Tumormutationslast	Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung
Finale Analyse	10.06.2021	Finaler Datenschnitt	Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung der Wirksamkeits- und Nebenwirkungs-Endpunkte

### ***Patientencharakteristika***

In die Studie KEYNOTE 061 wurden sowohl Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom als auch mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs unabhängig vom MSI-H oder dMMR Status eingeschlossen. Allerdings liegen Daten über den MSI-H/dMMR-Status vor, weshalb nur die Ergebnisse derjenigen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet C (Teilpopulation C1) herangezogen werden können.

Das mittlere Alter der Patienten war 68,3 Jahre im Interventionsarm und 61,4 Jahre im Kontrollarm. Im Hinblick auf das Geschlecht der Patienten gab es deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (männlich: 27,3 % im Interventionsarm und 80,0 % im

Kontrollarm; weiblich: 72,7 % im Interventionsarm und 20,0 % im Kontrollarm). In Bezug auf die Region waren die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Asien: 36,4 % im Interventionsarm und 30,0 % im Kontrollarm; Europa/Israel/Nordamerika/Australien: 54,5 % im Interventionsarm und 60,0 % im Kontrollarm; Rest der Welt: 9,1 % im Interventionsarm und 10,0 % im Kontrollarm). Auch beim Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (ECOG-Leistungsstatus von 0: 36,4 % im Interventionsarm und 30,0 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 1: 63,6 % im Interventionsarm und 70,0 % im Kontrollarm) (Tabelle 4-17).

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 061 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns, der adäquaten Umsetzung der zVT und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

### **Teilpopulation C2**

Für die Teilpopulation C2 wurde keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.

#### **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 4-20: 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 061	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 061 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 061 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser

offenen Studie waren Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 061 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 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität <sup>a</sup>	Morbidität <sup>b</sup>	Gesundheits- bezogene Lebensqualität <sup>c</sup>	Nebenwirkungen <sup>d</sup>
KEYNOTE 061	ja	ja	ja	ja
a: Mortalität: Gesamtüberleben b: Morbidität: Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) c: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22) d: Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Stomach 22; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; 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 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) 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.

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

#### **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 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 061	<p>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 mit Studienkontakt nach dem entsprechenden Datenschnitt (siehe unten), werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Nach Abbruch der Studienmedikation werden die Patienten alle 12 Wochen bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (10. Juni 2021) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
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 4-23: 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
<b>KEYNOTE 061</b>						
Gesamtüberleben	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 061 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 061 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen objektiven Endpunkt (12). Das ITT-Prinzip wurde adäquat

umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	Pembrolizumab			Paclitaxel			Pembrolizumab vs. Paclitaxel	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Gesamtüberleben	11	5 (45,5)	Nicht erreicht [6,1; -]	10	9 (90,0)	8,9 [1,6; 16,7]	0,25 [0,08; 0,80]	0,020

a: Datenschnitt: 10. Juni 2021  
b: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,25 [0,08; 0,80]; p = 0,020) zugunsten von Pembrolizumab. Das entspricht einer relativen Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 75 %. Die mediane Überlebenszeit bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, wurde nicht erreicht und beträgt bei Patienten, die Paclitaxel erhalten haben, 8,9 Monate (siehe Tabelle 4-24 und Abbildung 4).

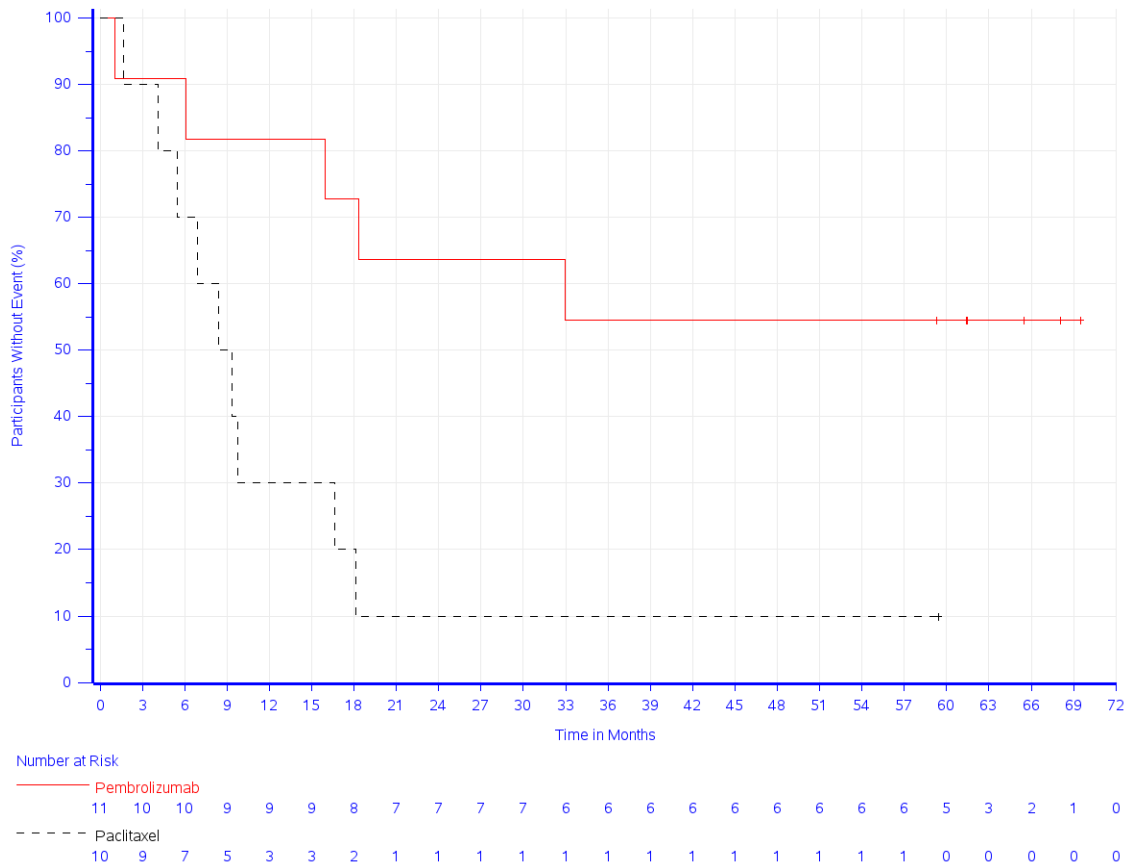


Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 061

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

Gesamtüberleben	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Kaplan-Meier Rate zu einem spezifischen Zeitpunkt, % [95%-KI]<sup>c</sup></b>		
Monat 6	90,9 [50,8; 98,7]	70,0 [32,9; 89,2]
Monat 9	81,8 [44,7; 95,1]	50,0 [18,4; 75,3]
Monat 12	81,8 [44,7; 95,1]	30,0 [7,1; 57,8]
Monat 15	81,8 [44,7; 95,1]	30,0 [7,1; 57,8]
Monat 18	72,7 [37,1; 90,3]	20,0 [3,1; 47,5]

a: Datenschnitt: 10. Juni 2021  
 b: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie  
 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
 KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High

Die Überlebensrate zu Monat 6 beträgt 90,9 % im Interventionsarm und 70,0 % im Kontrollarm, zu Monat 9 81,8 % im Interventionsarm und 50,0 % im Interventionsarm, zu

Monat 12 sowie Monat 15 81,8 % im Interventionsarm und 30,0 % im Kontrollarm und zu Monat 18 72,7 % im Interventionsarm und 20,0 % im Kontrollarm (Tabelle 4-25).

*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 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 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 061	<p><b>Krankheitssymptomatik:</b></p> <p>Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 8<sup>a</sup> Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Version 3.0 und die 18 Symptomskalen des EORTC QLQ-STO22 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<sup>a</sup>. 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-STO22</u> ist ein validiertes Instrument und umfasst 22 Fragen, von denen jeweils bis zu fünf Fragen zu fünf Symptomskalen (Dysphagie, Schmerzen, Ernährungsbeschränkungen, Reflux, Angst) sowie jeweils eine Frage zur Beschreibung der vier Einzelsymptome trockener Mund, Geschmack, Körperbild und Haarausfall herangezogen werden. Zur Beantwortung der einzelnen Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung.</p> <p>Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (38) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (21).</p> <p><b>Gesundheitszustand:</b></p> <p>Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wird die VAS des EQ-5D herangezogen.</p> <p>Der <u>EuroQoL-5D (EQ-5D)</u> ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes (17). 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 drei Kategorien „keine Probleme“, „mäßige Probleme“ und „extreme Probleme“ beantworten. Der über die fünf 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 (39).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einem Patienten der Wert der VAS um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (25).</p> <p><b>Hauptanalyse</b></p> <p>Von einer ersten klinisch relevanten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich der Patient von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um 15 Punkte verschlechtert.</p> <p>Das Vorgehen der Analyse Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung basiert auf der Annahme der nicht-informativen Zensurierung. Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Auswertung keine Verschlechterung erfahren haben, werden zensiert. Patienten ohne Werte zu Studienbeginn werden an Tag 1 zensiert (d. h. zum Tag der ersten Behandlungsexposition).</p> <p><b>Auswertung über den Studienverlauf</b></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>Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 26. Oktober 2017 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p>
a:	<p>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 (40). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet</p> <p>(e)EORTC QLQ-C30: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire STOMACH 22; EQ-5D: (Electronic) 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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips <sup>a</sup>	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 061</b>						
EORTC QLQ-C30 <sup>b</sup>	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EORTC QLQ-STO22 <sup>c</sup>	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EQ-5D VAS	niedrig	nein	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 neun Symptomskalen</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire STOMACH 22; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-to-Treat; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 061 als niedrig eingestuft.

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

Die Rücklaufquoten betragen bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22, EQ-5D VAS) in der Regel um die 70 %. Ab Woche 18 lagen die Rücklaufquoten erstmals deutlich unter 70 % in beiden Behandlungsarmen. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und der EQ-5D VAS, befindet sich in Anhang 4-G.

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

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



**Hauptanalyse**

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	Pembrolizumab			Paclitaxel			Pembrolizumab vs. Paclitaxel	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis <sup>c</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis <sup>c</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 Symptom-Skalen (15 Punkte)</b>								
Erschöpfung	10	3 (30,0)	Nicht erreicht [2,1; -]	8	3 (37,5)	5,8 [0,3; -]	0,21 [0,02; 2,11]	0,186
Übelkeit und Erbrechen	10	4 (40,0)	Nicht erreicht [0,7; -]	8	5 (62,5)	1,0 [0,3; -]	0,54 [0,14; 2,06]	0,368
Schmerzen	10	4 (40,0)	Nicht erreicht [0,7; -]	8	4 (50,0)	2,8 [0,3; -]	0,61 [0,14; 2,58]	0,502
Dyspnoe	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	8	2 (25,0)	5,1 [0,3; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,052
Schlaflosigkeit	10	4 (40,0)	Nicht erreicht [1,4; -]	8	3 (37,5)	6,3 [0,3; -]	0,59 [0,11; 3,06]	0,531
Appetitverlust	10	3 (30,0)	11,7 [2,1; -]	8	4 (50,0)	5,8 [0,3; -]	0,12 [0,01; 1,12]	0,062
Verstopfung	10	4 (40,0)	4,1 [0,7; -]	8	4 (50,0)	6,3 [0,3; -]	0,75 [0,18; 3,02]	0,682
Diarrhö	10	4 (40,0)	Nicht erreicht [0,7; -]	8	4 (50,0)	2,6 [0,5; -]	0,79 [0,20; 3,20]	0,741
<b>EORTC QLQ-STO22 Symptomskalen (15 Punkte)</b>								
Dysphagie	9	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	8	1 (12,5)	Nicht erreicht [0,3; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,317
Schmerzen	9	2 (22,2)	Nicht erreicht [2,1; -]	8	4 (50,0)	5,8 [0,3; -]	0,26 [0,05; 1,54]	0,139
Reflux	9	2 (22,2)	Nicht erreicht [2,1; -]	8	3 (37,5)	Nicht erreicht [0,3; -]	0,28 [0,03; 2,67]	0,267
Einschränkungen beim Essen	9	2 (22,2)	Nicht erreicht [2,1; -]	8	3 (37,5)	Nicht erreicht [0,3; -]	0,43 [0,07; 2,65]	0,362
Angst	9	4 (44,4)	24,6 [2,1; -]	8	2 (25,0)	Nicht erreicht [0,3; -]	0,71 [0,10; 5,15]	0,737
Mundtrockenheit	9	2 (22,2)	Nicht erreicht [0,7; -]	8	5 (62,5)	2,1 [0,3; -]	0,27 [0,05; 1,43]	0,124
Geschmacksstörungen	9	2 (22,2)	Nicht erreicht [2,1; -]	8	2 (25,0)	Nicht erreicht [0,3; -]	0,71 [0,10; 5,24]	0,734
Körperbild	9	3 (33,3)	11,0 [2,8; -]	8	4 (50,0)	3,0 [0,3; -]	0,31 [0,06; 1,74]	0,184
Haarausfall	9	2 (22,2)	Nicht erreicht [0,7; -]	8	5 (62,5)	2,1 [0,5; -]	0,12 [0,01; 1,12]	0,063
<b>EQ-5D (15 Punkte)</b>								
VAS	10	3 (30,0)	Nicht erreicht [0,7; -]	8	4 (50,0)	4,1 [0,3; -]	0,27 [0,05; 1,58]	0,146
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2017								
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie								
c: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs von 15 Punkten oder mehr gegenüber Baseline für die EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22 Symptom Skalen sowie bis zum ersten Auftreten eines Abfalls von 15 Punkten oder mehr gegenüber Baseline für den EQ-5D VAS								
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten								

Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	Pembrolizumab		Paclitaxel		Pembrolizumab vs. Paclitaxel	
	Patienten mit Ereignis <sup>c</sup> N <sup>b</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis <sup>c</sup> N <sup>b</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f</sup>
e: Cox-Regressions-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate. f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); VAS: Visuelle Analogskala						

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für alle Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-STO22 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-28, Abbildung 5 bis Abbildung 20).

Ebenso für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung bei der VAS des EQ-5D bei der Auswertung zur Verschlechterung um mindestens 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-28, Abbildung 21 und Abbildung 22).

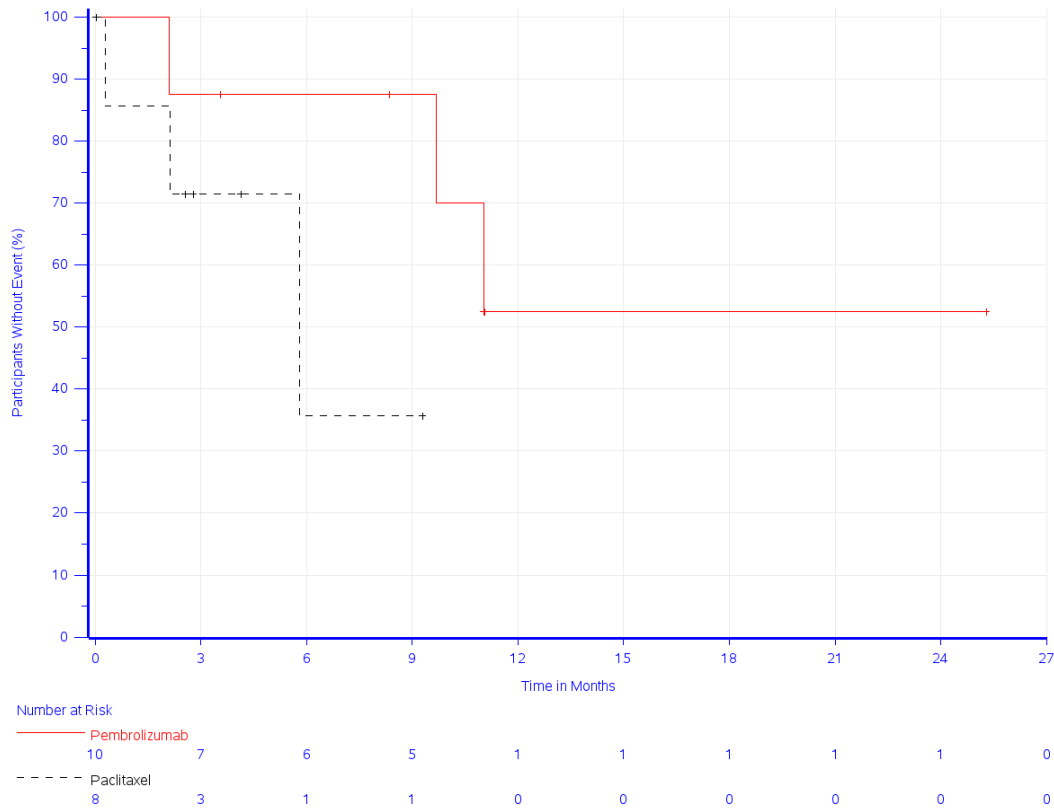


Abbildung 5: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

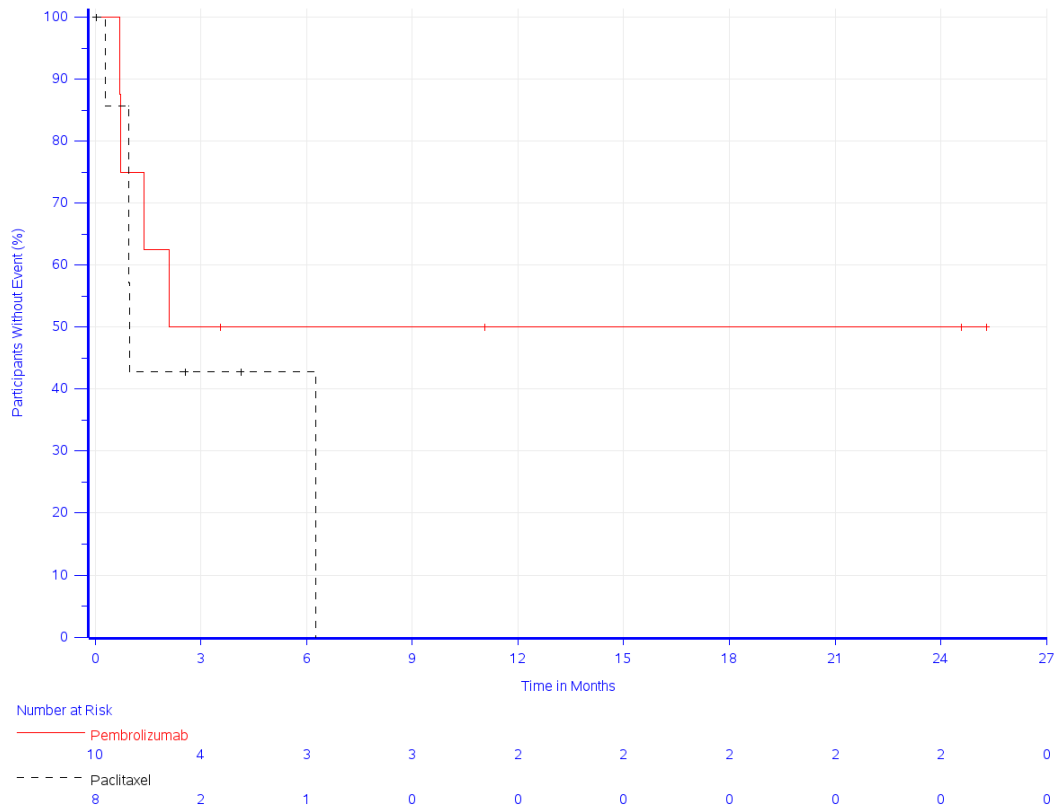


Abbildung 6: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

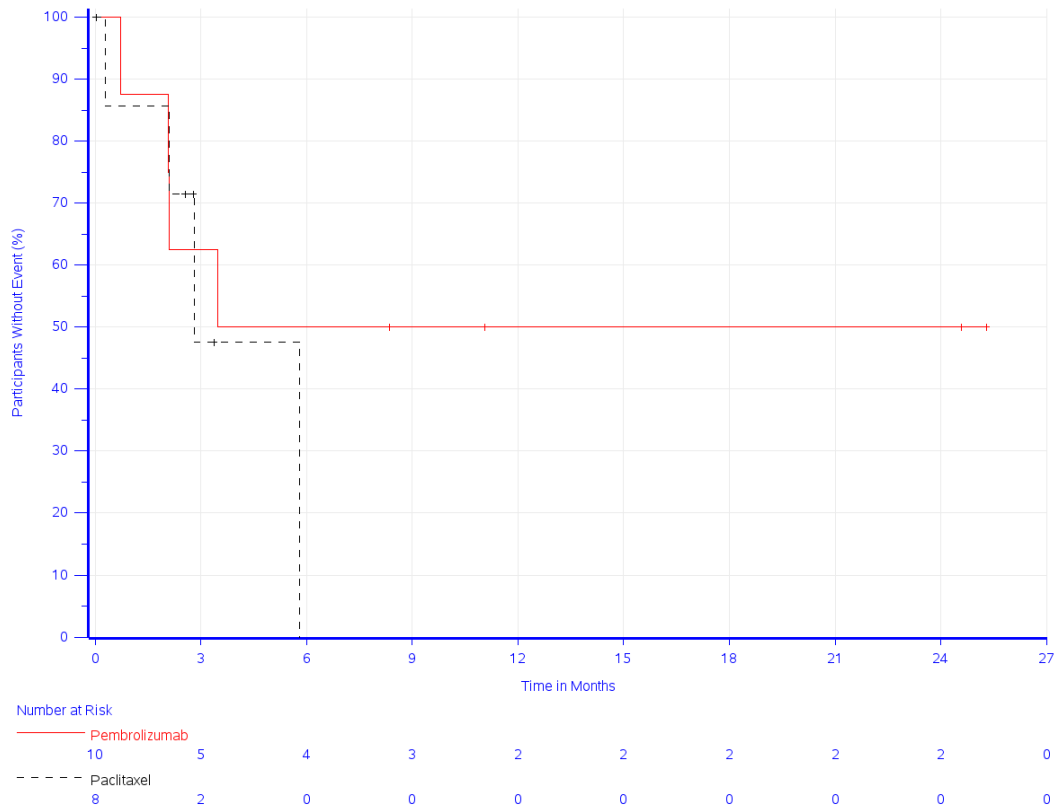


Abbildung 7: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

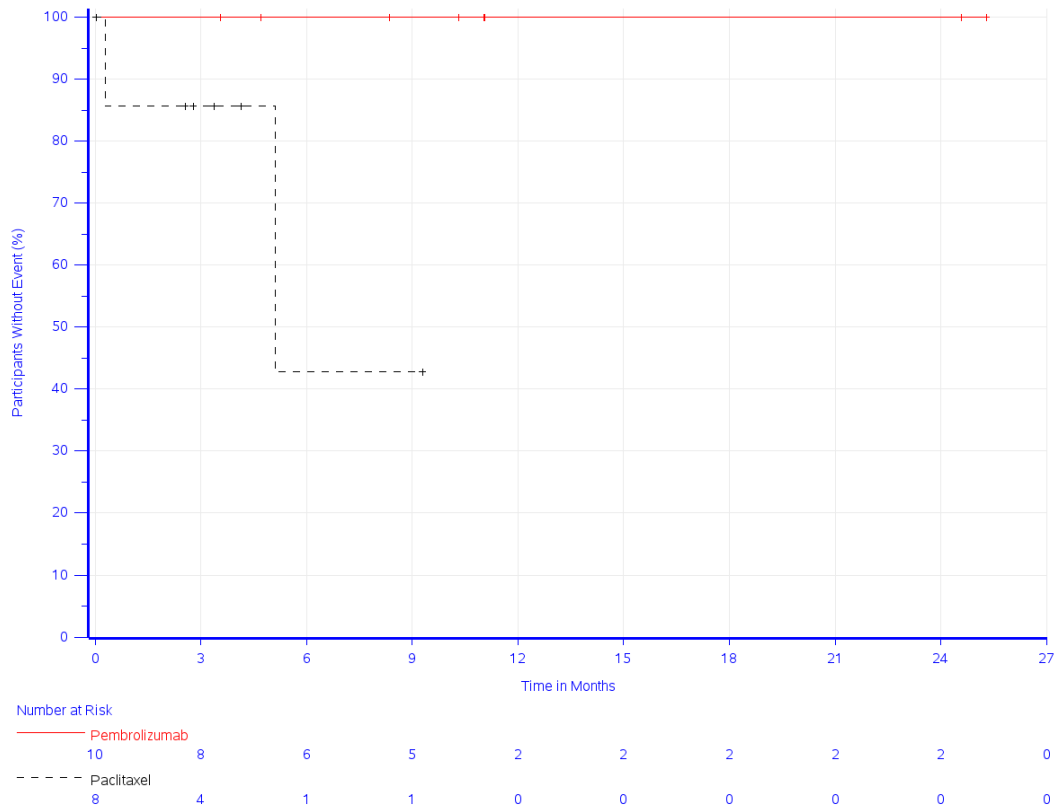


Abbildung 8: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

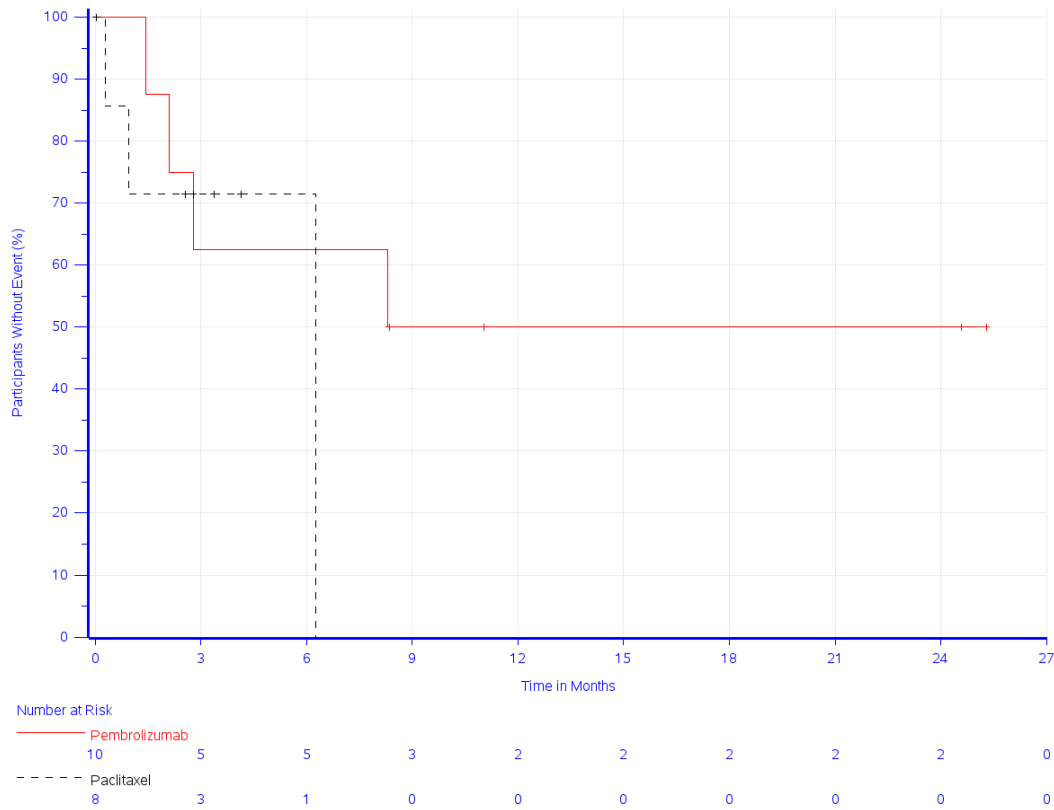


Abbildung 9: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

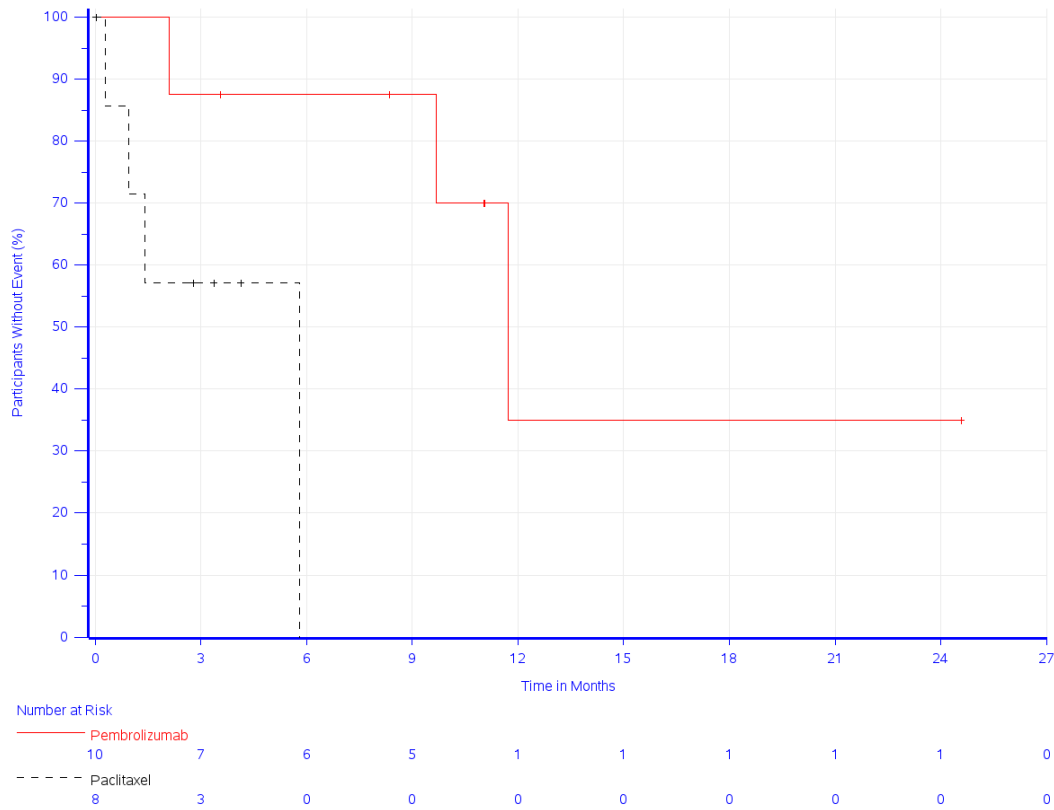


Abbildung 10: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30





Abbildung 11: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 061

**KEYNOTE 061**

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30

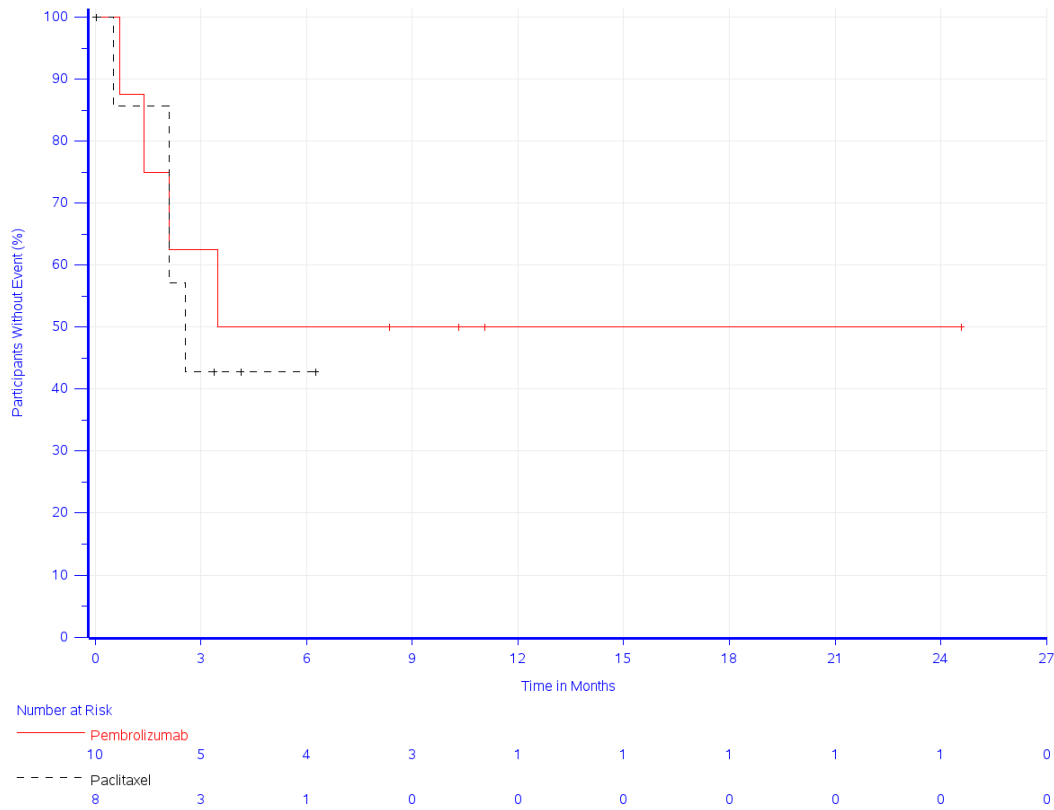


Abbildung 12: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 der Studie

**KEYNOTE 061**

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30

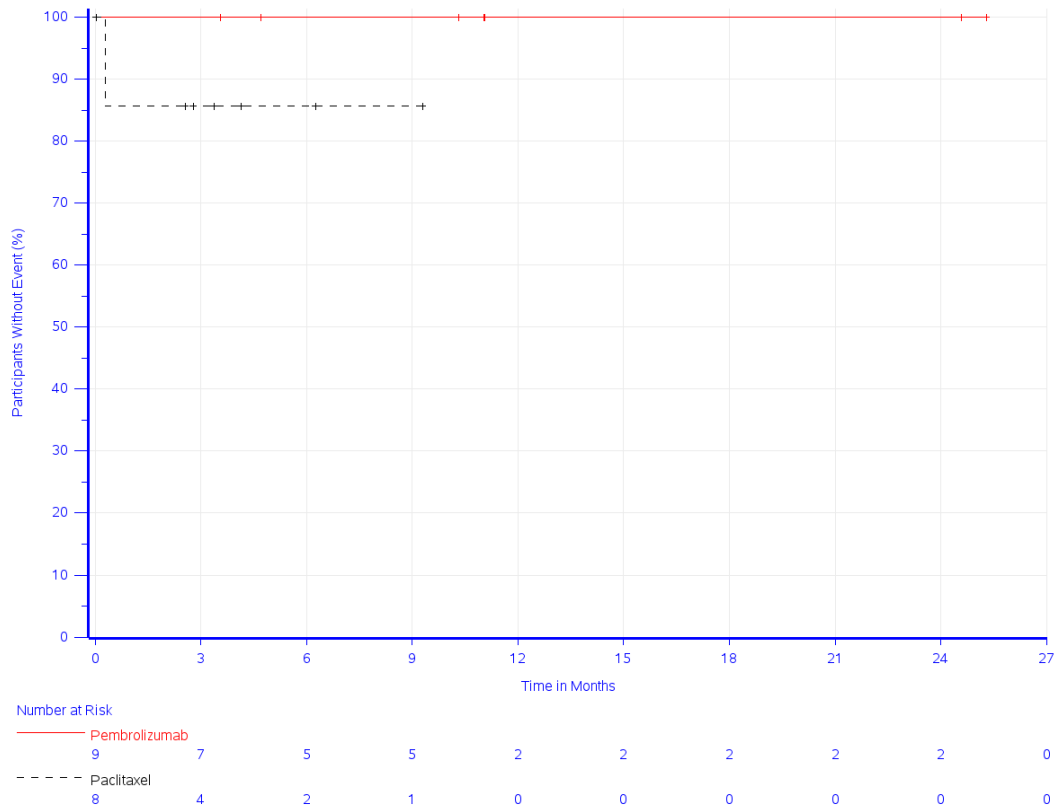


Abbildung 13: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-STO22 der Studie

**KEYNOTE 061**

EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire STOMACH 22

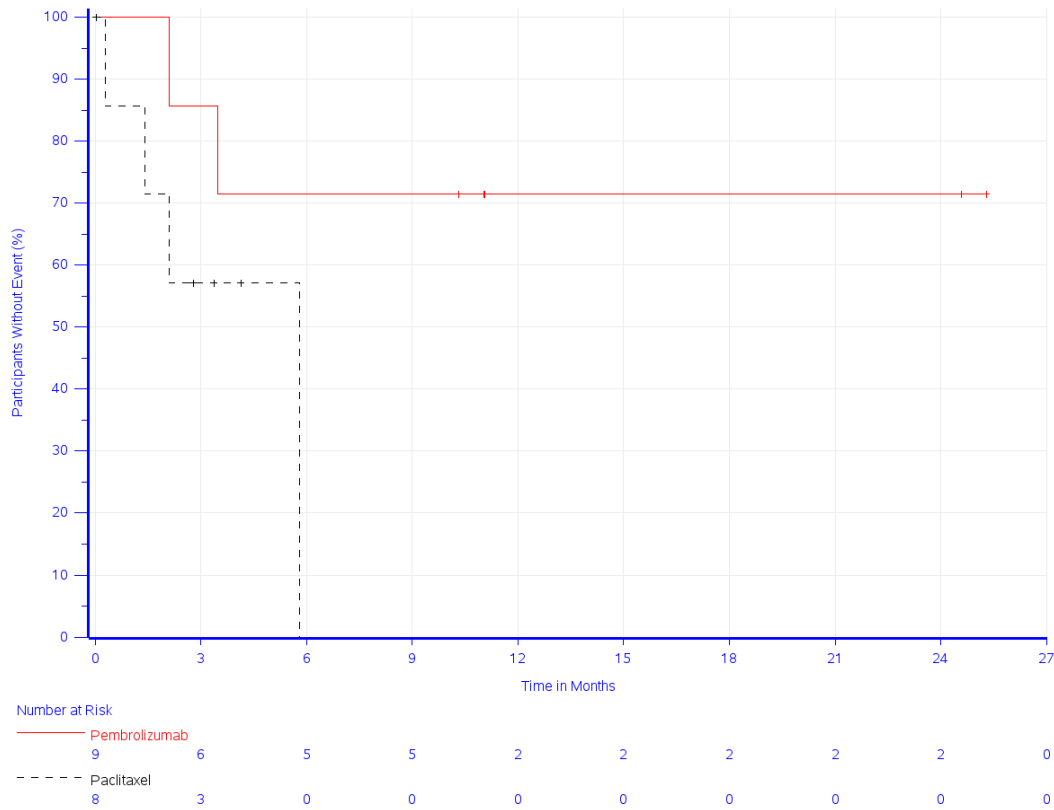


Abbildung 14: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-STO22 der Studie

**KEYNOTE 061**

EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire STOMACH 22

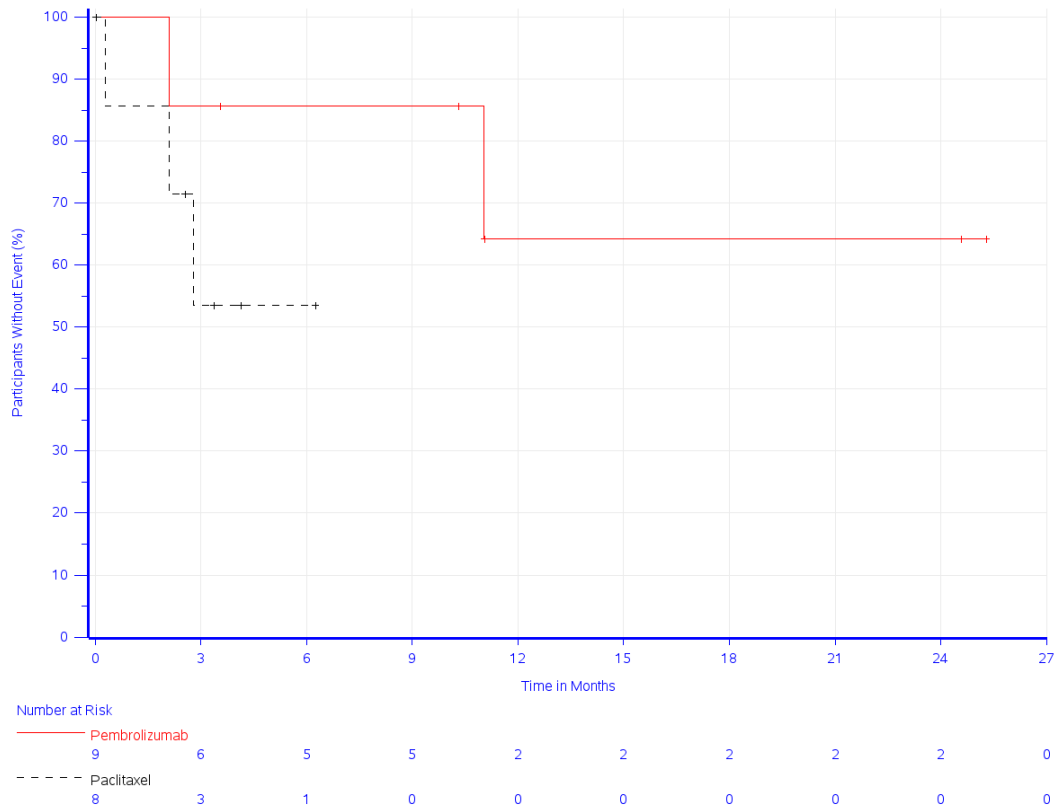


Abbildung 15: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 der Studie

**KEYNOTE 061**

EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire STOMACH 22

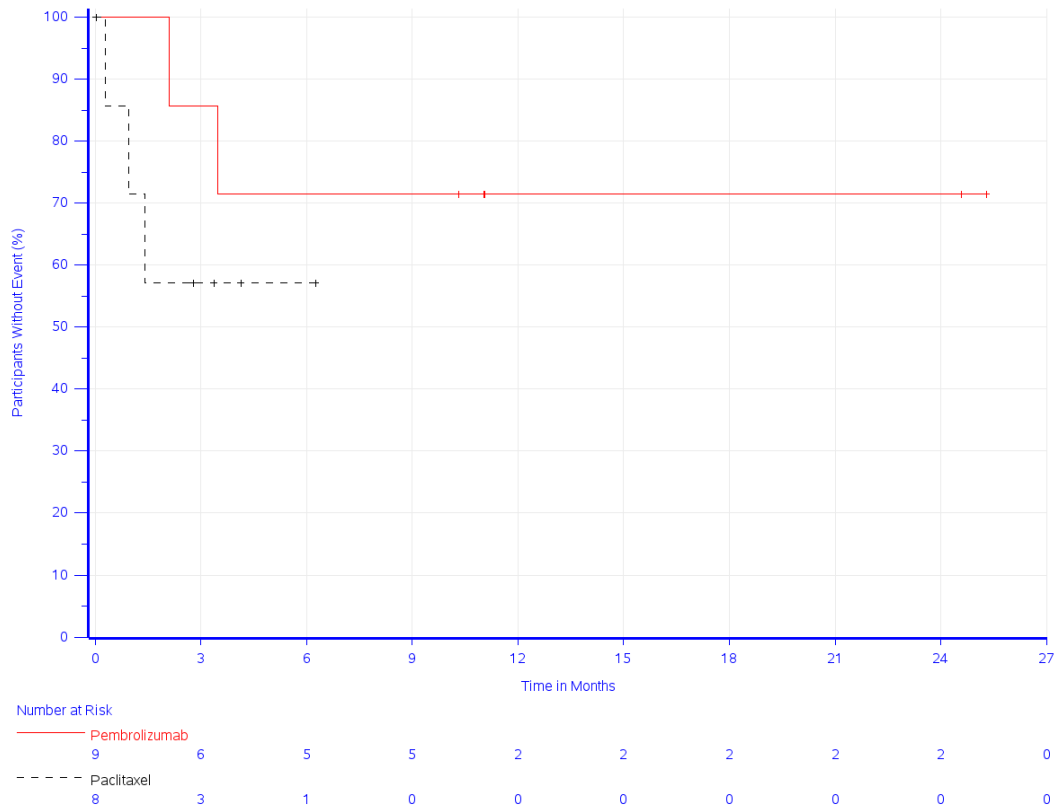


Abbildung 16: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Einschränkungen beim Essen des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire STOMACH 22

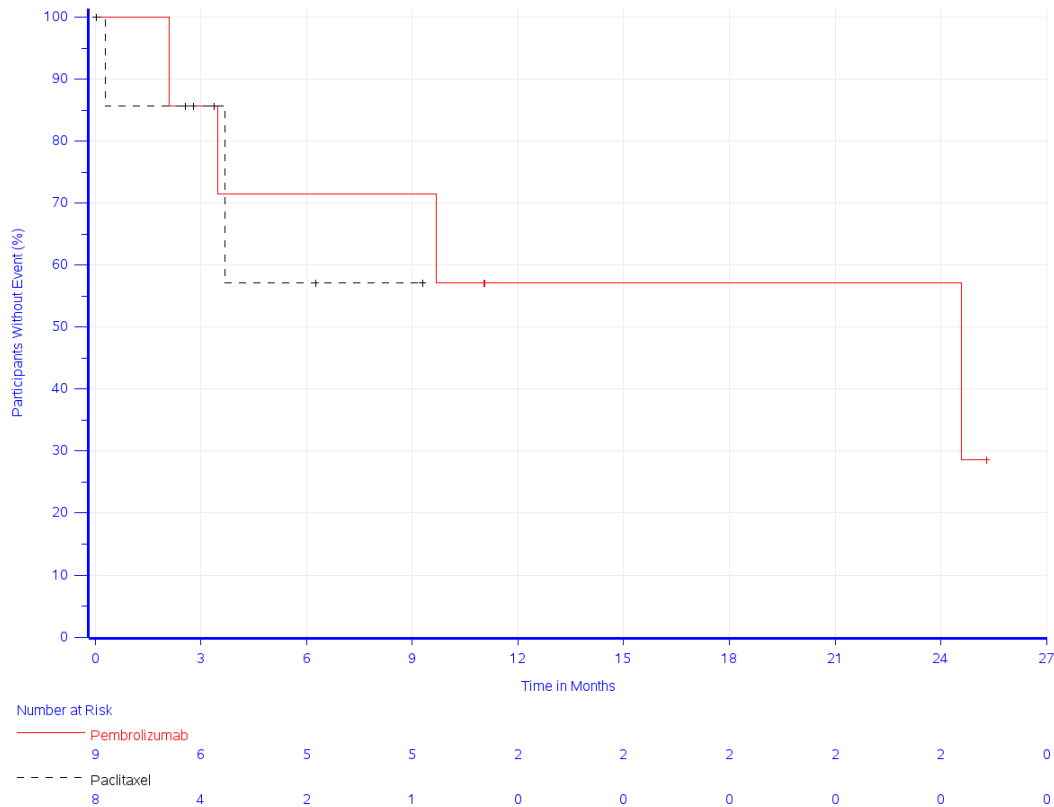


Abbildung 17: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Angst des EORTC QLQ-STO22 der Studie

**KEYNOTE 061**

EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire STOMACH 22

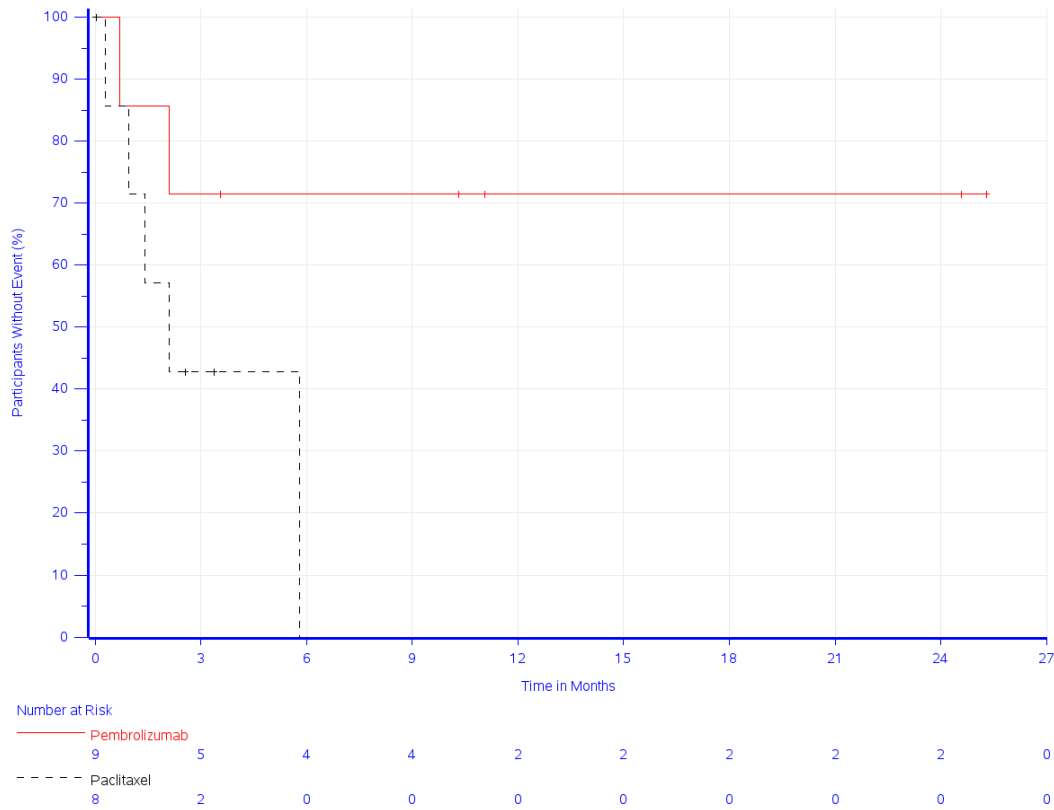


Abbildung 18: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire STOMACH 22



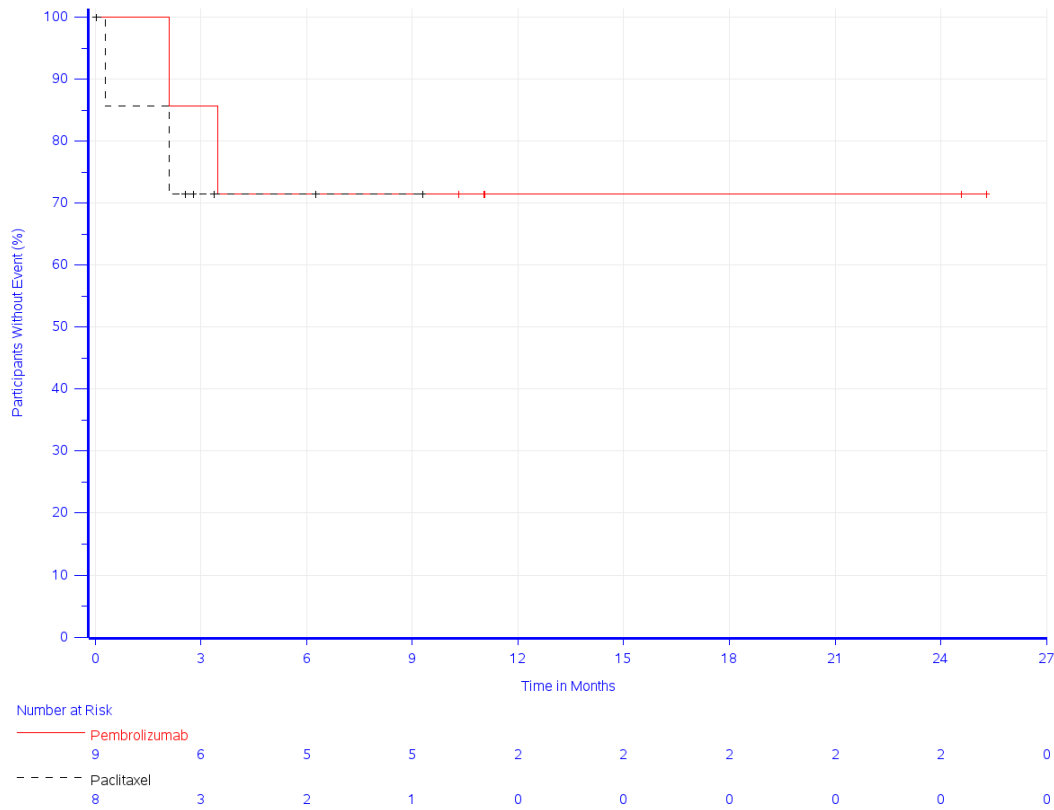


Abbildung 19: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire STOMACH 22

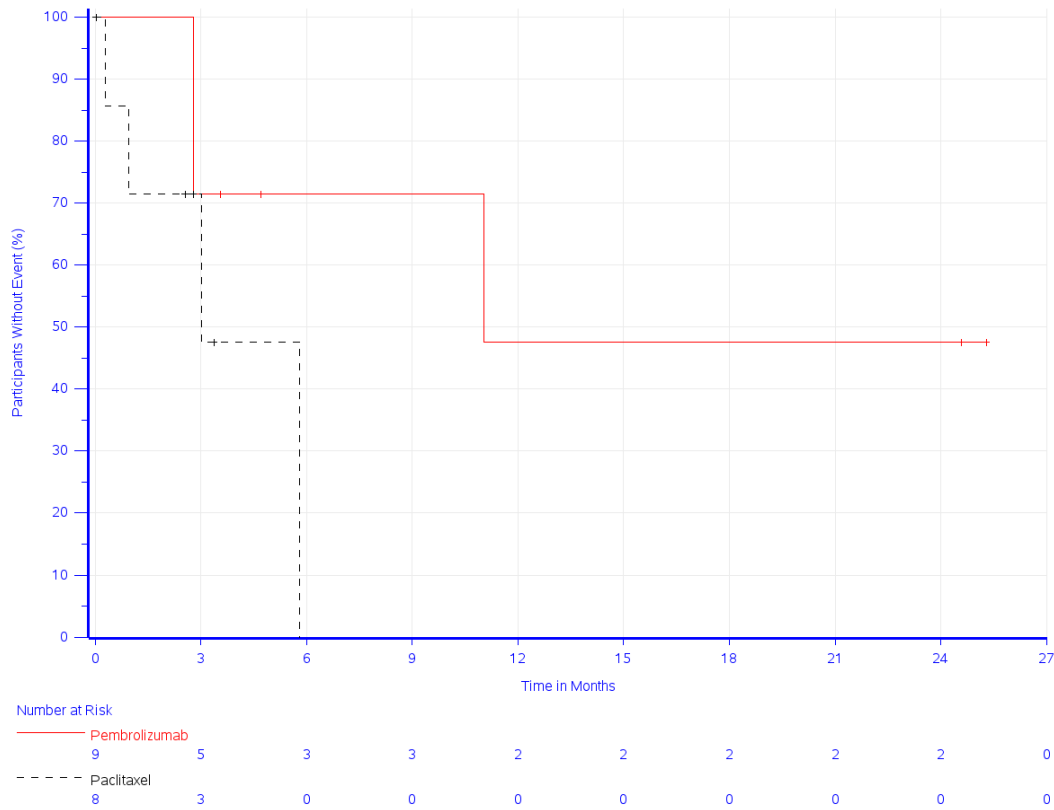


Abbildung 20: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-STO22 der Studie

**KEYNOTE 061**

EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire STOMACH 22

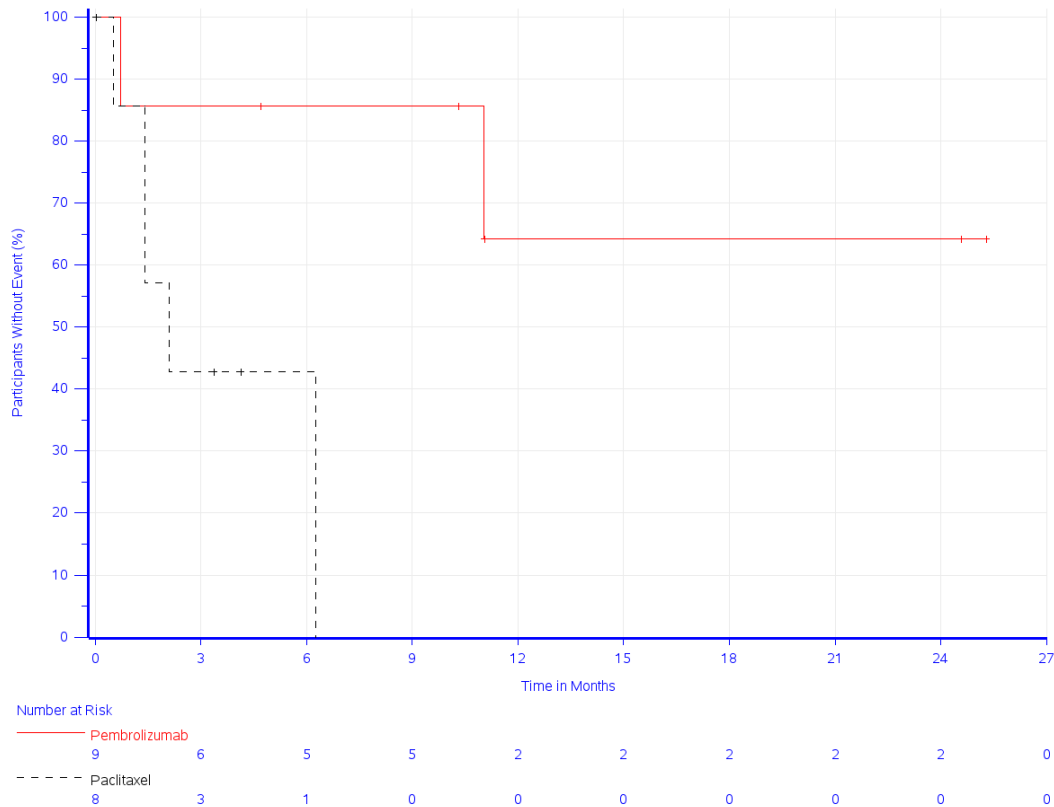


Abbildung 21: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Haarverlust des EORTC QLQ-STO22 der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire STOMACH 22

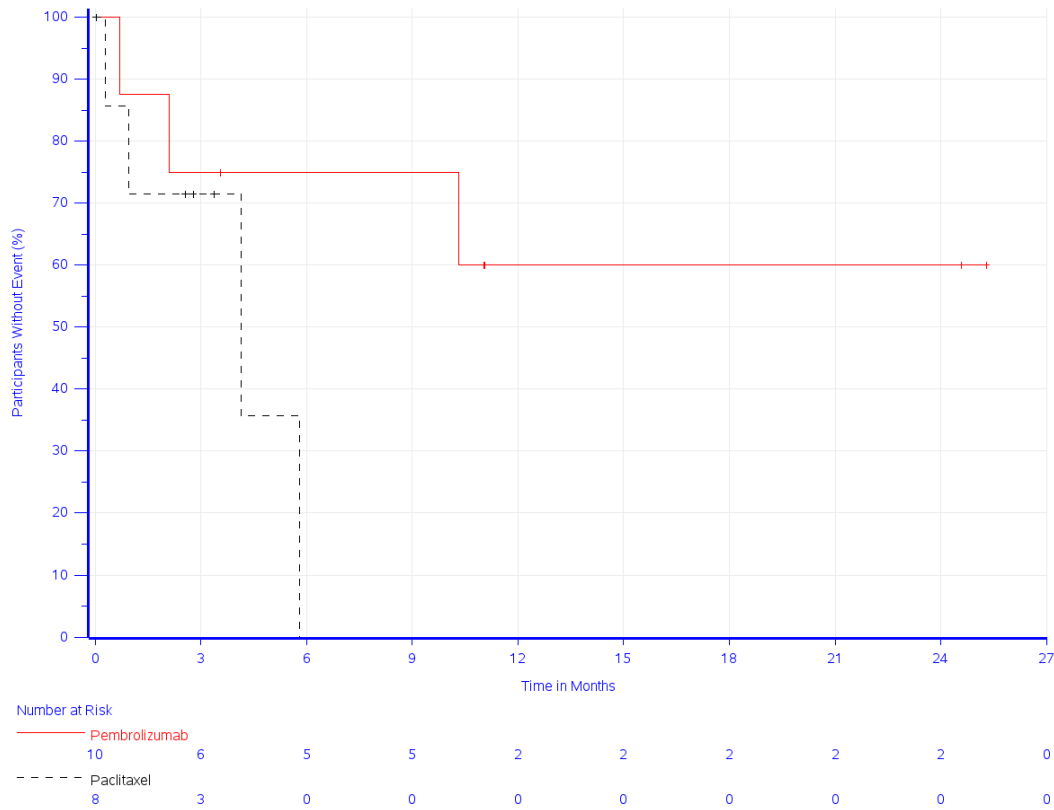


Abbildung 22: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitszustand: EQ-5D VAS (15 Punkte) in der Studie KEYNOTE 061

EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; VAS: visuelle Analogskala

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

Tabelle 4-29: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	10	8
Mittelwert (SD)	31,1 (18,7)	33,3 (18,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 44,4)	33,3 (22,2; 50,0)
Min, Max	0,0; 55,6	0,0; 55,6
<b>Woche ¾</b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	28,6 (10,8)	33,3 (29,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 33,3)	33,3 (16,7; 33,3)
Min, Max	11,1; 44,4	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	7	5
Mittelwert (SD)	17,5 (15,5)	26,7 (9,9)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 33,3)	33,3 (22,2; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	11,1; 33,3
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	8	7
Mittelwert (SD)	26,4 (25,2)	27,0 (12,6)
Median (Q1; Q3)	27,8 (5,6; 33,3)	33,3 (11,1; 33,3)
Min, Max	0,0; 77,8	11,1; 44,4
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	22,2 (12,8)	23,6 (12,5)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 33,3)	27,8 (16,7; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	6	3
Mittelwert (SD)	25,9 (13,5)	29,6 (6,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 33,3)	33,3 (22,2; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	22,2; 33,3
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	17,8 (23,0)	38,9 (23,6)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 22,2)	38,9 (22,2; 55,6)
Min, Max	0,0; 55,6	22,2; 55,6
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	20,0 (14,5)	22,2 (15,7)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 33,3)	22,2 (11,1; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	11,1; 33,3

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	24,4 (14,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	4	1
Mittelwert (SD)	25,0 (24,6)	0,0 (-)
Median (Q1; Q3)	22,2 (5,6; 44,4)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 55,6	0,0; 0,0
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	17,8 (14,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	11,1 (11,1; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2017		
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

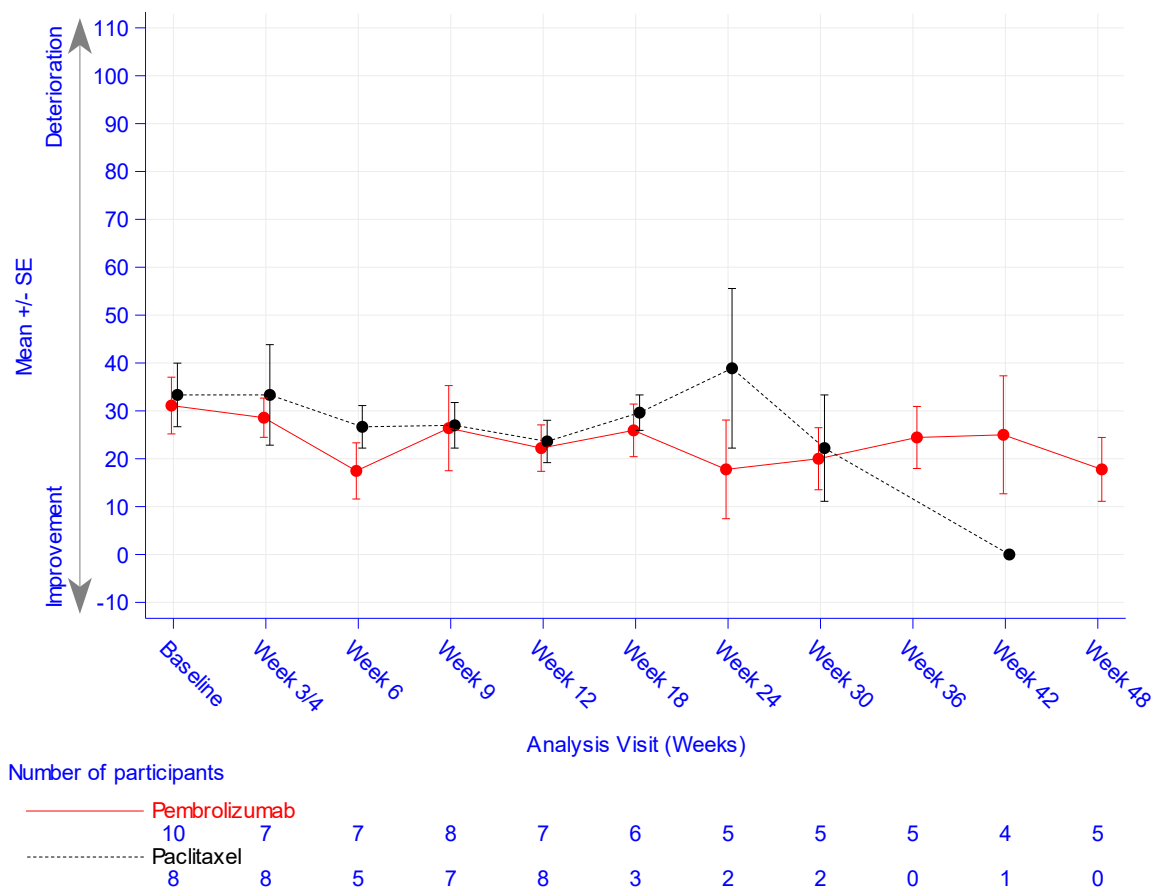


Abbildung 23: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

Aus Abbildung 23 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten, und den Patienten, die Paclitaxel erhielten, bis Woche 24 kaum unterscheiden. Die Werte im Interventionsarm bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau, wohingegen im Kontrollarm eine kurzzeitige größere Verschlechterung zu erkennen ist. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen*

Tabelle 4-30: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	10	8
Mittelwert (SD)	15,0 (25,4)	10,4 (17,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 50,0
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	9,5 (13,1)	25,0 (34,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	7	5
Mittelwert (SD)	2,4 (6,3)	3,3 (7,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 16,7	0,0; 16,7
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	8	7
Mittelwert (SD)	10,4 (19,8)	4,8 (8,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 50,0	0,0; 16,7
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	4,8 (8,1)	4,2 (7,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 8,3)
Min, Max	0,0; 16,7	0,0; 16,7
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	6	3
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	5,6 (9,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 0,0	0,0; 16,7
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 0,0	0,0; 0,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	25,0 (11,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	25,0 (16,7; 33,3)
Min, Max	0,0; 0,0	16,7; 33,3



EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	6,7 (9,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 16,7	-; -
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	4	1
Mittelwert (SD)	4,2 (8,3)	0,0 (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 8,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 16,7	0,0; 0,0
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	6,7 (9,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 16,7	-; -
<p>a: Datenschnitt: 26. Oktober 2017</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie</p> <p>c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung</p>		

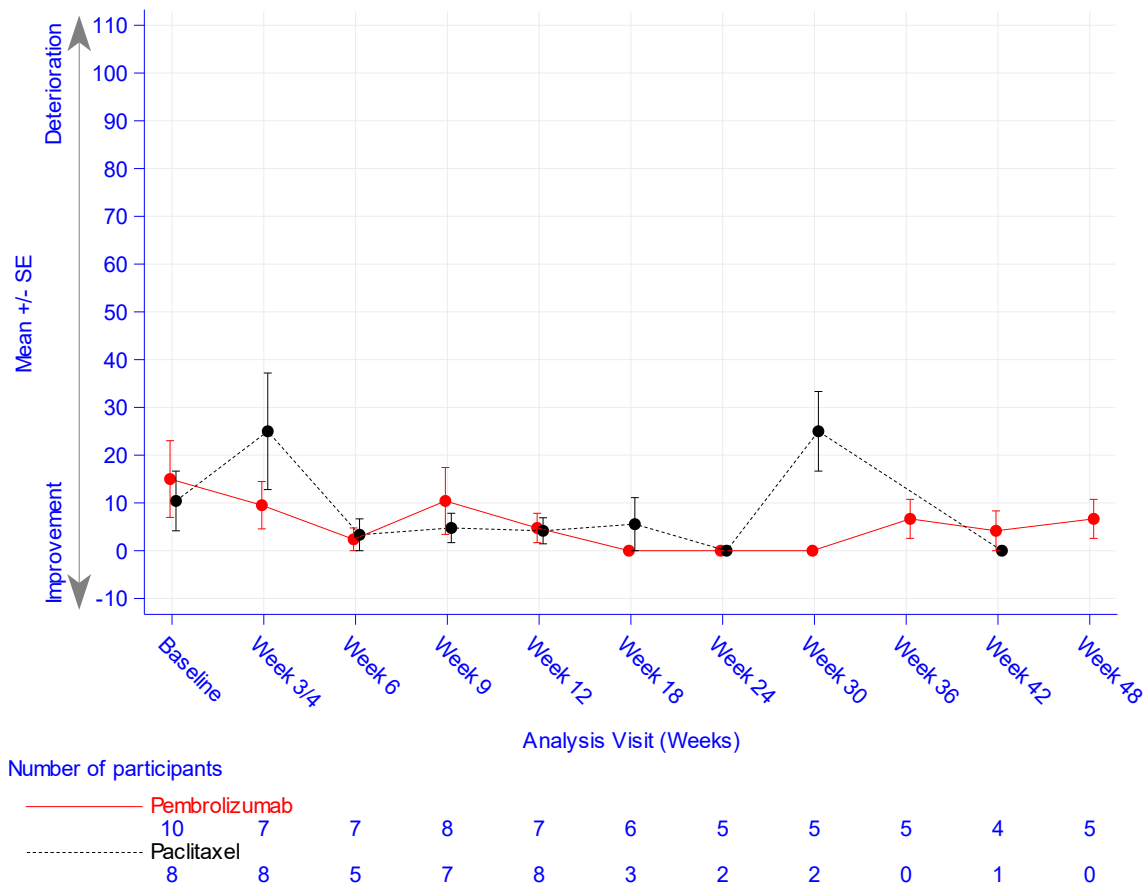


Abbildung 24: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

Aus Abbildung 24 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten und den Patienten, die Paclitaxel erhielten bis kaum unterscheiden. Die Werte im Interventionsarm bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Lediglich im Kontrollarm lässt sich zu Woche 3/4 und zu Woche 30 eine kurzzeitige Verschlechterung erkennen. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen*

Tabelle 4-31: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	10	8
Mittelwert (SD)	18,3 (16,6)	10,4 (15,3)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 50,0	0,0; 33,3
<b>Woche 3<sup>4</sup></b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	11,9 (15,9)	14,6 (28,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 83,3
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	7	5
Mittelwert (SD)	2,4 (6,3)	6,7 (9,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 16,7	0,0; 16,7
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	8	7
Mittelwert (SD)	10,4 (17,7)	11,9 (12,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	16,7 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 50,0	0,0; 33,3
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	7,1 (13,1)	14,6 (13,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	16,7 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	6	3
Mittelwert (SD)	16,7 (18,3)	16,7 (16,7)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 16,7)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 50,0	0,0; 33,3
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	6,7 (14,9)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	10,0 (14,9)	41,7 (11,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	41,7 (33,3; 50,0)
Min, Max	0,0; 33,3	33,3; 50,0

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	23,3 (27,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 66,7	-; -
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	4	1
Mittelwert (SD)	12,5 (25,0)	0,0 (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 25,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 50,0	0,0; 0,0
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	6,7 (14,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2017		
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

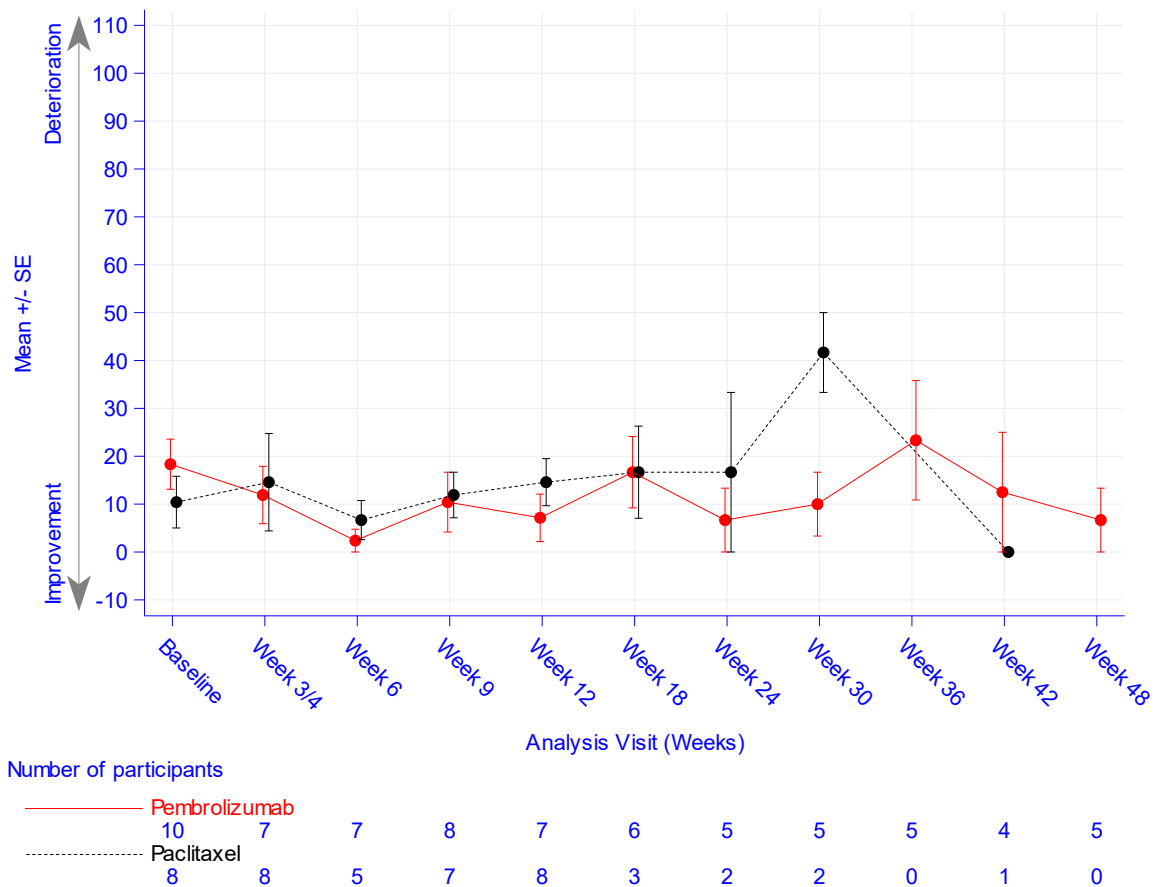


Abbildung 25: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

Aus Abbildung 25 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten die Pembrolizumab erhielten und den Patienten die Paclitaxel erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Einzig zu Woche 30 lässt sich eine kurzzeitige Verschlechterung im Kontrollarm erkennen. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Dyspnoe*

Tabelle 4-32: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	10	8
Mittelwert (SD)	20,0 (23,3)	8,3 (15,4)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
<b>Woche 3<sup>4</sup></b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	9,5 (16,3)	16,7 (35,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	7	5
Mittelwert (SD)	4,8 (12,6)	0,0 (0,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 0,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	8	7
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	4,8 (12,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 0,0	0,0; 33,3
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	4,8 (12,6)	4,2 (11,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	6	3
Mittelwert (SD)	5,6 (13,6)	0,0 (0,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 0,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	6,7 (14,9)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	13,3 (18,3)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	6,7 (14,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	4	1
Mittelwert (SD)	16,7 (19,2)	0,0 (-)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 0,0
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	6,7 (14,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2017		
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

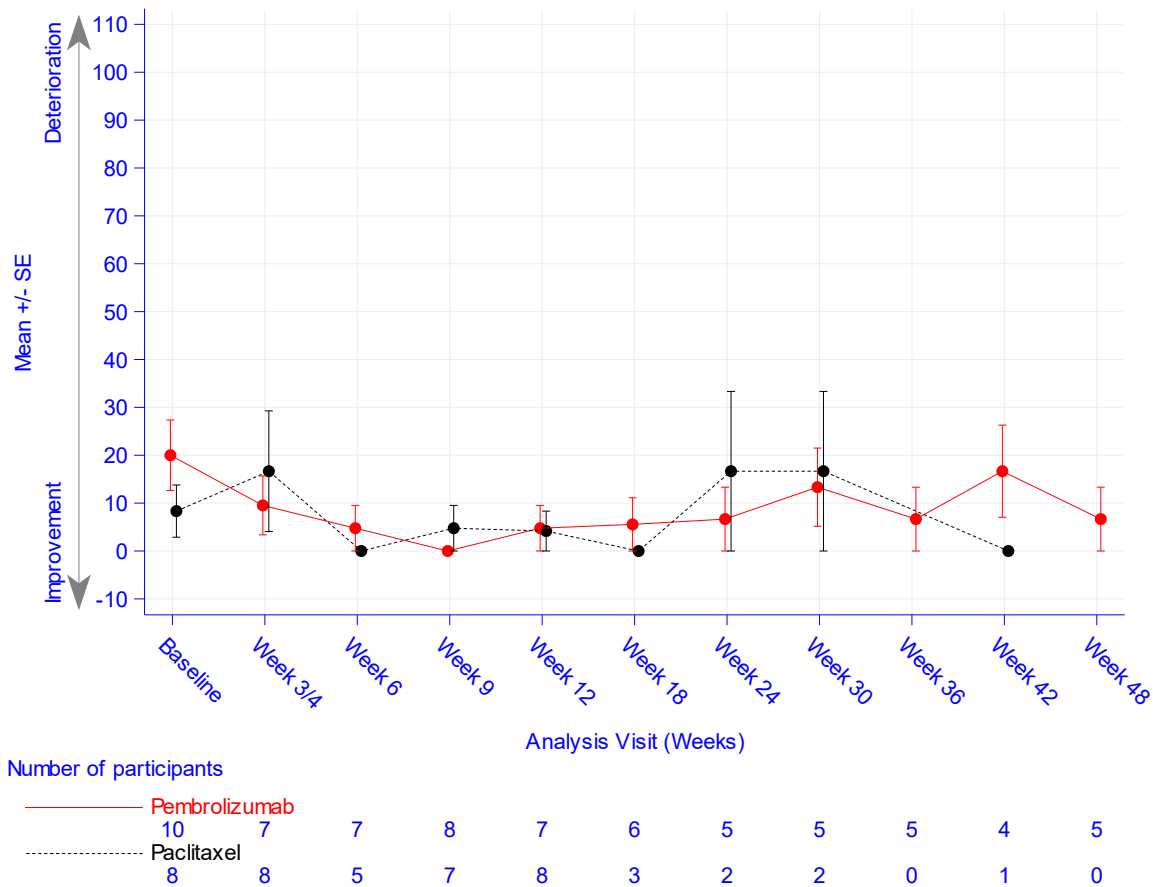


Abbildung 26: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

Aus Abbildung 26 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten und den Patienten, die Paclitaxel erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.



*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit*

Tabelle 4-33: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	10	8
Mittelwert (SD)	23,3 (35,3)	16,7 (25,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 3<sup>4</sup></b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	14,3 (26,2)	25,0 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	7	5
Mittelwert (SD)	19,0 (26,2)	20,0 (18,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	8	7
Mittelwert (SD)	16,7 (30,9)	19,0 (26,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	19,0 (26,2)	4,2 (11,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	6	3
Mittelwert (SD)	16,7 (40,8)	11,1 (19,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 0,0	0,0; 0,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	13,3 (29,8)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	33,3 (40,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	4	1
Mittelwert (SD)	8,3 (16,7)	0,0 (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 0,0
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	33,3 (40,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 100,0	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2017		
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

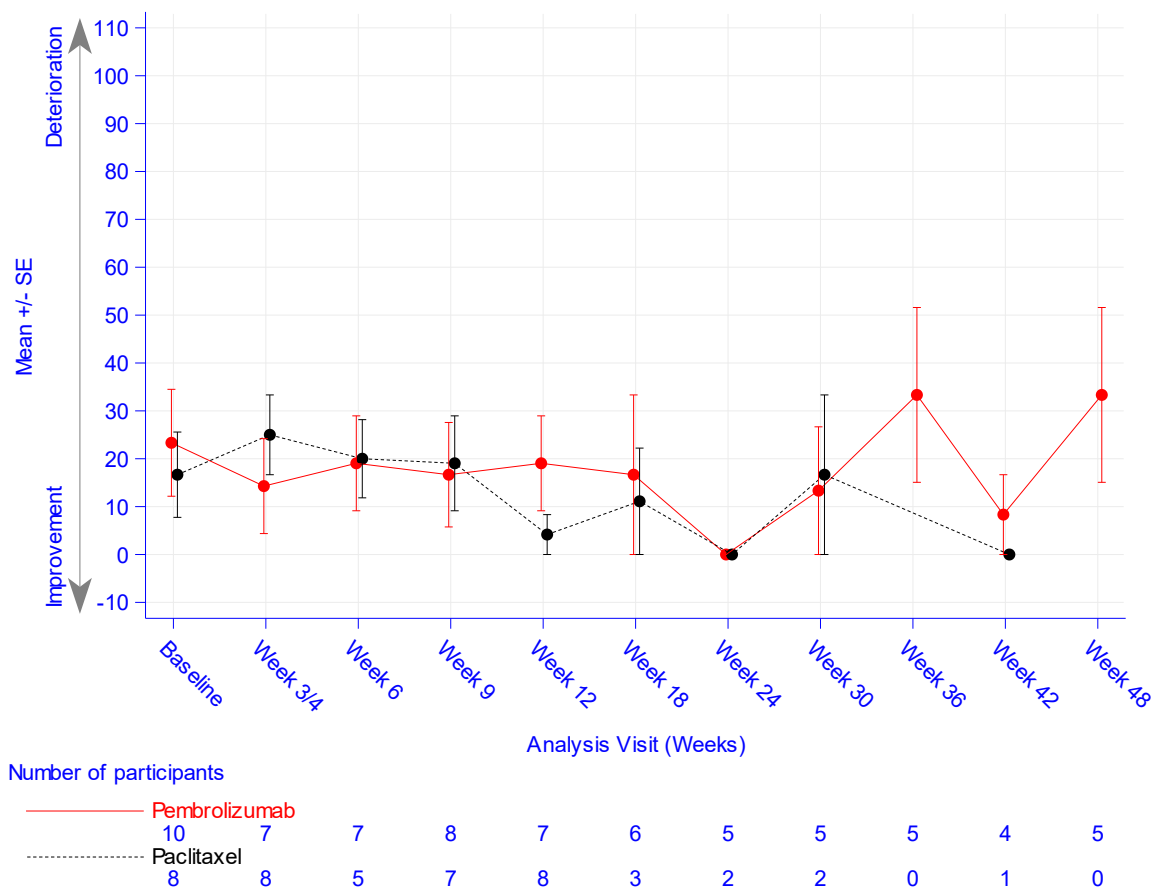


Abbildung 27: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

Aus Abbildung 27 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten und den Patienten, die Paclitaxel erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Ab Woche 24 lassen sich Schwankungen sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm beobachten mit einer leichten Verschlechterung zuungunsten von Pembrolizumab gegen Ende des Beobachtungszeitraums. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust*

Tabelle 4-34: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	10	8
Mittelwert (SD)	36,7 (36,7)	16,7 (25,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 3<sup>4</sup></b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	28,6 (30,0)	25,0 (34,5)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	7	5
Mittelwert (SD)	4,8 (12,6)	20,0 (18,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	8	7
Mittelwert (SD)	20,8 (35,4)	23,8 (37,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	14,3 (17,8)	12,5 (17,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	6	3
Mittelwert (SD)	22,2 (27,2)	0,0 (0,0)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 0,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	6,7 (14,9)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	66,7 (47,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	66,7 (33,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 0,0	33,3; 100,0

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	6,7 (14,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	4	1
Mittelwert (SD)	25,0 (50,0)	0,0 (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 50,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 0,0
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	6,7 (14,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2017		
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

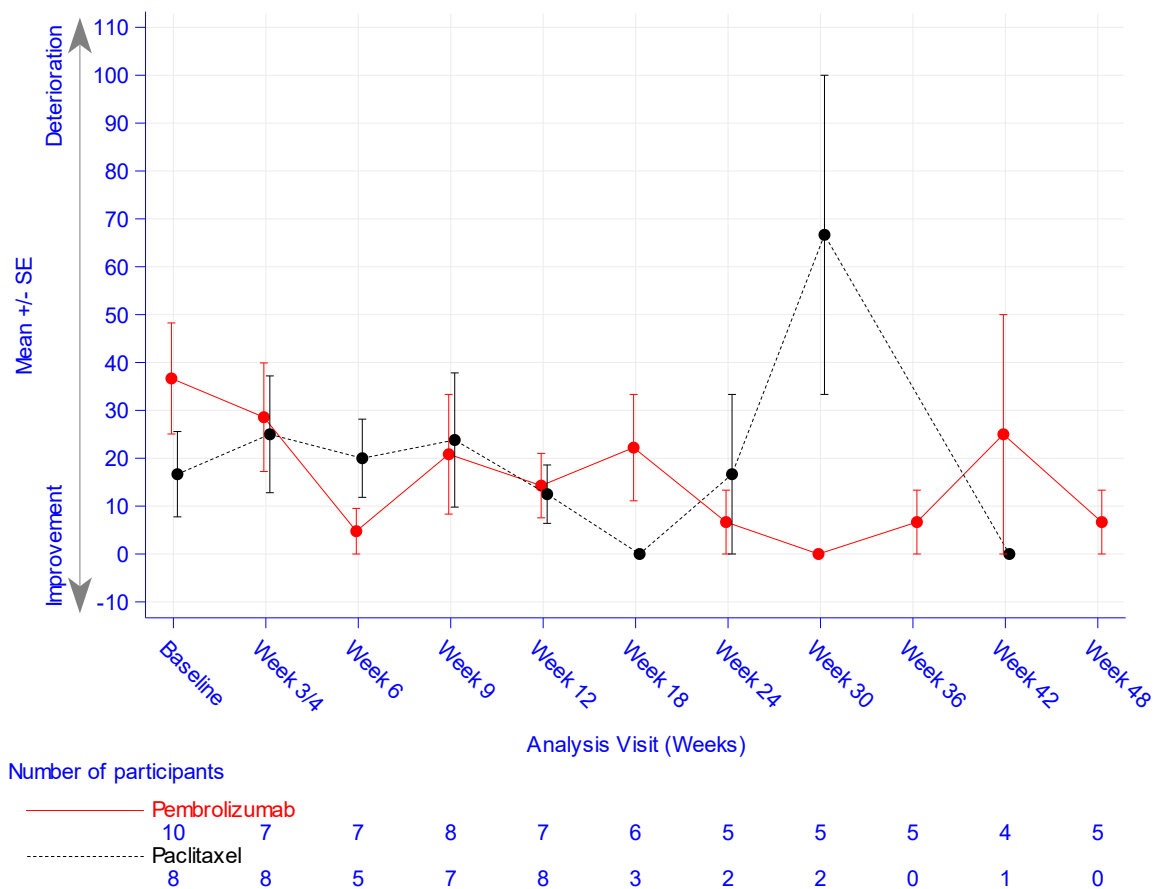


Abbildung 28: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

Aus Abbildung 28 ist ersichtlich, dass die Werte der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 der Patienten, die Pembrolizumab erhielten und der Patienten, die Paclitaxel erhielten zu Beginn schwanken und die Linien sich im weiteren Studienverlauf häufiger kreuzen. Im Komparatorarm lässt sich zu Woche 30 eine kurzzeitige starke Verschlechterung beobachten. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung*

Tabelle 4-35: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	10	8
Mittelwert (SD)	13,3 (23,3)	16,7 (25,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
<b>Woche 3<sup>4</sup></b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	9,5 (16,3)	16,7 (35,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	7	5
Mittelwert (SD)	9,5 (16,3)	6,7 (14,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	8	7
Mittelwert (SD)	8,3 (15,4)	14,3 (17,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	12,5 (24,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 0,0	0,0; 66,7
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	6	3
Mittelwert (SD)	5,6 (13,6)	0,0 (0,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 0,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	6,7 (14,9)	0,0 (0,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 0,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	6,7 (14,9)	50,0 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	50,0 (33,3; 66,7)
Min, Max	0,0; 33,3	33,3; 66,7

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	6,7 (14,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	4	1
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	0,0 (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 0,0	0,0; 0,0
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 0,0	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2017		
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



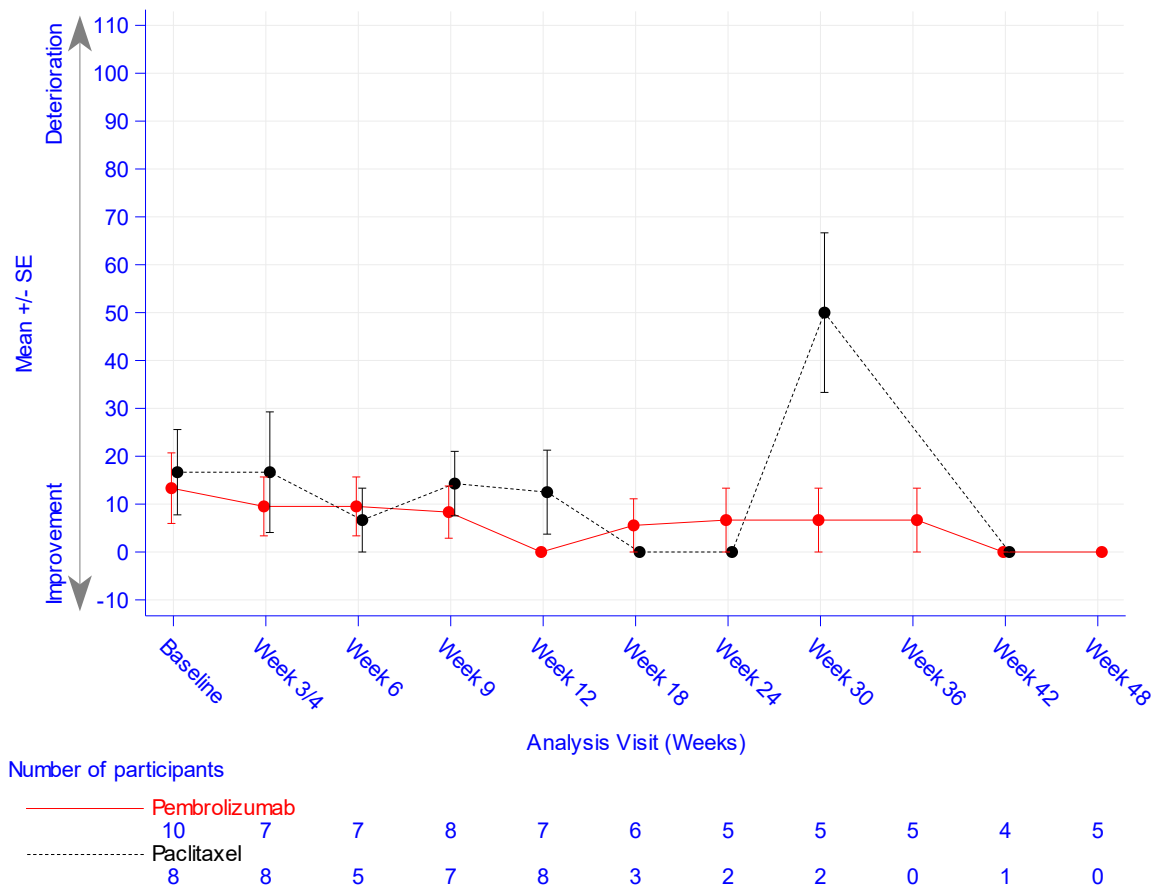


Abbildung 29: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

Aus Abbildung 29 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten und den Patienten, die Paclitaxel erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch – bis auf Woche 30 mit einer kurzzeitigen Verschlechterung im Komparatorarm – im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhoe*

Tabelle 4-36: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Diarrhoe	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	10	8
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	12,5 (24,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 0,0	0,0; 66,7
<b>Woche 3<sup>4</sup></b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	4,8 (12,6)	8,3 (15,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	7	5
Mittelwert (SD)	4,8 (12,6)	13,3 (29,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 66,7
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	8	7
Mittelwert (SD)	8,3 (15,4)	23,8 (31,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 66,7
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	4,8 (12,6)	25,0 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 66,7
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	6	3
Mittelwert (SD)	11,1 (17,2)	66,7 (33,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	66,7 (33,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 33,3	33,3; 100,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 0,0	0,0; 33,3
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	50,0 (70,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	50,0 (0,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 0,0	0,0; 100,0

EORTC QLQ-C30 Diarrhoe	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	13,3 (18,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	4	1
Mittelwert (SD)	8,3 (16,7)	33,3 (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	33,3 (33,3; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	33,3; 33,3
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 0,0	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2017		
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

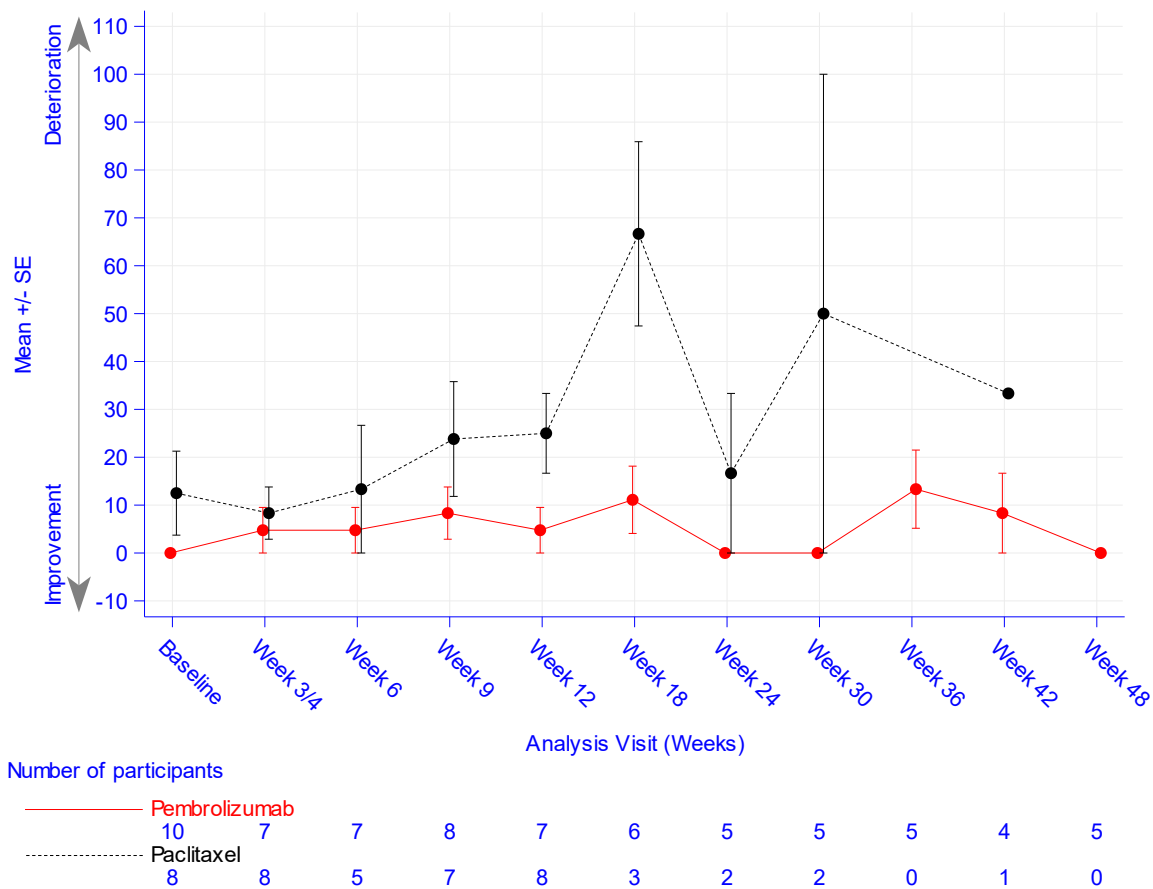


Abbildung 30: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

Aus Abbildung 30 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten und den Patienten, die Paclitaxel erhielten, zu Beginn unterscheiden. Ab Woche 6 lässt sich eine über den Studienverlauf hinweg ansteigende Verschlechterung auf Komparatorseite beobachten. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-STO22*EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Dysphagie*

Tabelle 4-37: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-STO22 Dysphagie	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	9	8
Mittelwert (SD)	14,8 (17,6)	9,7 (16,2)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 44,4	0,0; 44,4
<b>Woche ¾</b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	6,3 (8,7)	12,5 (31,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 5,6)
Min, Max	0,0; 22,2	0,0; 88,9
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	7	5
Mittelwert (SD)	3,2 (5,4)	0,0 (0,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 11,1	0,0; 0,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	8	7
Mittelwert (SD)	5,6 (8,4)	6,3 (12,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 22,2	0,0; 33,3
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	7,9 (8,4)	2,8 (5,1)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 5,6)
Min, Max	0,0; 22,2	0,0; 11,1
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	6	2
Mittelwert (SD)	11,1 (12,2)	0,0 (0,0)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 0,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	2,2 (5,0)	0,0 (0,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 11,1	0,0; 0,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	11,1 (15,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 0,0	0,0; 22,2

EORTC QLQ-STO22 Dysphagie	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 0,0	-; -
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	4	1
Mittelwert (SD)	2,8 (5,6)	0,0 (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 5,6)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 11,1	0,0; 0,0
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	8,9 (9,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 11,1)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 22,2	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2017		
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

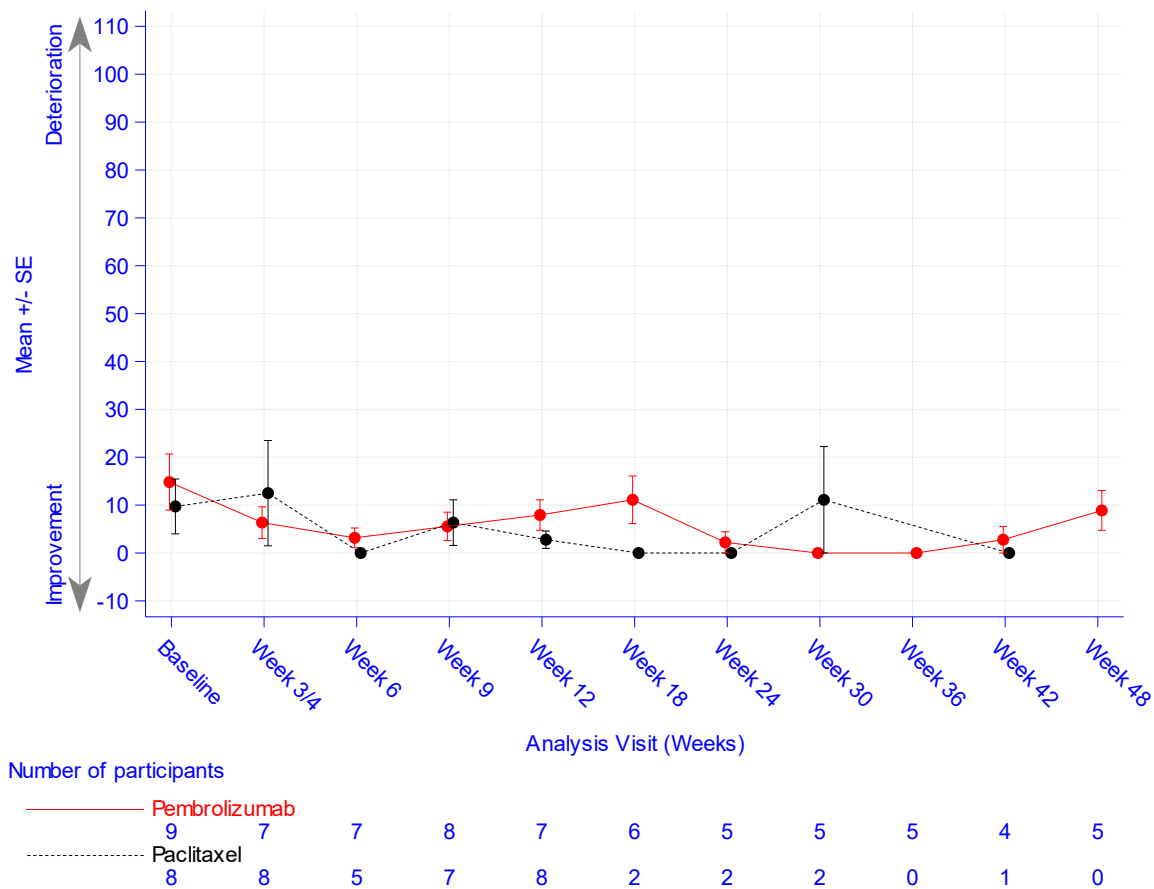


Abbildung 31: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire STOMACH 22

Aus Abbildung 31 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-STO22 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten und den Patienten, die Paclitaxel erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

*EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Schmerzen*

Tabelle 4-38: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-STO22 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	9	8
Mittelwert (SD)	27,8 (19,1)	22,9 (16,5)
Median (Q1; Q3)	25,0 (16,7; 50,0)	20,8 (16,7; 25,0)
Min, Max	0,0; 50,0	0,0; 58,3
<b>Woche 3<sup>4</sup></b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	11,9 (13,5)	21,9 (29,9)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 25,0)	12,5 (4,2; 25,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 91,7
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	7	5
Mittelwert (SD)	6,0 (9,3)	20,0 (17,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 8,3)	16,7 (8,3; 33,3)
Min, Max	0,0; 25,0	0,0; 41,7
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	8	7
Mittelwert (SD)	12,5 (20,9)	19,0 (16,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 20,8)	16,7 (8,3; 25,0)
Min, Max	0,0; 58,3	0,0; 50,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	13,1 (19,2)	14,6 (11,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 25,0)	16,7 (4,2; 20,8)
Min, Max	0,0; 50,0	0,0; 33,3
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	6	2
Mittelwert (SD)	12,5 (14,7)	25,0 (11,8)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 25,0)	25,0 (16,7; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	16,7; 33,3
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	10,0 (9,1)	12,5 (5,9)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 16,7)	12,5 (8,3; 16,7)
Min, Max	0,0; 16,7	8,3; 16,7
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	6,7 (9,1)	33,3 (0,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	33,3 (33,3; 33,3)
Min, Max	0,0; 16,7	33,3; 33,3



EORTC QLQ-STO22 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	11,7 (16,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 25,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	4	1
Mittelwert (SD)	6,3 (8,0)	8,3 (-)
Median (Q1; Q3)	4,2 (0,0; 12,5)	8,3 (8,3; 8,3)
Min, Max	0,0; 16,7	8,3; 8,3
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	15,0 (24,6)	- (-)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 8,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 58,3	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2017		
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

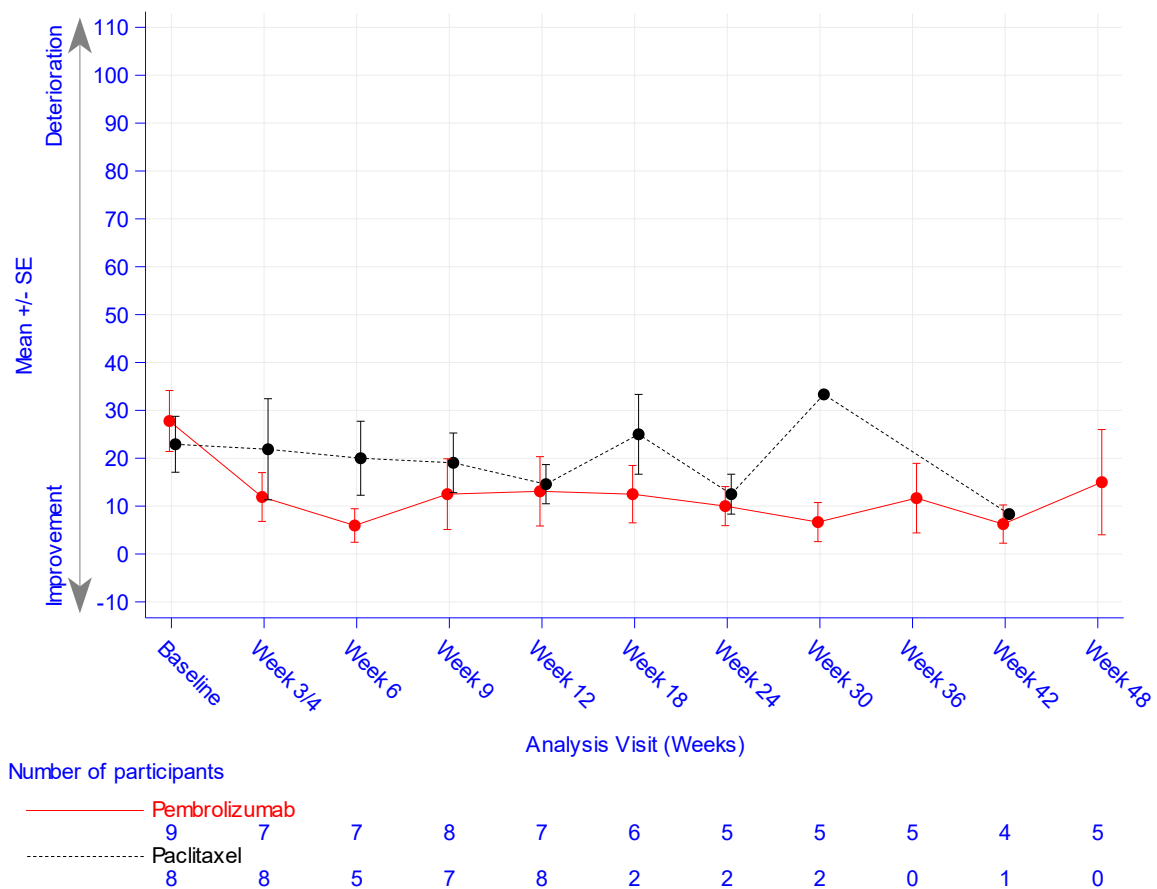


Abbildung 32: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire STOMACH 22

Aus Abbildung 32 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-STO22 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten und den Patienten, die Paclitaxel erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Eine kurzzeitige Verschlechterung lässt sich im Komparatorarm zu Woche 30 feststellen. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

*EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Reflux*

Tabelle 4-39: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-STO22 Reflux	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	9	8
Mittelwert (SD)	18,5 (23,6)	18,1 (24,4)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 22,2)	5,6 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
<b>Woche 3<sup>4</sup></b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	14,3 (12,4)	19,4 (33,5)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 22,2)	11,1 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	7	5
Mittelwert (SD)	3,2 (5,4)	6,7 (9,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 11,1	0,0; 22,2
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	8	7
Mittelwert (SD)	11,1 (15,7)	12,7 (29,0)
Median (Q1; Q3)	5,6 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 44,4	0,0; 77,8
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	7,9 (12,4)	11,1 (13,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	5,6 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	6	2
Mittelwert (SD)	9,3 (22,7)	0,0 (0,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 55,6	0,0; 0,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	8,9 (9,3)	0,0 (0,0)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 22,2	0,0; 0,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	6,7 (6,1)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 11,1)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 11,1	0,0; 33,3

EORTC QLQ-STO22 Reflux	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 0,0	-; -
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	4	1
Mittelwert (SD)	2,8 (5,6)	11,1 (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 5,6)	11,1 (11,1; 11,1)
Min, Max	0,0; 11,1	11,1; 11,1
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	13,3 (14,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 22,2)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2017		
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

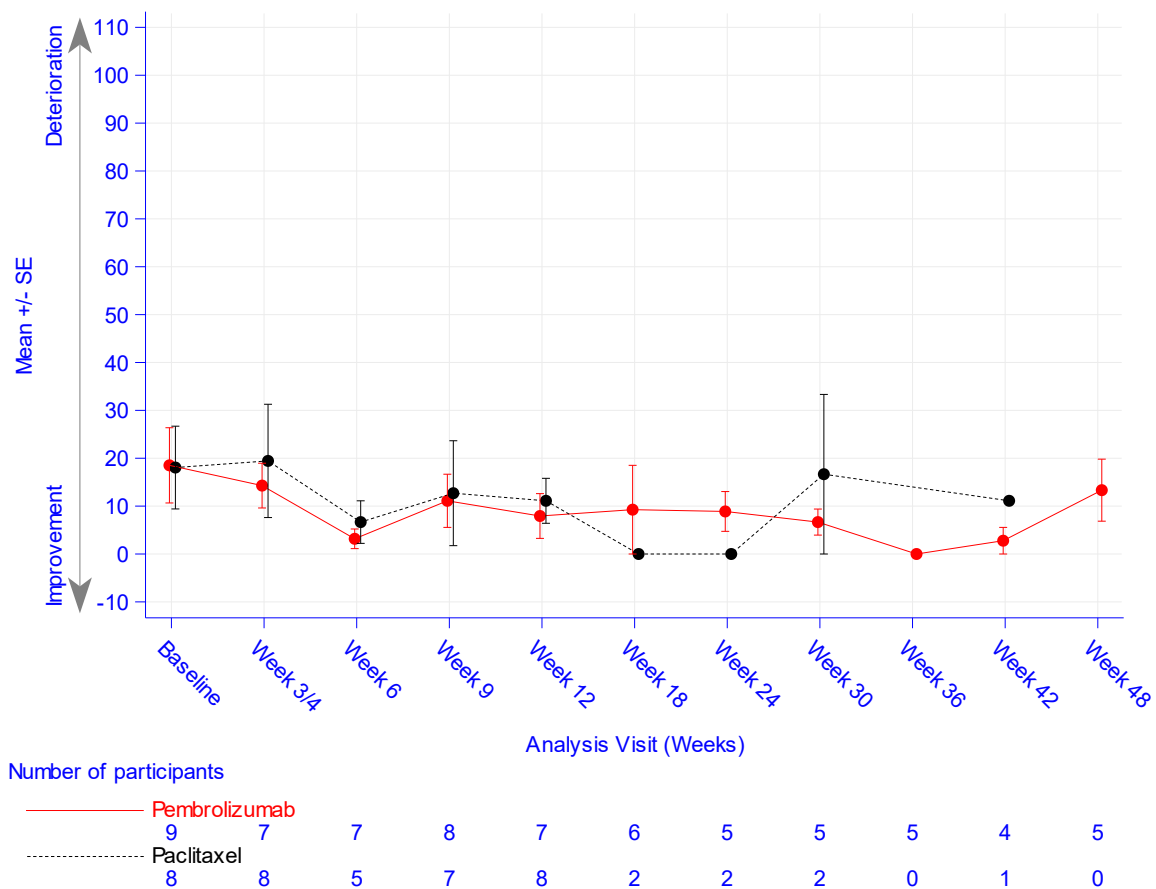


Abbildung 33: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Reflux zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire STOMACH 22

Aus Abbildung 33 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten und den Patienten, die Paclitaxel erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau mit einer kurzzeitigen Verbesserung auf Komparatorseite zu Woche 18, die jedoch ab Woche 30 wieder umschwenkt. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

*EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Einschränkung beim Essen*

Tabelle 4-40: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Einschränkung beim Essen des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC Einschränkungen beim Essen QLQ-STO22	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	9	8
Mittelwert (SD)	26,9 (23,9)	17,7 (13,7)
Median (Q1; Q3)	16,7 (8,3; 41,7)	20,8 (4,2; 29,2)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
<b>Woche 3<sup>4</sup></b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	14,3 (13,4)	24,0 (30,7)
Median (Q1; Q3)	8,3 (8,3; 16,7)	12,5 (4,2; 33,3)
Min, Max	0,0; 41,7	0,0; 91,7
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	7	5
Mittelwert (SD)	6,0 (9,3)	18,3 (20,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 8,3)	16,7 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 25,0	0,0; 50,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	8	7
Mittelwert (SD)	12,5 (23,6)	15,5 (12,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	8,3 (8,3; 25,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	13,1 (15,9)	11,5 (9,9)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 25,0)	8,3 (4,2; 20,8)
Min, Max	0,0; 41,7	0,0; 25,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	6	2
Mittelwert (SD)	15,3 (22,0)	4,2 (5,9)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 16,7)	4,2 (0,0; 8,3)
Min, Max	0,0; 58,3	0,0; 8,3
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	5,0 (4,6)	0,0 (0,0)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 8,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 8,3	0,0; 0,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	6,7 (7,0)	8,3 (11,8)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 8,3)	8,3 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 16,7	0,0; 16,7

EORTC Einschränkungen beim Essen	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	5,0 (7,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 8,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 16,7	-; -
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	4	1
Mittelwert (SD)	6,3 (12,5)	0,0 (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 12,5)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 25,0	0,0; 0,0
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	10,0 (13,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 25,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 25,0	-; -
<p>a: Datenschnitt: 26. Oktober 2017</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie</p> <p>c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt</p> <p>EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung</p>		

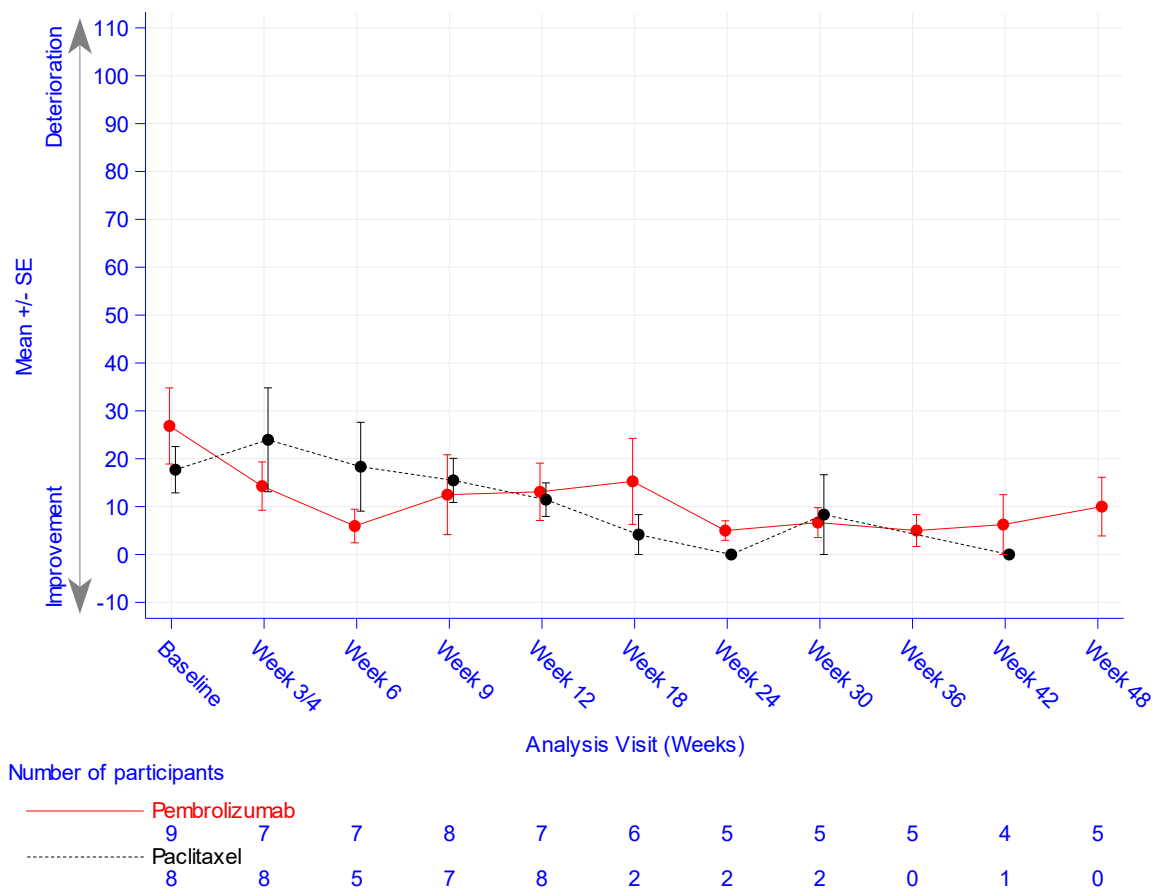


Abbildung 34: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Einschränkung beim Essen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire STOMACH 22

Aus Abbildung 34 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Einschränkung beim Essen des EORTC QLQ-STO22 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten und den Patienten, die Paclitaxel erhielten kaum unterscheiden. Die Werte verbessern sich zunächst zu Beginn der Beobachtung für Pembrolizumab und verbleiben dann im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

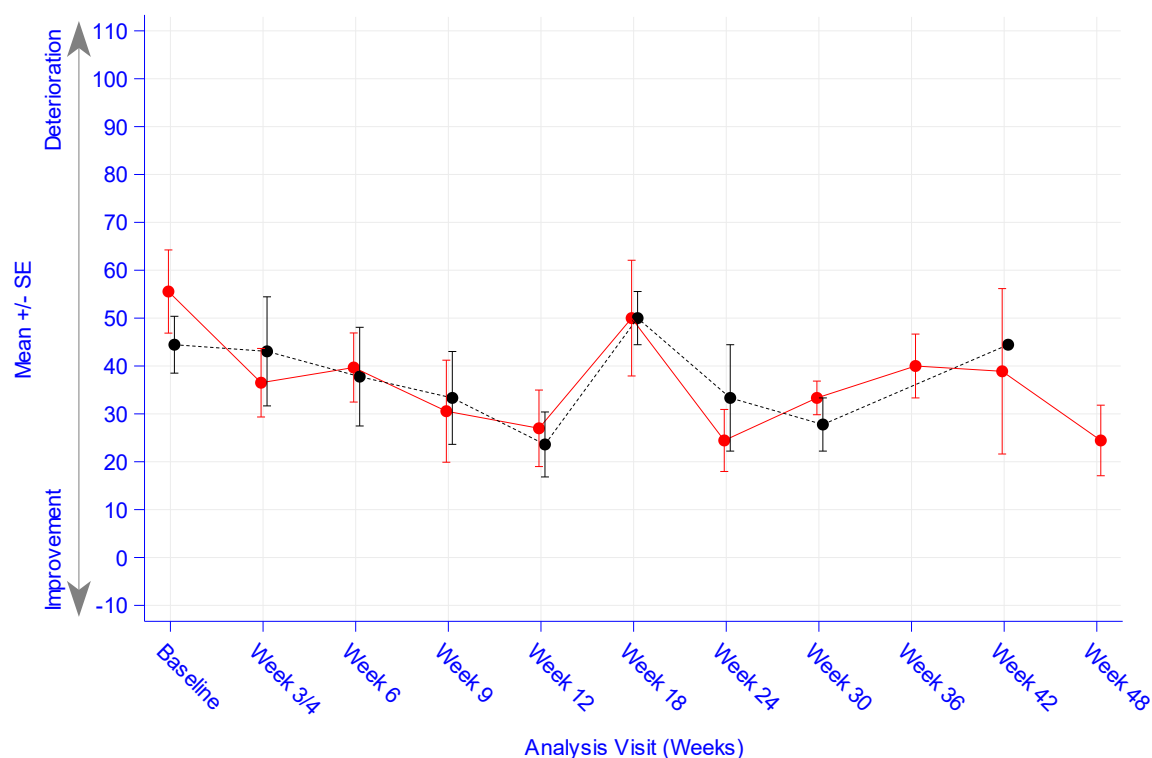


*EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Angst*

Tabelle 4-41: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Angst des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-STO22 Angst	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	9	8
Mittelwert (SD)	55,6 (26,1)	44,4 (16,8)
Median (Q1; Q3)	55,6 (44,4; 66,7)	50,0 (27,8; 55,6)
Min, Max	11,1; 100,0	22,2; 66,7
<b>Woche 3<sup>4</sup></b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	36,5 (18,9)	43,1 (32,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 55,6)	44,4 (16,7; 61,1)
Min, Max	11,1; 66,7	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	7	5
Mittelwert (SD)	39,7 (19,1)	37,8 (23,0)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 44,4)	44,4 (33,3; 55,6)
Min, Max	22,2; 77,8	0,0; 55,6
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	8	7
Mittelwert (SD)	30,6 (30,1)	33,3 (25,7)
Median (Q1; Q3)	22,2 (16,7; 33,3)	33,3 (0,0; 55,6)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	27,0 (21,1)	23,6 (19,2)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 55,6)	16,7 (11,1; 38,9)
Min, Max	0,0; 55,6	0,0; 55,6
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	6	2
Mittelwert (SD)	50,0 (29,6)	50,0 (7,9)
Median (Q1; Q3)	44,4 (22,2; 66,7)	50,0 (44,4; 55,6)
Min, Max	22,2; 100,0	44,4; 55,6
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	24,4 (14,5)	33,3 (15,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 33,3)	33,3 (22,2; 44,4)
Min, Max	0,0; 33,3	22,2; 44,4
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	33,3 (7,9)	27,8 (7,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 33,3)	27,8 (22,2; 33,3)
Min, Max	22,2; 44,4	22,2; 33,3

EORTC QLQ-STO22 Angst	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	40,0 (14,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 55,6)	- (-; -)
Min, Max	22,2; 55,6	-; -
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	4	1
Mittelwert (SD)	38,9 (34,5)	44,4 (-)
Median (Q1; Q3)	27,8 (16,7; 61,1)	44,4 (44,4; 44,4)
Min, Max	11,1; 88,9	44,4; 44,4
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	24,4 (16,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)	22,2 (22,2; 33,3)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 44,4	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2017		
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab	9	7	7	8	7	6	5	5	5	4	5
- - - Paclitaxel	8	8	5	7	8	2	2	2	0	1	0

Abbildung 35: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Angst zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire STOMACH 22

Aus Abbildung 35 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Angst des EORTC QLQ-STO22 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten und den Patienten, die Paclitaxel erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Zu Woche 18 lässt sich sowohl im Interventionsarm als auch im Komparatorarm eine kurzzeitige Verschlechterung feststellen. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

*EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Mundtrockenheit*

Tabelle 4-42: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC Mundtrockenheit	QLQ-STO22	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
		Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Baseline</b>			
N <sup>c</sup>		9	8
Mittelwert (SD)		25,9 (22,2)	20,8 (17,3)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 66,7	0,0; 33,3
<b>Woche 3<sup>d</sup></b>			
N <sup>c</sup>		7	8
Mittelwert (SD)		28,6 (12,6)	25,0 (29,5)
Median (Q1; Q3)		33,3 (33,3; 33,3)	16,7 (0,0; 50,0)
Min, Max		0,0; 33,3	0,0; 66,7
<b>Woche 6</b>			
N <sup>c</sup>		7	5
Mittelwert (SD)		28,6 (12,6)	26,7 (27,9)
Median (Q1; Q3)		33,3 (33,3; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 33,3	0,0; 66,7
<b>Woche 9</b>			
N <sup>c</sup>		8	7
Mittelwert (SD)		29,2 (33,0)	42,9 (37,1)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 12</b>			
N <sup>c</sup>		7	8
Mittelwert (SD)		19,0 (17,8)	16,7 (17,8)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 33,3	0,0; 33,3
<b>Woche 18</b>			
N <sup>c</sup>		6	2
Mittelwert (SD)		22,2 (17,2)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 33,3	0,0; 33,3
<b>Woche 24</b>			
N <sup>c</sup>		5	2
Mittelwert (SD)		20,0 (18,3)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 33,3	0,0; 33,3
<b>Woche 30</b>			
N <sup>c</sup>		5	2
Mittelwert (SD)		20,0 (18,3)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 33,3	0,0; 33,3

EORTC Mundtrockenheit	QLQ-STO22	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
		Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Woche 36</b>			
N <sup>c</sup>		5	0
Mittelwert (SD)		26,7 (14,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)		33,3 (33,3; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 33,3	-; -
<b>Woche 42</b>			
N <sup>c</sup>		4	1
Mittelwert (SD)		16,7 (19,2)	33,3 (-)
Median (Q1; Q3)		16,7 (0,0; 33,3)	33,3 (33,3; 33,3)
Min, Max		0,0; 33,3	33,3; 33,3
<b>Woche 48</b>			
N <sup>c</sup>		5	0
Mittelwert (SD)		13,3 (18,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 33,3	-; -
<p>a: Datenschnitt: 26. Oktober 2017</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie</p> <p>c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt</p> <p>EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung</p>			

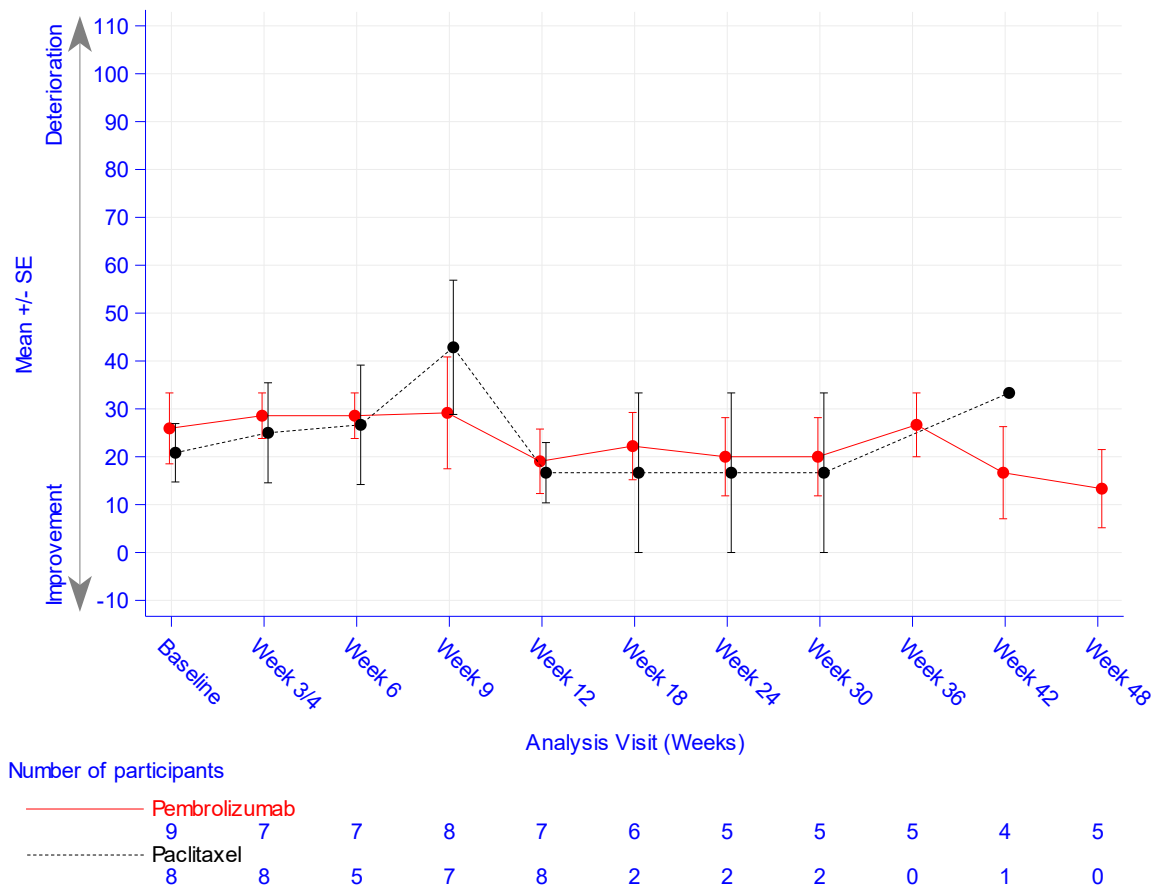


Abbildung 36: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Mundtrockenheit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire STOMACH 22

Aus Abbildung 36 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-STO22 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten und den Patienten, die Paclitaxel erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Für Paclitaxel lässt sich zu Woche 9 eine kurzzeitige Verschlechterung identifizieren. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

*EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Geschmacksstörungen*

Tabelle 4-43: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC Geschmacksstörungen QLQ-STO22	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	9	8
Mittelwert (SD)	44,4 (47,1)	20,8 (24,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 100,0)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 3<sup>4</sup></b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	23,8 (25,2)	12,5 (24,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	7	5
Mittelwert (SD)	9,5 (16,3)	6,7 (14,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	8	7
Mittelwert (SD)	20,8 (24,8)	28,6 (30,0)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	4,8 (12,6)	4,2 (11,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	6	2
Mittelwert (SD)	16,7 (18,3)	0,0 (0,0)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 0,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	6,7 (14,9)	0,0 (0,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 0,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 0,0	0,0; 0,0

EORTC Geschmacksstörungen	QLQ-STO22	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
		Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Woche 36</b>			
N <sup>c</sup>		5	0
Mittelwert (SD)		6,7 (14,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 33,3	-; -
<b>Woche 42</b>			
N <sup>c</sup>		4	1
Mittelwert (SD)		16,7 (19,2)	0,0 (-)
Median (Q1; Q3)		16,7 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max		0,0; 33,3	0,0; 0,0
<b>Woche 48</b>			
N <sup>c</sup>		5	0
Mittelwert (SD)		6,7 (14,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max		0,0; 33,3	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2017			
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie			
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt			
EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung			



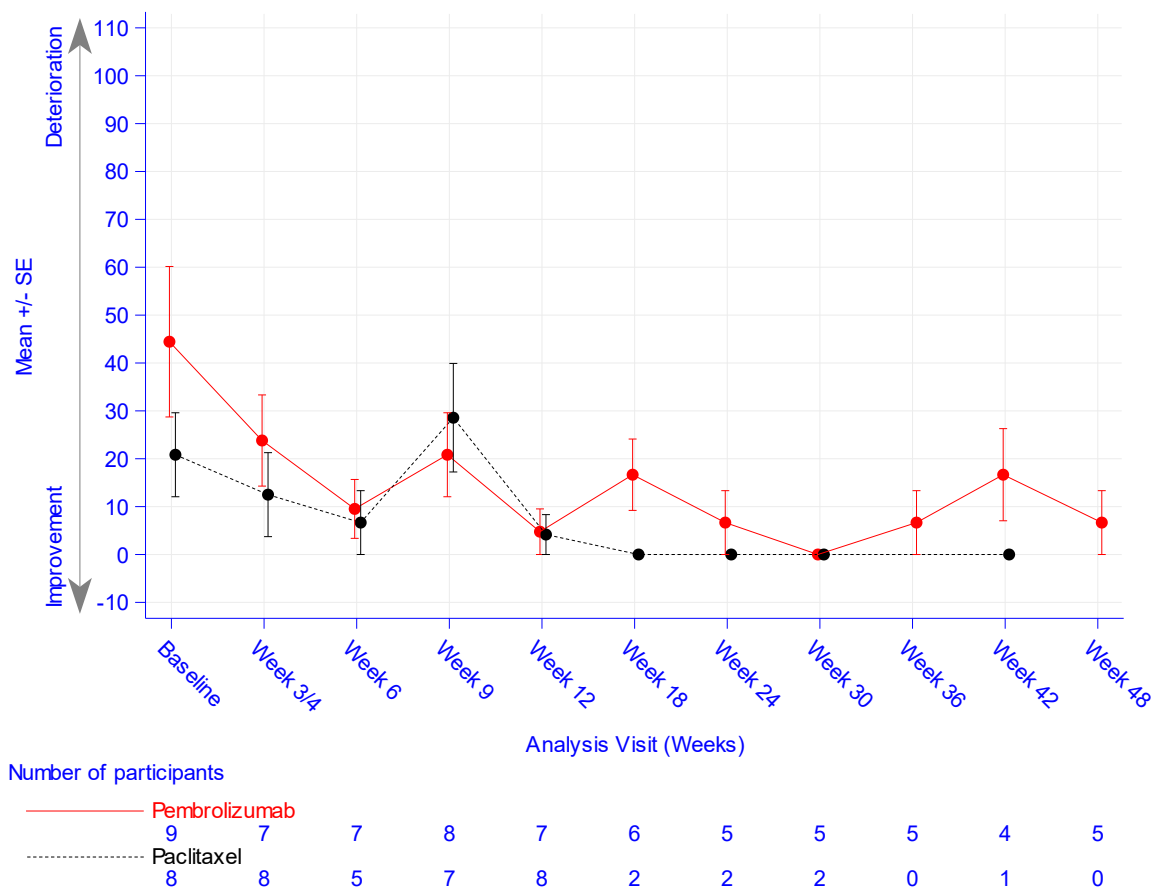


Abbildung 37: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert  $\pm$  Standardfehler der Symptomskala Geschmacksstörungen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire STOMACH 22

Aus Abbildung 37 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-STO22 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten und den Patienten, die Paclitaxel erhielten kaum unterscheiden. Zu Beginn verbessern sich die Werte sowohl für Pembrolizumab als auch für Paclitaxel bis Woche 9, ab dann lässt sich eine kurzfristige Verschlechterung sowohl im Interventionsarm als auch im Komparatorarm erkennen. Im weiteren Studienverlauf verbleibt Paclitaxel nahezu auf einem gleichbleibenden Niveau, wohingegen sich für Pembrolizumab eine geringfügige Verschlechterung erkennen lässt. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

*EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Körperbild*

Tabelle 4-44: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-STO22 Körperbild	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	9	8
Mittelwert (SD)	29,6 (42,3)	16,7 (30,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 3<sup>4</sup></b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	14,3 (17,8)	33,3 (35,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 50,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	7	5
Mittelwert (SD)	19,0 (26,2)	20,0 (18,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	8	7
Mittelwert (SD)	8,3 (15,4)	9,5 (16,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	23,8 (31,7)	16,7 (17,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 66,7)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	6	2
Mittelwert (SD)	27,8 (32,8)	50,0 (23,6)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 66,7)	50,0 (33,3; 66,7)
Min, Max	0,0; 66,7	33,3; 66,7
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	6,7 (14,9)	33,3 (0,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	33,3 (33,3; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	33,3; 33,3
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	13,3 (18,3)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3

EORTC QLQ-STO22 Körperbild	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	6,7 (14,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	4	1
Mittelwert (SD)	16,7 (33,3)	0,0 (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 0,0
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	6,7 (14,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2017		
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

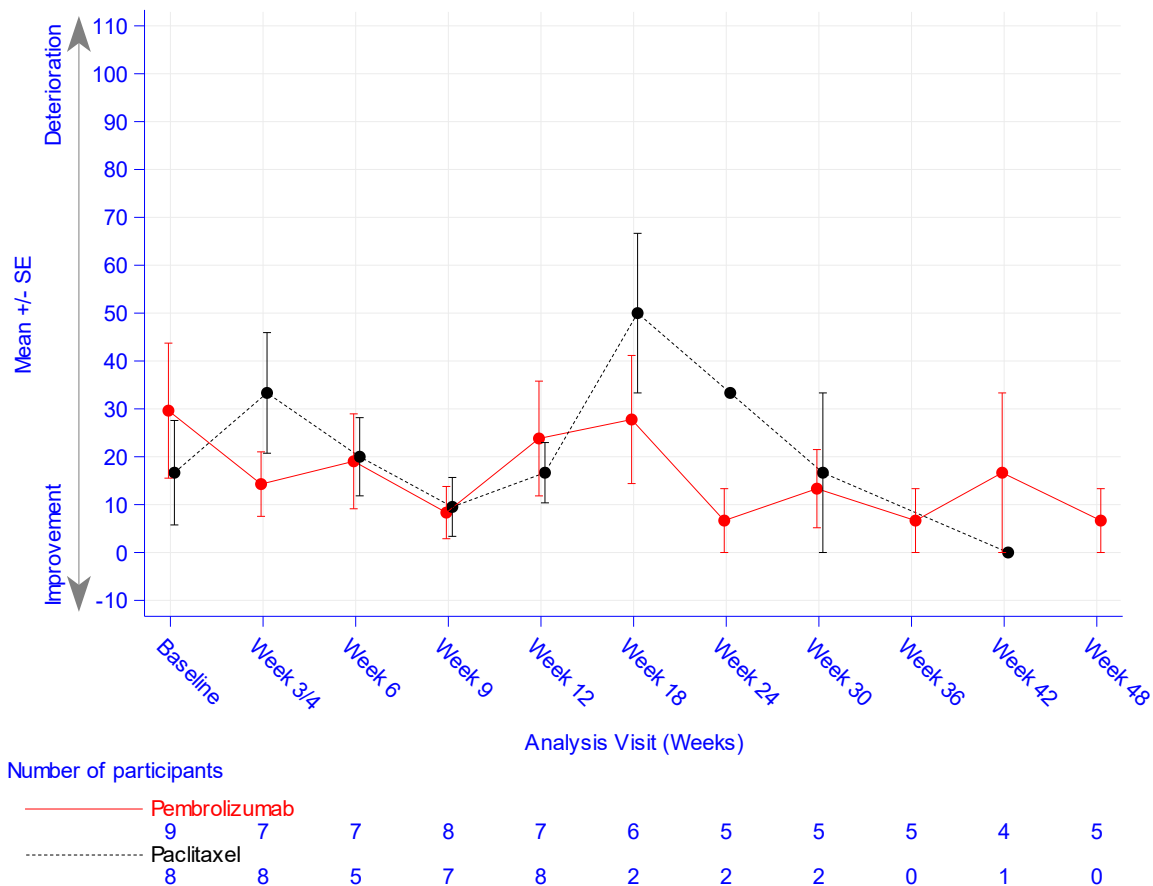


Abbildung 38: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Körperbild zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire STOMACH 22

Aus Abbildung 38 ist ersichtlich, dass die Werte der Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-STO22 der Patienten, die Pembrolizumab erhielten und der Patienten, die Paclitaxel erhielten, Schwankungen unterliegen und sich die Linien im Studienverlauf häufiger überschneiden. Auf Komparatorseite lässt sich eine kurzfristige Verschlechterung zu Woche 18 identifizieren. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

*EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Haarausfall*

Tabelle 4-45: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-STO22 Haarausfall	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	9	8
Mittelwert (SD)	7,4 (22,2)	8,3 (15,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
<b>Woche 3<sup>4</sup></b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	9,5 (16,3)	25,0 (38,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 50,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	7	5
Mittelwert (SD)	14,3 (26,2)	20,0 (29,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	8	7
Mittelwert (SD)	4,2 (11,8)	9,5 (16,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	14,3 (26,2)	25,0 (38,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 50,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	6	2
Mittelwert (SD)	5,6 (13,6)	50,0 (70,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	50,0 (0,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 100,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	6,7 (14,9)	50,0 (70,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	50,0 (0,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 100,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	33,3 (0,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	33,3 (33,3; 33,3)
Min, Max	0,0; 0,0	33,3; 33,3

EORTC QLQ-STO22 Haarausfall	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 0,0	-; -
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	4	1
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	33,3 (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	33,3 (33,3; 33,3)
Min, Max	0,0; 0,0	33,3; 33,3
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	6,7 (14,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	- (-; -)
Min, Max	0,0; 33,3	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2017		
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

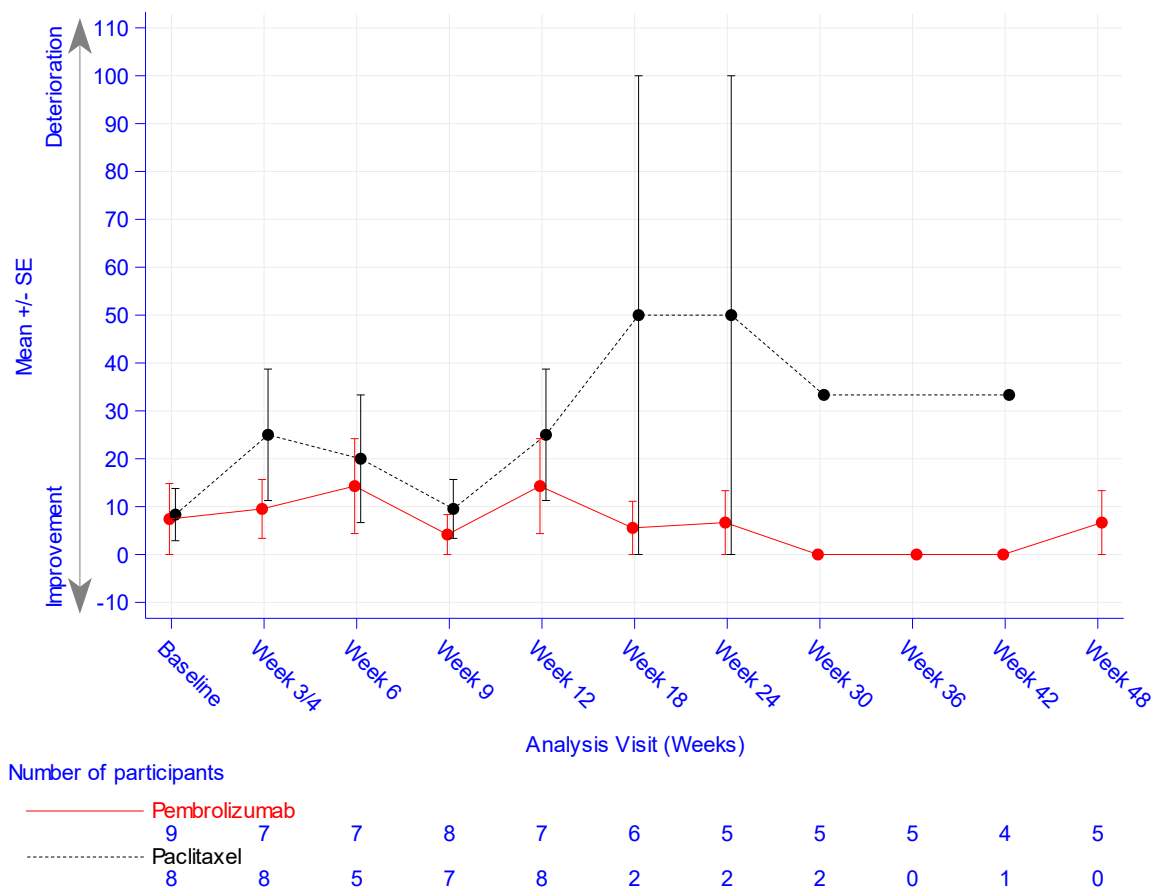


Abbildung 39: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Haarausfall zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire STOMACH 22

Aus Abbildung 39 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-STO22 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten und den Patienten, die Paclitaxel erhielten zu Beginn kaum unterscheiden. Ab Woche 12 lässt sich im Kontrollarm eine Verschlechterung gegenüber Pembrolizumab erkennen. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EQ-5D VAS

Tabelle 4-46: Auswertung des Gesundheitszustandes zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 061

EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	10	8
Mittelwert (SD)	73,7 (13,7)	64,8 (13,0)
Median (Q1; Q3)	73,5 (62,0; 89,0)	63,0 (53,5; 78,5)
Min, Max	50,0; 90,0	48,0; 80,0
<b>Woche 3<sup>4</sup></b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	80,6 (16,2)	65,4 (34,6)
Median (Q1; Q3)	85,0 (70,0; 90,0)	74,5 (43,0; 90,0)
Min, Max	50,0; 99,0	8,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	7	5
Mittelwert (SD)	84,0 (16,8)	80,4 (10,8)
Median (Q1; Q3)	88,0 (80,0; 96,0)	76,0 (75,0; 80,0)
Min, Max	49,0; 100,0	72,0; 99,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	8	7
Mittelwert (SD)	75,8 (23,8)	80,1 (14,9)
Median (Q1; Q3)	81,0 (65,0; 92,0)	75,0 (73,0; 96,0)
Min, Max	30,0; 100,0	57,0; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	80,3 (17,3)	79,5 (9,9)
Median (Q1; Q3)	80,0 (72,0; 97,0)	77,5 (71,5; 85,0)
Min, Max	48,0; 100,0	70,0; 98,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	6	3
Mittelwert (SD)	81,0 (14,2)	77,7 (12,5)
Median (Q1; Q3)	85,0 (70,0; 92,0)	78,0 (65,0; 90,0)
Min, Max	59,0; 95,0	65,0; 90,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	5	3
Mittelwert (SD)	82,8 (8,4)	72,3 (15,7)
Median (Q1; Q3)	80,0 (79,0; 83,0)	67,0 (60,0; 90,0)
Min, Max	75,0; 97,0	60,0; 90,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	88,8 (9,0)	62,5 (17,7)
Median (Q1; Q3)	90,0 (88,0; 91,0)	62,5 (50,0; 75,0)
Min, Max	75,0; 100,0	50,0; 75,0



EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	77,4 (16,3)	- (-)
Median (Q1; Q3)	85,0 (75,0; 88,0)	- (-; -)
Min, Max	50,0; 89,0	-; -
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	4	1
Mittelwert (SD)	87,3 (7,2)	76,0 (-)
Median (Q1; Q3)	86,5 (81,5; 93,0)	76,0 (76,0; 76,0)
Min, Max	80,0; 96,0	76,0; 76,0
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	82,0 (14,8)	- (-)
Median (Q1; Q3)	80,0 (80,0; 90,0)	- (-; -)
Min, Max	60,0; 100,0	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2017		
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala		

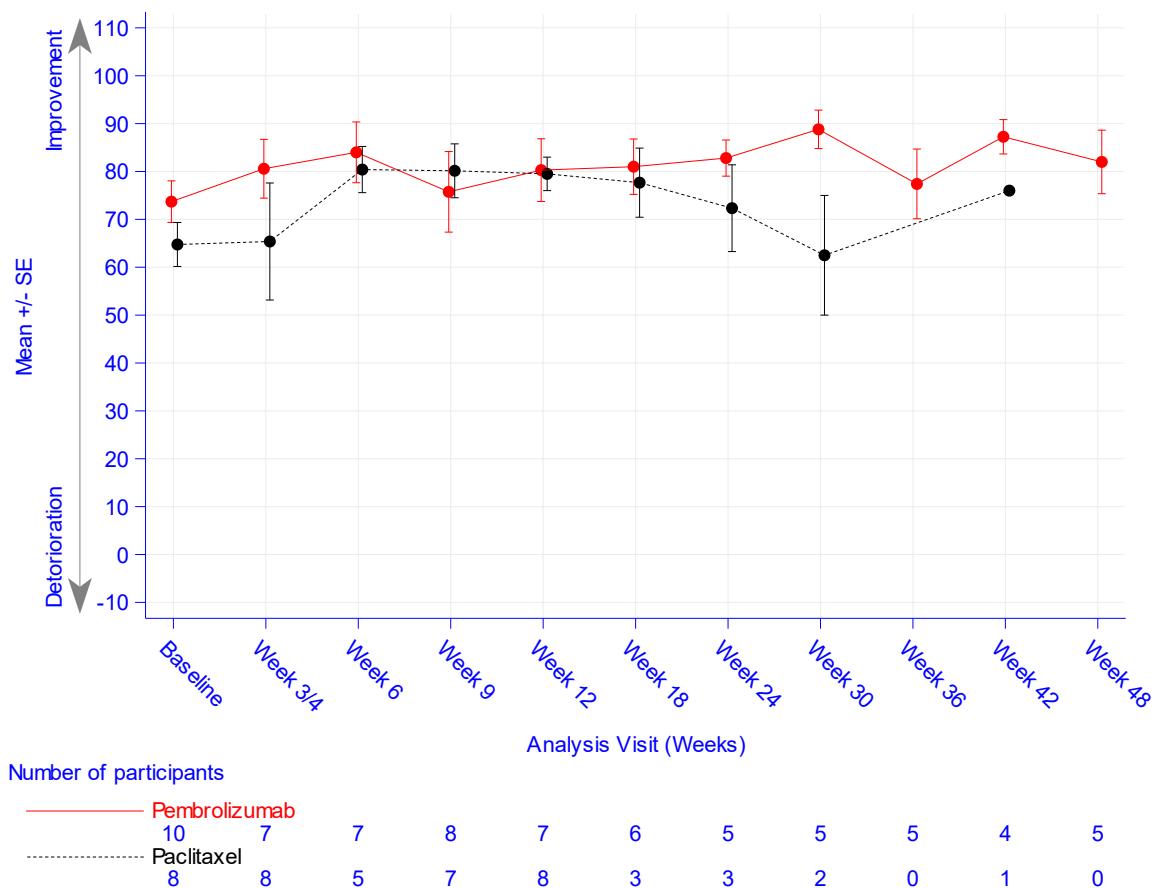


Abbildung 40: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesundheitszustandes zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 061

EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; VAS: visuelle Analogskala

Aus Abbildung 40 ist ersichtlich, dass die Werte des EQ-5D VAS für die Patienten, die Pembrolizumab erhielten und die Patienten, die Paclitaxel erhielten bereits zu Beginn auseinandergehen. In beiden Armen ist eine Verschlechterung zu erkennen, welche für den Kontrollarm zunächst stärker ausgeprägt ist, jedoch zu Woche 12 abnimmt. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum*

*einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

**4.3.1.3.1.2.2 Ergänzende Morbiditätsendpunkte - RCT**

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 061	<p>Das <u>Progressionsfreie Überleben</u> ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression oder Tod), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Patienten, die im Verlauf der Studie eine neue Krebstherapie beginnen, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor dem Start dieser Therapie zensiert.</p> <p>Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).</p> <p>Die <u>Objektive Ansprechrate</u> ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen während des Studienverlaufs. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).</p> <p>Die <u>Zeit bis zum Ansprechen</u> ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen. Die <u>Dauer des Ansprechens</u> ist definiert als der Zeitraum vom ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen bis zum ersten Progress oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee. Es werden die Patienten ausgewertet, die ein komplettes oder partielles Ansprechen gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) hatten.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (10. Juni 2021) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
ITT: Intention-to-Treat; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Morbiditätsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 061</b>						
Progressionsfreies Überleben	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Objektive Ansprechrates	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 061 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 061 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diese Endpunkte (12). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

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

## Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	Pembrolizumab			Paclitaxel			Pembrolizumab vs. Paclitaxel	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Progressionsfreies Überleben (primäre Analyse nach BIRC)	11	8 (72,7)	18,3 [1,1; -]	10	9 (90,0)	3,6 [1,6; 16,7]	0,44 [0,16; 1,19]	0,105

a: Datenschnitt: 10. Juni 2021

b: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie

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

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate

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

BIRC: Blinded Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist neben dem Gesamtüberleben primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 061. Die Erhebung erfolgt anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee. Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,16; 1,19]; p = 0,105) zwischen Pembrolizumab und Paclitaxel. Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt 18,3 Monate im Interventionsarm und 3,6 Monate im Kontrollarm (Tabelle 4-49 und Abbildung 41).

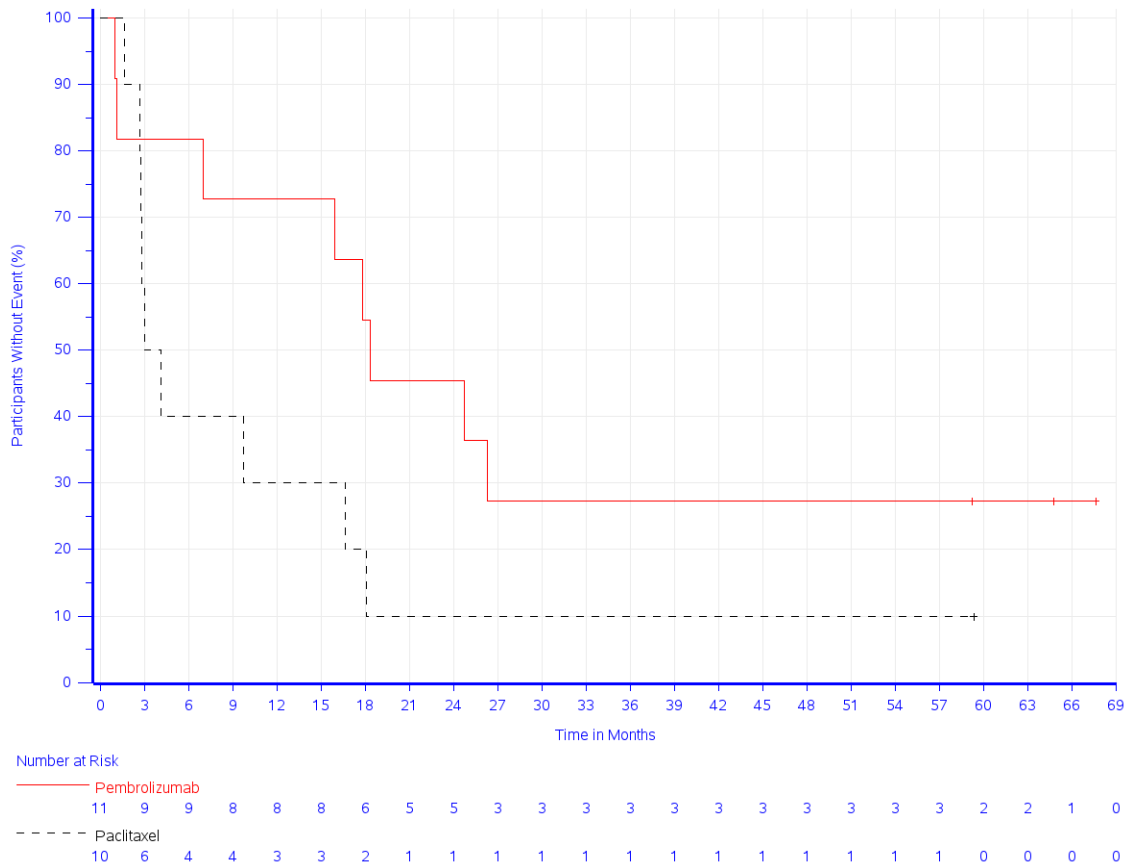


Abbildung 41: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 061

**Objektive Ansprechrate**

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

Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	Pembrolizumab		Paclitaxel		Pembrolizumab vs. Paclitaxel		
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>	Differenz <sup>e</sup> [95 %-KI]
Objektive Ansprechrate <sup>f</sup>	11	6 (54,5)	10	2 (20,0)	2,7 [0,7; 10,5]	0,146	34,5 [-8,2; 66,4]

a: Datenschnitt: 10. Juni 2021  
 b: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie  
 c: Berechnung des Peto-OR statt des RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen  
 d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)  
 e: Methode nach Miettinen und Nurminen  
 f: Antworten basieren auf der BICR Erfassung per RECIST 1.1 mit Bestätigung  
 BICR: Blinded Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Mikrosatellite Instability-High; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Die Objektive Ansprechrate ist mit 54,5 % im Interventionsarm gegenüber 20,0 % im Kontrollarm numerisch verbessert. Die adjustierte Risikodifferenz zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 34,5 % (adjustierte Differenz: [95 %-KI]: 34,5 [-8,2; 66,4]), das RR 2,7 (RR [95 %-KI]: 2,7 [0,7; 10,5]; p = 0,146) (Tabelle 4-50).

### **Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens**

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (10.06.2021) wurde die mediane Dauer des Ansprechens im Interventionsarm sowie im Kontrollarm noch nicht erreicht.

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt im Interventionsarm 2,17 Monate und im Kontrollarm 1,49 Monate. Während im Interventionsarm 3 Patienten (27,27 %) ein komplettes und 3 Patienten (27,27 %) ein partielles Ansprechen erreichten, waren es im Kontrollarm 1 Patient (10,0 %) mit komplettem und 1 Patient (10,0 %) mit partiellem Ansprechen. Die Anzahl an Patienten mit einer Dauer des Ansprechens  $\geq$  18 Monate beträgt 4 Patienten (66,7 %) im Interventionsarm. Im Kontrollarm lag bei keinem Patienten eine Dauer des Ansprechens von  $\geq$  18 Monaten vor.

*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.



#### 4.3.1.3.1.3 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 4-51: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 061	<p>Zur Einschätzung der Lebensqualität werden der Globale Gesundheitsstatus und die 5 Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens (Version 3.0) 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> <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>Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (38) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (21).</p> <p><b>Hauptanalyse</b></p> <p>Von einer ersten klinisch relevanten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich der Patient von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um 15 Punkte verschlechtert.</p> <p>Das Vorgehen der Analyse Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung basiert auf der Annahme der nicht-informativen Zensurierung. Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Auswertung keine Verschlechterung erfahren haben, werden zensiert. Patienten ohne Werte zu Studienbeginn werden an Tag 1 zensiert (d. h. zum Tag der ersten Behandlungsexposition).</p> <p><b>Auswertung über den Studienverlauf</b></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. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Zeitverlauf.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 26. Oktober 2017 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p>

Studie	Operationalisierung
	(e)EORTC QLQ-C30: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire STOMACH 22; FAS: Full Analysis Set; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; VAS: Visuelle Analogskala

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips <sup>a</sup>	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 061</b>						
EORTC QLQ-C30 <sup>b</sup>	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag						
b: Dies umfasst die Darstellung des globalen Gesundheitsstatus und der fünf Funktionsskalen						
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 061 als niedrig eingestuft.

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch den unverblindeten Patienten. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die Rücklaufquoten betragen beim EORTC QLQ-C30 Fragebogen in der Regel um die 70 %. Ab Woche 18 lagen die Rücklaufquoten erstmals deutlich unter 70 % in beiden Behandlungsarmen. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 befindet sich in Anhang 4-G.

Trotz Verwendung geeigneter Analysemethoden besteht Potenzial für eine informative Zensierung, sodass insgesamt das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch eingestuft wird.

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

**Hauptanalyse**

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	Pembrolizumab			Paclitaxel			Pembrolizumab vs. Paclitaxel	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis <sup>c</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis <sup>c</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität (15 Punkte)</b>								
Globaler Gesundheitsstatus	10	4 (40,0)	Nicht erreicht [0,7; -]	8	3 (37,5)	5,1 [0,3; -]	1,01 [0,22; 4,53]	0,994
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (15 Punkte)</b>								
Körperliche Funktion	10	2 (20,0)	Nicht erreicht [0,7; -]	8	3 (37,5)	5,8 [0,3; -]	0,38 [0,06; 2,51]	0,318
Rollenfunktion	10	5 (50,0)	3,1 [0,7; -]	8	2 (25,0)	Nicht erreicht [0,3; -]	2,11 [0,40; 11,19]	0,380
Emotionale Funktion	10	4 (40,0)	Nicht erreicht [0,7; -]	8	4 (50,0)	3,7 [0,3; -]	0,58 [0,14; 2,39]	0,447
Kognitive Funktion	10	5 (50,0)	2,1 [0,7; -]	8	3 (37,5)	6,3 [0,3; -]	1,51 [0,36; 6,40]	0,575
Soziale Funktion	10	5 (50,0)	6,9 [0,7; -]	8	4 (50,0)	6,3 [0,3; -]	0,54 [0,12; 2,48]	0,425
<p>a: Datenschnitt: 26. Oktober 2017</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie</p> <p>c: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines Abfalls von 15 Punkten oder mehr gegenüber Baseline</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>e: Cox-Regressions-Modell mit Efron's Methode des tie handling mit Behandlung als Kovariate.</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High; QoL: Quality of Life</p>								

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte bei EORTC QLQ-C30 weder im Globalen Gesundheitstatus noch in einer der Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Paclitaxel (Tabelle 4-53; Abbildung 42 bis Abbildung 47).

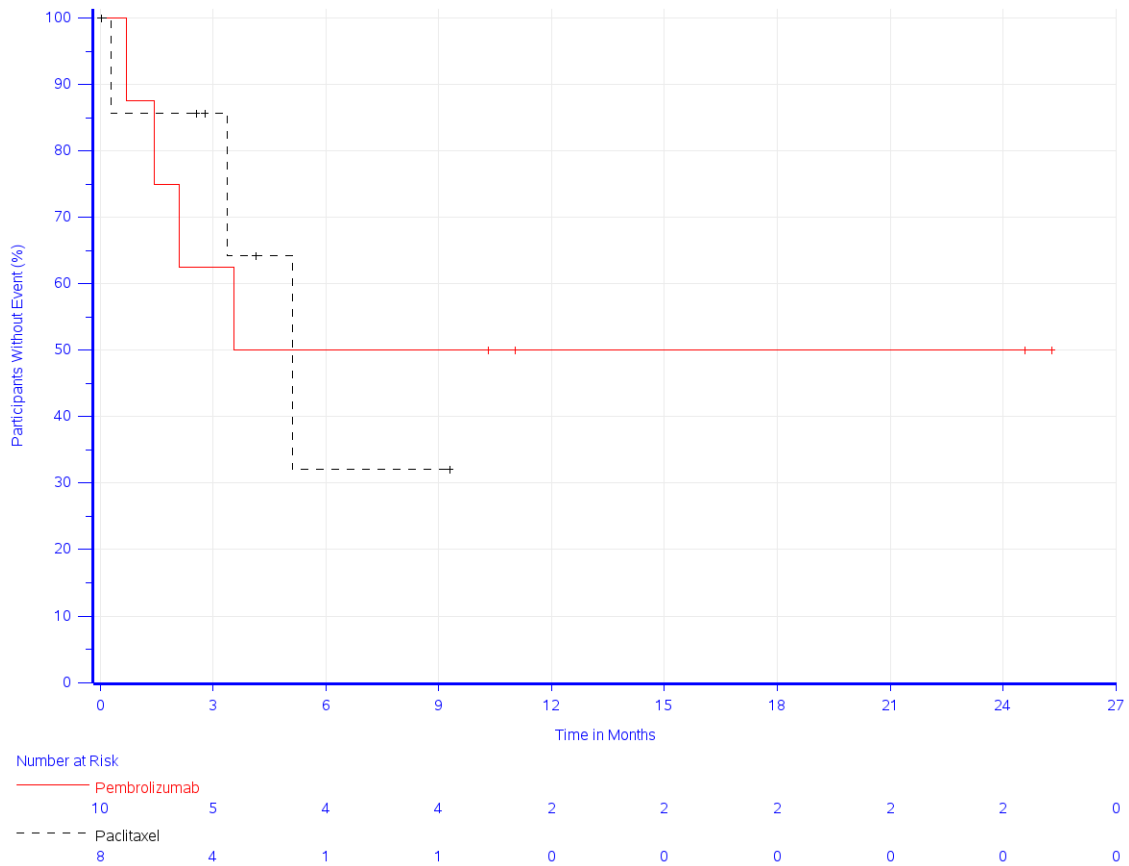


Abbildung 42: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

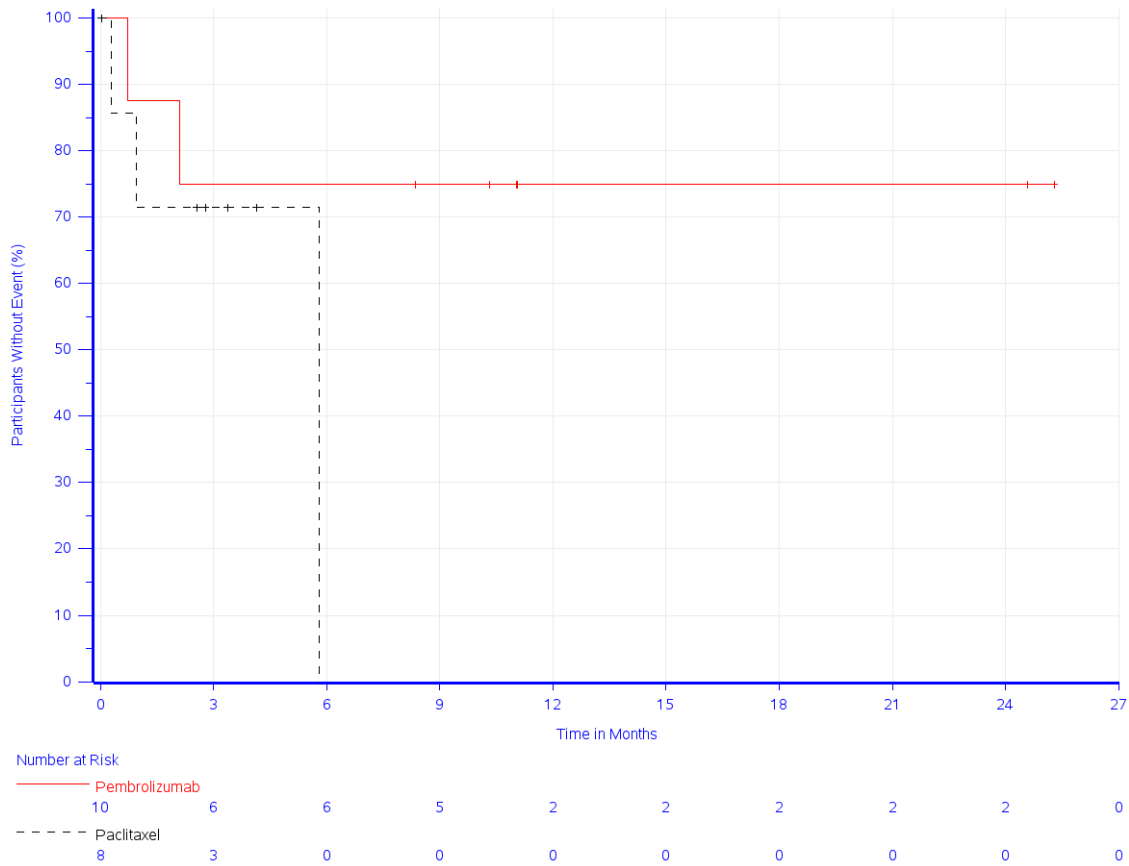


Abbildung 43: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

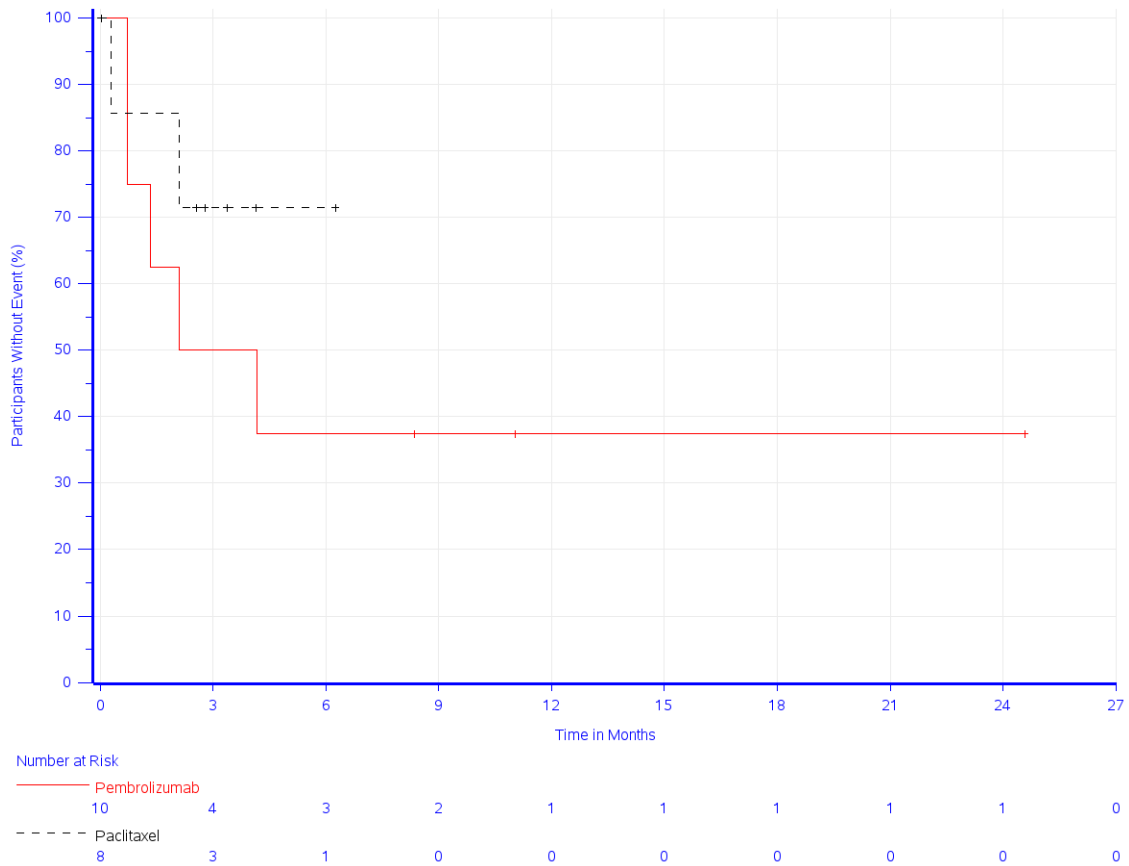


Abbildung 44: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 061  
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

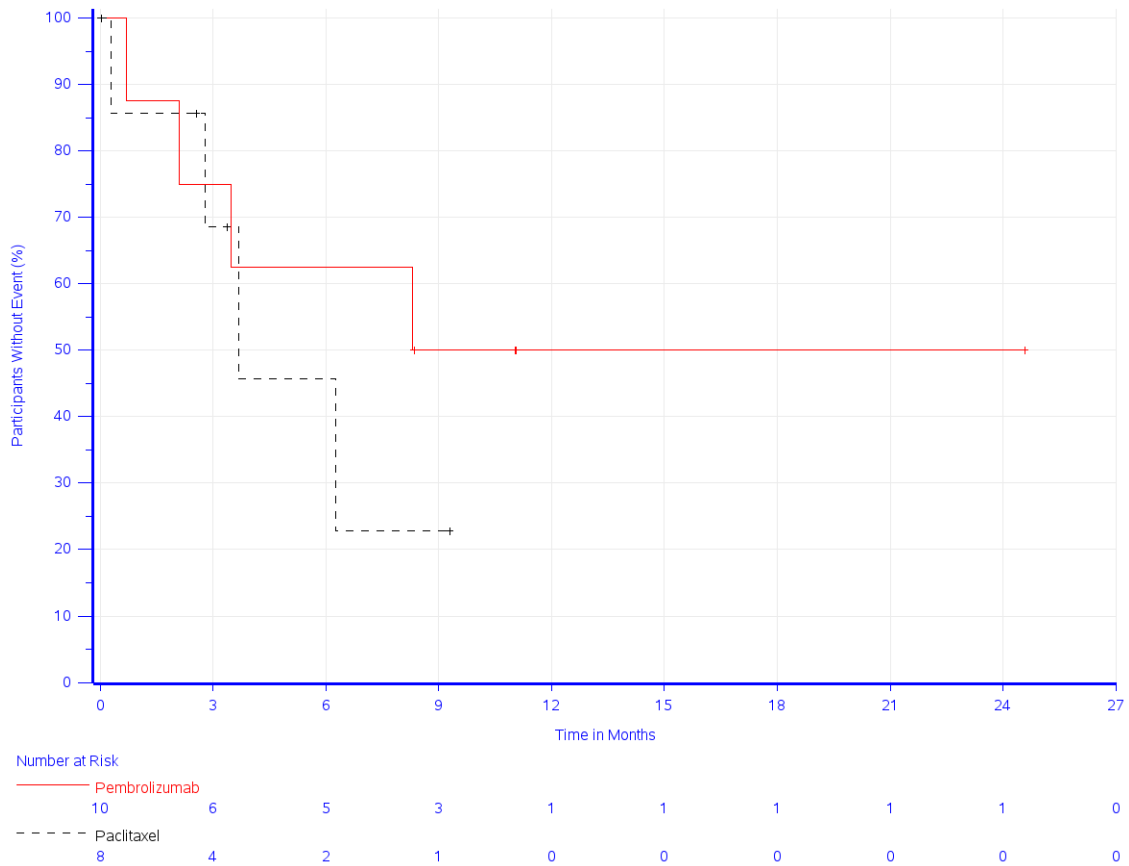


Abbildung 45: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30



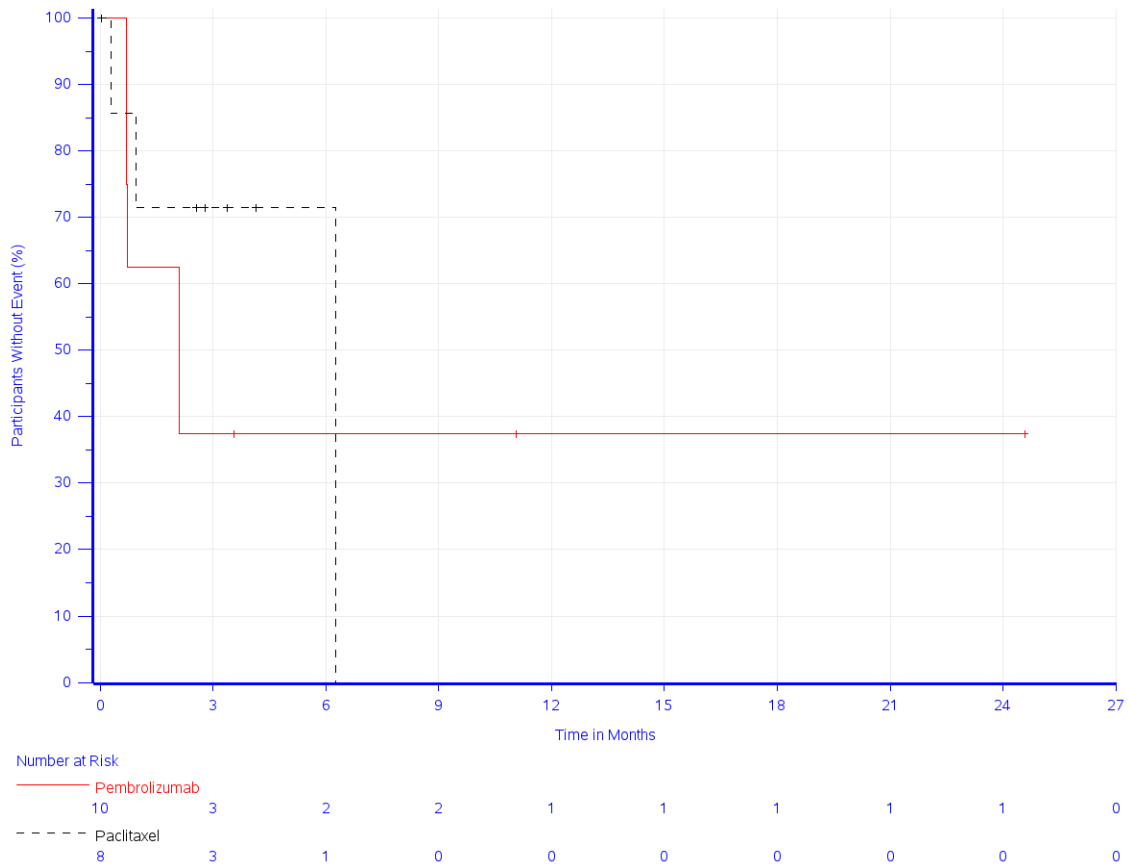


Abbildung 46: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 061  
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

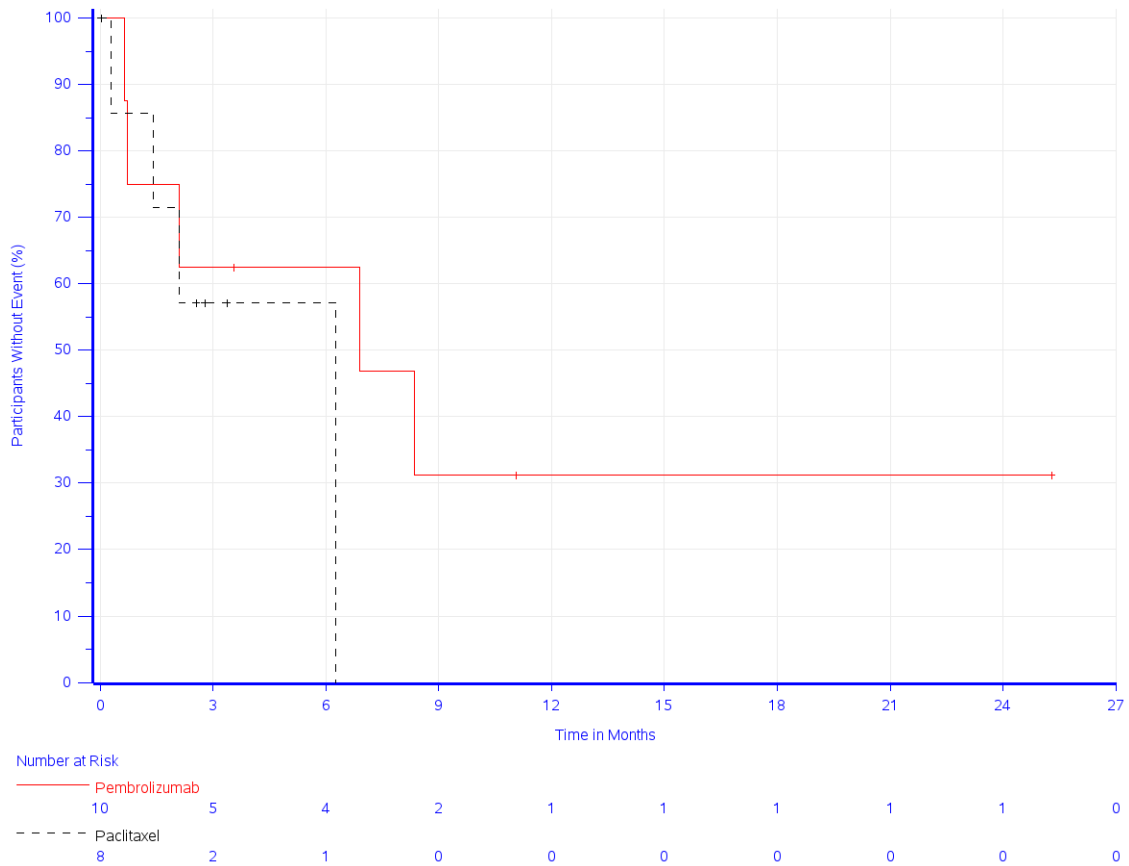


Abbildung 47: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 061  
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

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

Tabelle 4-54: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	10	8
Mittelwert (SD)	66,7 (25,2)	66,7 (20,4)
Median (Q1; Q3)	54,2 (50,0; 100,0)	58,3 (50,0; 83,3)
Min, Max	33,3; 100,0	50,0; 100,0
<b>Woche 3<sup>4</sup></b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	71,4 (23,5)	70,8 (32,1)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50,0; 100,0)	79,2 (62,5; 91,7)
Min, Max	41,7; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	7	5
Mittelwert (SD)	81,0 (11,5)	73,3 (18,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 83,3)	75,0 (66,7; 75,0)
Min, Max	66,7; 100,0	50,0; 100,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	8	7
Mittelwert (SD)	72,9 (28,1)	77,4 (17,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (58,3; 91,7)	75,0 (58,3; 100,0)
Min, Max	16,7; 100,0	58,3; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	76,2 (13,1)	79,2 (12,6)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 83,3)	79,2 (66,7; 87,5)
Min, Max	66,7; 100,0	66,7; 100,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	6	3
Mittelwert (SD)	59,7 (22,0)	69,4 (12,7)
Median (Q1; Q3)	66,7 (33,3; 75,0)	66,7 (58,3; 83,3)
Min, Max	33,3; 83,3	58,3; 83,3
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	71,7 (11,2)	75,0 (11,8)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 83,3)	75,0 (66,7; 83,3)
Min, Max	58,3; 83,3	66,7; 83,3

EORTC QLQ-C30 Gesundheitsstatus	Globaler	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
		Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Woche 30</b>			
N <sup>c</sup>		5	2
Mittelwert (SD)		83,3 (11,8)	54,2 (5,9)
Median (Q1; Q3)		83,3 (83,3; 83,3)	54,2 (50,0; 58,3)
Min, Max		66,7; 100,0	50,0; 58,3
<b>Woche 36</b>			
N <sup>c</sup>		5	0
Mittelwert (SD)		68,3 (9,1)	- (-)
Median (Q1; Q3)		66,7 (66,7; 66,7)	- (-; -)
Min, Max		58,3; 83,3	-; -
<b>Woche 42</b>			
N <sup>c</sup>		4	1
Mittelwert (SD)		75,0 (16,7)	83,3 (-)
Median (Q1; Q3)		83,3 (66,7; 83,3)	83,3 (83,3; 83,3)
Min, Max		50,0; 83,3	83,3; 83,3
<b>Woche 48</b>			
N <sup>c</sup>		5	0
Mittelwert (SD)		85,0 (12,4)	- (-)
Median (Q1; Q3)		83,3 (83,3; 91,7)	- (-; -)
Min, Max		66,7; 100,0	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2017			
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie			
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt			
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung			

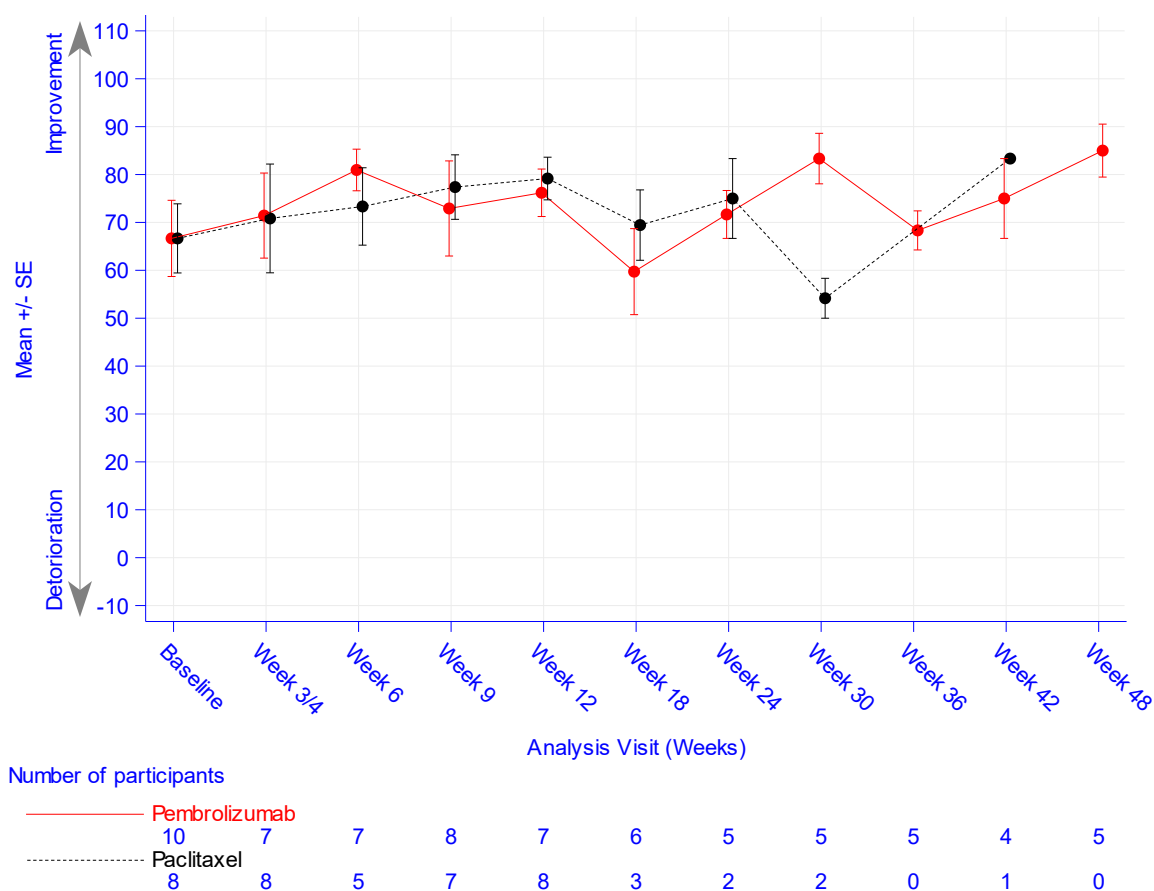


Abbildung 48: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

Aus Abbildung 48 ist ersichtlich, dass sich die Werte des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten und den Patienten, die Paclitaxel erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Zu Woche 30 lässt sich im Interventionsarm eine kurzzeitige Verschlechterung feststellen. Ab Woche 36 lässt sich jedoch in beiden Armen ein Anstieg beobachten. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

*EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion*

Tabelle 4-55: Auswertung über den Studienverlauf der Körperlichen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	10	8
Mittelwert (SD)	82,7 (16,7)	89,2 (11,2)
Median (Q1; Q3)	86,7 (66,7; 93,3)	93,3 (83,3; 96,7)
Min, Max	53,3; 100,0	66,7; 100,0
<b>Woche 3<sup>4</sup></b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	86,7 (7,7)	80,0 (26,7)
Median (Q1; Q3)	86,7 (80,0; 93,3)	90,0 (73,3; 96,7)
Min, Max	73,3; 93,3	20,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	7	5
Mittelwert (SD)	89,5 (9,3)	86,7 (10,5)
Median (Q1; Q3)	86,7 (86,7; 100,0)	86,7 (80,0; 93,3)
Min, Max	73,3; 100,0	73,3; 100,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	8	7
Mittelwert (SD)	86,7 (17,8)	88,6 (11,4)
Median (Q1; Q3)	90,0 (83,3; 100,0)	86,7 (80,0; 100,0)
Min, Max	46,7; 100,0	73,3; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	90,5 (6,5)	92,5 (9,0)
Median (Q1; Q3)	93,3 (86,7; 93,3)	96,7 (83,3; 100,0)
Min, Max	80,0; 100,0	80,0; 100,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	6	3
Mittelwert (SD)	86,7 (7,3)	86,7 (13,3)
Median (Q1; Q3)	86,7 (80,0; 86,7)	86,7 (73,3; 100,0)
Min, Max	80,0; 100,0	73,3; 100,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	88,0 (11,9)	86,7 (18,9)
Median (Q1; Q3)	86,7 (80,0; 100,0)	86,7 (73,3; 100,0)
Min, Max	73,3; 100,0	73,3; 100,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	93,3 (8,2)	76,7 (4,7)
Median (Q1; Q3)	93,3 (93,3; 100,0)	76,7 (73,3; 80,0)
Min, Max	80,0; 100,0	73,3; 80,0

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	86,7 (8,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	86,7 (80,0; 86,7)	- (-; -)
Min, Max	80,0; 100,0	-; -
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	4	1
Mittelwert (SD)	90,0 (8,6)	100,0 (-)
Median (Q1; Q3)	90,0 (83,3; 96,7)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	80,0; 100,0	100,0; 100,0
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	93,3 (8,2)	- (-)
Median (Q1; Q3)	93,3 (93,3; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	80,0; 100,0	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2017 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

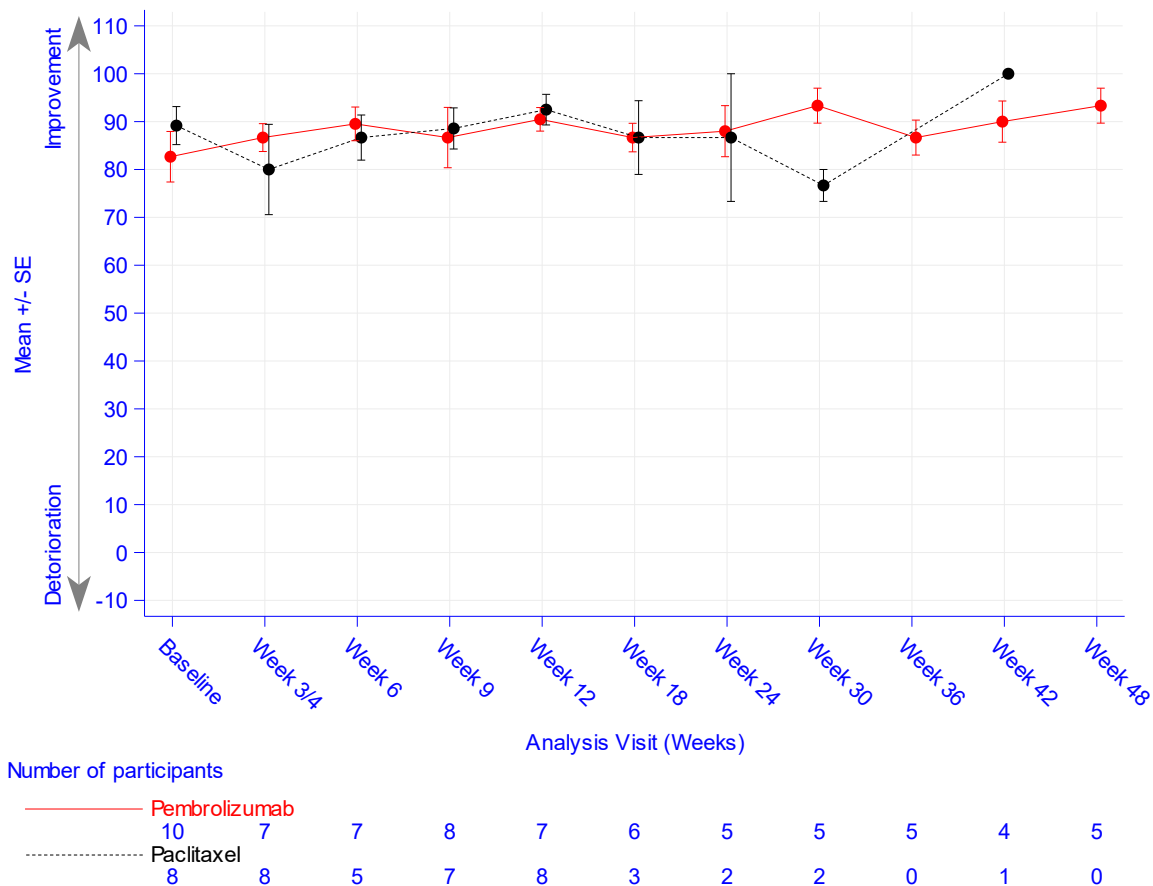


Abbildung 49: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Körperlichen Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

Aus Abbildung 49 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Körperlichen Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten und den Patienten, die Paclitaxel erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.



*EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion*

Tabelle 4-56: Auswertung über den Studienverlauf der Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	10	8
Mittelwert (SD)	88,3 (20,9)	79,2 (14,8)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	75,0 (66,7; 91,7)
Min, Max	33,3; 100,0	66,7; 100,0
<b>Woche 3<sup>4</sup></b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	88,1 (15,9)	83,3 (34,5)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	66,7; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	7	5
Mittelwert (SD)	88,1 (15,9)	93,3 (9,1)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	66,7; 100,0	83,3; 100,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	8	7
Mittelwert (SD)	89,6 (15,3)	85,7 (20,2)
Median (Q1; Q3)	100,0 (75,0; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	66,7; 100,0	50,0; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	85,7 (17,8)	91,7 (12,6)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	66,7; 100,0	66,7; 100,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	6	3
Mittelwert (SD)	83,3 (10,5)	88,9 (9,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (83,3; 83,3)	83,3 (83,3; 100,0)
Min, Max	66,7; 100,0	83,3; 100,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	86,7 (13,9)	100,0 (0,0)
Median (Q1; Q3)	83,3 (83,3; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	66,7; 100,0	100,0; 100,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	93,3 (14,9)	83,3 (23,6)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	66,7; 100,0	66,7; 100,0

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	83,3 (16,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	66,7; 100,0	-; -
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	4	1
Mittelwert (SD)	91,7 (9,6)	100,0 (-)
Median (Q1; Q3)	91,7 (83,3; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	83,3; 100,0	100,0; 100,0
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	93,3 (14,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	66,7; 100,0	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2017		
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

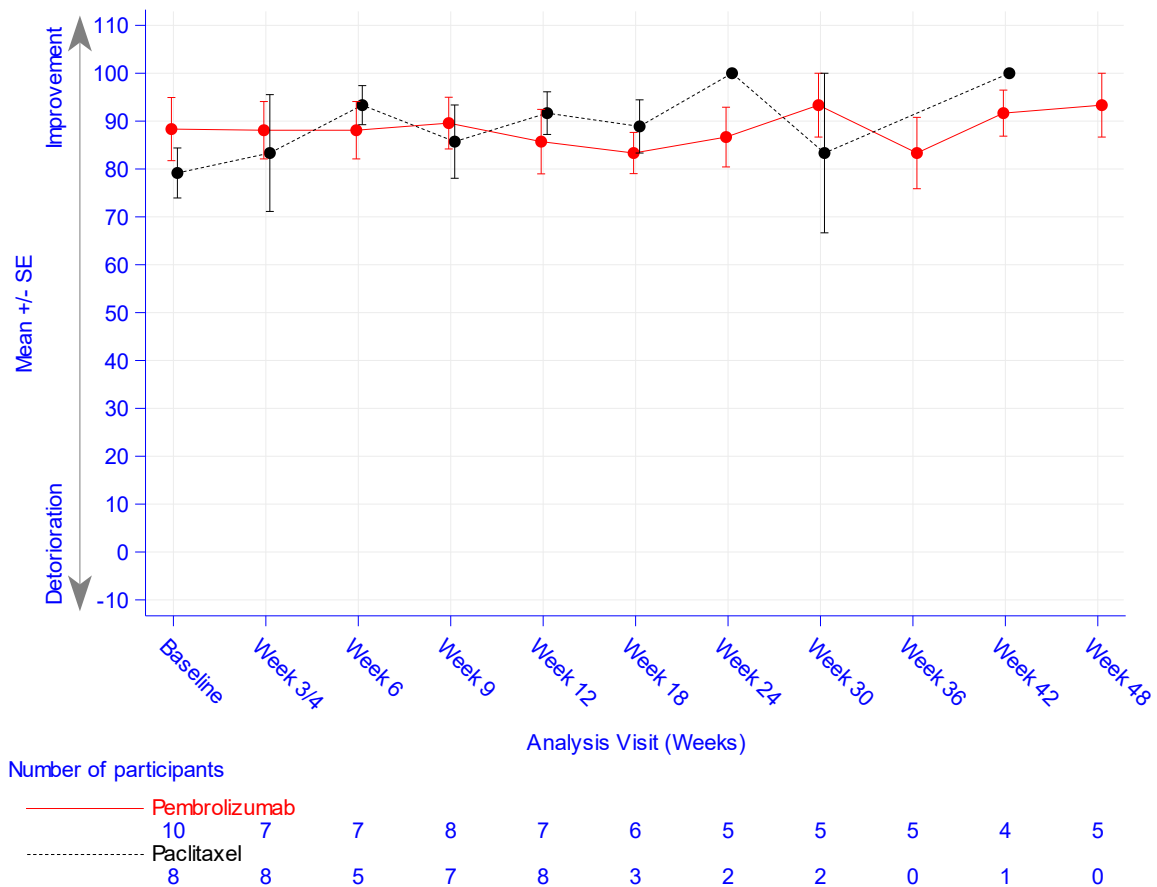


Abbildung 50: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

Aus Abbildung 50 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten und den Patienten, die Paclitaxel erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben im Interventionsarm zu Beginn des Studienverlaufes nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Ab Woche 18 lässt sich im Interventionsarm eine leichte Verbesserung mit einer kurzen Schwankung zu Woche 36 erkennen. Im Kontrollarm lässt sich zu Beginn ebenfalls eine leichte Verbesserung erkennen, im weiteren Studienverlauf unterliegt die Linie jedoch größeren Schwankungen. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

*EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion*

Tabelle 4-57: Auswertung über den Studienverlauf der Emotionalen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab  N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel  N <sup>b</sup> = 10
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	10	8
Mittelwert (SD)	74,2 (25,6)	82,3 (13,7)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 91,7)	83,3 (75,0; 91,7)
Min, Max	25,0; 100,0	58,3; 100,0
<b>Woche 3<sup>d</sup></b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	76,2 (22,3)	83,3 (30,9)
Median (Q1; Q3)	75,0 (66,7; 91,7)	91,7 (87,5; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	8,3; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	7	5
Mittelwert (SD)	86,9 (10,6)	96,7 (4,6)
Median (Q1; Q3)	91,7 (83,3; 91,7)	100,0 (91,7; 100,0)
Min, Max	66,7; 100,0	91,7; 100,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	8	7
Mittelwert (SD)	84,4 (21,1)	94,0 (6,3)
Median (Q1; Q3)	91,7 (87,5; 91,7)	91,7 (91,7; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	83,3; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	86,9 (6,6)	92,7 (8,3)
Median (Q1; Q3)	91,7 (83,3; 91,7)	95,8 (83,3; 100,0)
Min, Max	75,0; 91,7	83,3; 100,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	6	3
Mittelwert (SD)	79,2 (24,6)	86,1 (12,7)
Median (Q1; Q3)	83,3 (75,0; 100,0)	83,3 (75,0; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	75,0; 100,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	85,0 (14,9)	91,7 (11,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (75,0; 100,0)	91,7 (83,3; 100,0)
Min, Max	66,7; 100,0	83,3; 100,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	80,0 (13,9)	75,0 (11,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 83,3)	75,0 (66,7; 83,3)
Min, Max	66,7; 100,0	66,7; 83,3

EORTC Funktion	QLQ-C30	Emotionale	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
			Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Woche 36</b>				
N <sup>c</sup>			5	0
Mittelwert (SD)			76,7 (20,7)	- (-)
Median (Q1; Q3)			83,3 (75,0; 91,7)	- (-; -)
Min, Max			41,7; 91,7	-; -
<b>Woche 42</b>				
N <sup>c</sup>			4	1
Mittelwert (SD)			77,1 (29,9)	100,0 (-)
Median (Q1; Q3)			87,5 (58,3; 95,8)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max			33,3; 100,0	100,0; 100,0
<b>Woche 48</b>				
N <sup>c</sup>			5	0
Mittelwert (SD)			88,3 (9,5)	- (-)
Median (Q1; Q3)			91,7 (83,3; 91,7)	- (-; -)
Min, Max			75,0; 100,0	-; -
<p>a: Datenschnitt: 26. Oktober 2017</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie</p> <p>c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung</p>				

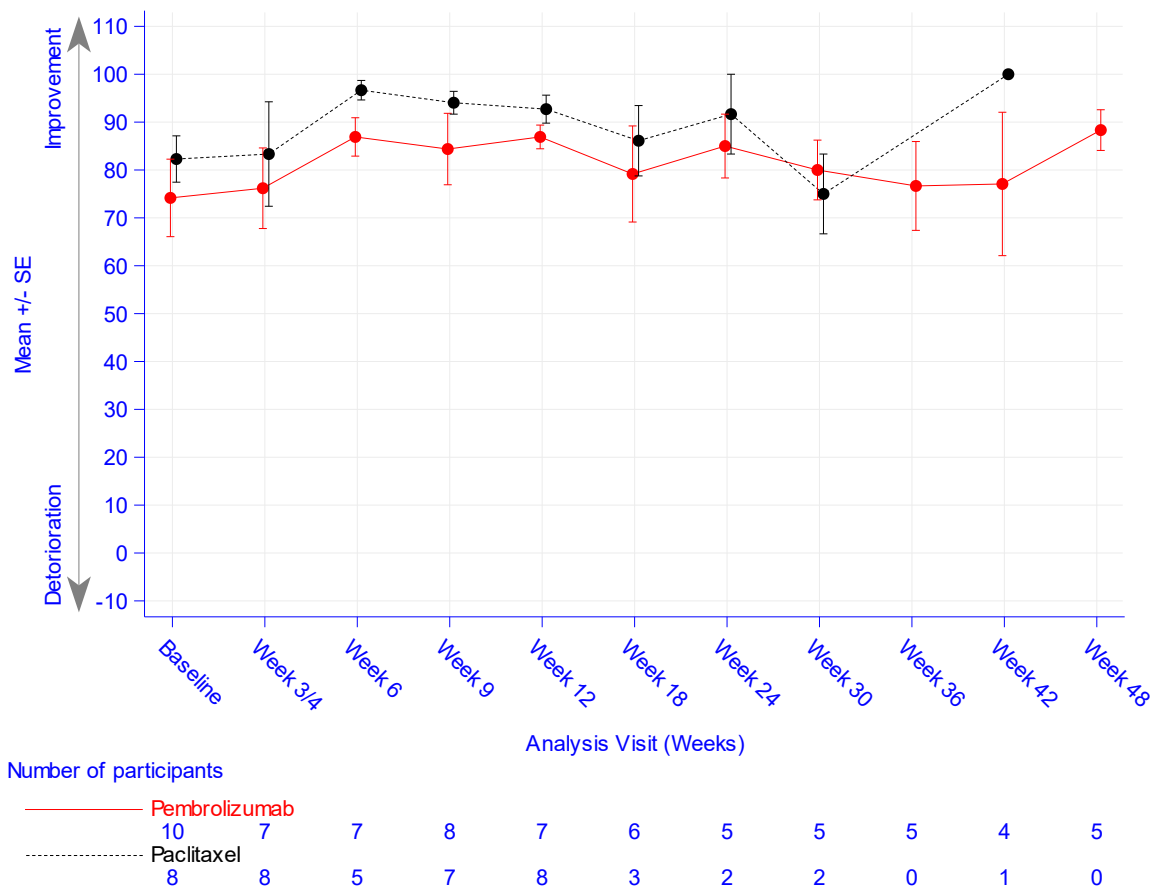


Abbildung 51: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Emotionalen Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

Aus Abbildung 51 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Emotionalen Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten und den Patienten, die Paclitaxel erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Erst ab Woche 24 lässt sich eine vorübergehende geringfügige Verschlechterung im Interventionsarm beobachten, die zu Woche 42 jedoch wieder zu einer zunehmenden Verbesserung sich verändert. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

*EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion*

Tabelle 4-58: Auswertung über den Studienverlauf der Kognitiven Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	10	8
Mittelwert (SD)	83,3 (23,6)	85,4 (16,5)
Median (Q1; Q3)	91,7 (83,3; 100,0)	83,3 (83,3; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	50,0; 100,0
<b>Woche 3<sup>4</sup></b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	83,3 (13,6)	81,3 (27,4)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (83,3; 100,0)
Min, Max	66,7; 100,0	16,7; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	7	5
Mittelwert (SD)	83,3 (13,6)	90,0 (9,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (83,3; 100,0)
Min, Max	66,7; 100,0	83,3; 100,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	8	7
Mittelwert (SD)	87,5 (11,8)	90,5 (13,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (83,3; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	66,7; 100,0	66,7; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	90,5 (13,1)	91,7 (12,6)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	66,7; 100,0	66,7; 100,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	6	3
Mittelwert (SD)	86,1 (12,5)	88,9 (9,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (83,3; 100,0)	83,3 (83,3; 100,0)
Min, Max	66,7; 100,0	83,3; 100,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	93,3 (9,1)	100,0 (0,0)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	83,3; 100,0	100,0; 100,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	90,0 (9,1)	66,7 (0,0)
Median (Q1; Q3)	83,3 (83,3; 100,0)	66,7 (66,7; 66,7)
Min, Max	83,3; 100,0	66,7; 66,7

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	86,7 (13,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (83,3; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	66,7; 100,0	-; -
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	4	1
Mittelwert (SD)	87,5 (8,3)	100,0 (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (83,3; 91,7)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	83,3; 100,0	100,0; 100,0
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	93,3 (14,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	66,7; 100,0	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2017		
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



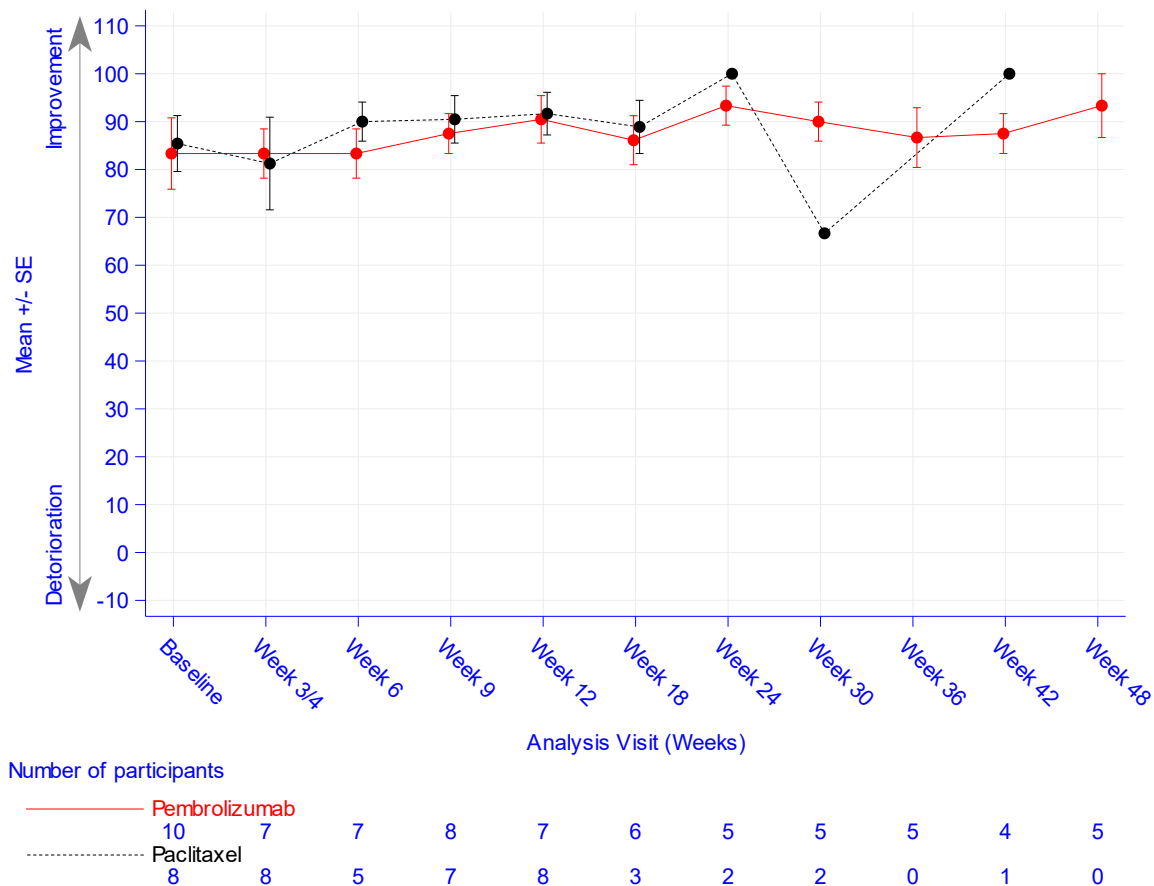


Abbildung 52: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

Aus Abbildung 52 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Kognitiven Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten und den Patienten, die Paclitaxel erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Einzig im Kontrollarm lässt sich zu Woche 30 eine kurzzeitige Verschlechterung der Werte feststellen. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

*EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion*

Tabelle 4-59: Auswertung über den Studienverlauf der Sozialen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	10	8
Mittelwert (SD)	88,3 (19,3)	91,7 (15,4)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	50,0; 100,0	66,7; 100,0
<b>Woche 3<sup>4</sup></b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	81,0 (20,2)	87,5 (35,4)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	50,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	7	5
Mittelwert (SD)	95,2 (8,1)	96,7 (7,5)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	83,3; 100,0	83,3; 100,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	8	7
Mittelwert (SD)	89,6 (15,3)	92,9 (13,1)
Median (Q1; Q3)	100,0 (75,0; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	66,7; 100,0	66,7; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	7	8
Mittelwert (SD)	88,1 (15,9)	95,8 (11,8)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	66,7; 100,0	66,7; 100,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	6	3
Mittelwert (SD)	83,3 (18,3)	88,9 (9,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (83,3; 100,0)
Min, Max	66,7; 100,0	83,3; 100,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	90,0 (14,9)	100,0 (0,0)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	66,7; 100,0	100,0; 100,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	5	2
Mittelwert (SD)	83,3 (23,6)	58,3 (11,8)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	58,3 (50,0; 66,7)
Min, Max	50,0; 100,0	50,0; 66,7

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 11	Paclitaxel N <sup>b</sup> = 10
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	76,7 (14,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 83,3)	- (-; -)
Min, Max	66,7; 100,0	-; -
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	4	1
Mittelwert (SD)	75,0 (16,7)	100,0 (-)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 83,3)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	66,7; 100,0	100,0; 100,0
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	5	0
Mittelwert (SD)	86,7 (13,9)	- (-)
Median (Q1; Q3)	83,3 (83,3; 100,0)	- (-; -)
Min, Max	66,7; 100,0	-; -
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2017		
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

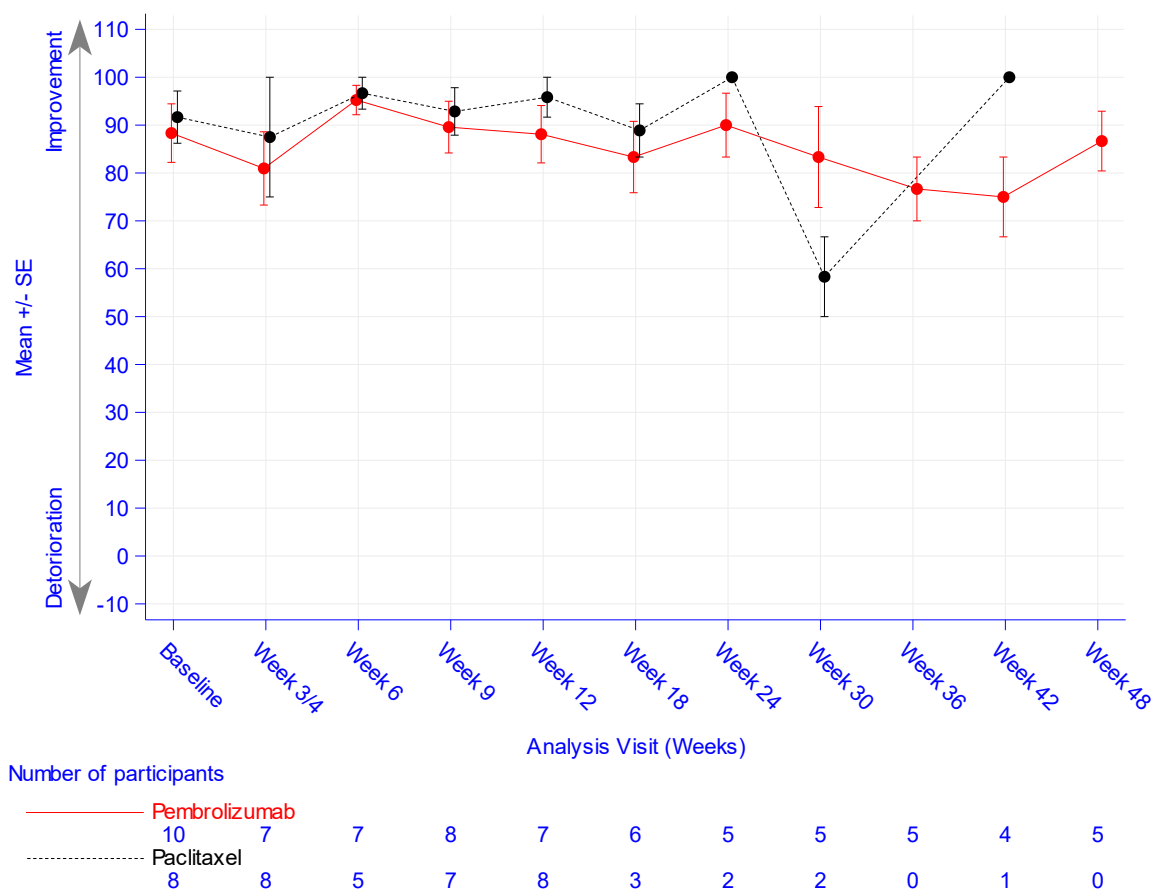


Abbildung 53: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ C30 aus der Studie KEYNOTE 061

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

Aus Abbildung 53 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Sozialen Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten und den Patienten, die Paclitaxel erhielten kaum unterscheiden. Die Werte unterliegen zunächst zu Beginn leichten Schwankungen verbleiben dann ab Woche 6 auf einem nahezu gleichbleibenden Niveau bis Woche 24. Hier lässt sich für den Interventionsarm eine geringfügigere Verschlechterung erkennen und für den Kontrollarm eine stärker ausgeprägte Verschlechterung der Werte. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum*

*einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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 4-60: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 061	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse gesamt</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</li> <li>• Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</li> </ul> <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 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 unerwünschtes Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es ist tödlich</li> <li>• Es ist lebensbedrohlich</li> <li>• Es führt zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts</li> <li>• Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung</li> <li>• Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich</li> <li>• Es ist aus einem anderen Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis</li> </ul> <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 4.03).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p data-bbox="427 277 970 309"><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 Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses.</p> <p data-bbox="427 443 1407 562">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="427 595 1407 775">Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (10. Juni 2021) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 24.0 [zweiter Datenschnitt] bzw. Version 20.1 [Interimsanalyse 1]) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.</p>
<p data-bbox="215 815 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 4-61: 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 <sup>a</sup>	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 061</b>						
<b>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</b>						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-to-Treat						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 061 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 061 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (12). Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist auszugehen. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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



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

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	Pembrolizumab			Paclitaxel			Pembrolizumab vs. Paclitaxel	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Unerwünschte Ereignisse	11	11 (100,0)	0,9 [0,1; 10,7]	10	9 (90,0)	2,2 [0,1; 6,0]	1,16 [0,46; 2,94]	0,752
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	11	5 (45,5)	Nicht erreicht [3,3; -]	10	2 (20,0)	Nicht erreicht [9,4; -]	2,59 [0,50; 13,41]	0,256
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	11	5 (45,5)	Nicht erreicht [2,1; -]	10	3 (30,0)	Nicht erreicht [1,0; -]	1,60 [0,38; 6,68]	0,523
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	11	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	1 (10,0)	Nicht erreicht [12,3; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,289

a: Datenschnitt: 10. Juni 2021  
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)  
e: 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; MSI-H: Mikrosatellite Instability-High; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

### ***Unerwünschte Ereignisse gesamt***

In der Studie KEYNOTE 061 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,16 [0,46; 2,94];  $p = 0,752$ ) zwischen den Behandlungsgruppen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 0,9 Wochen und bei Patienten, die Paclitaxel erhalten haben, bei 2,2 Wochen (Tabelle 4-62; Abbildung 54).

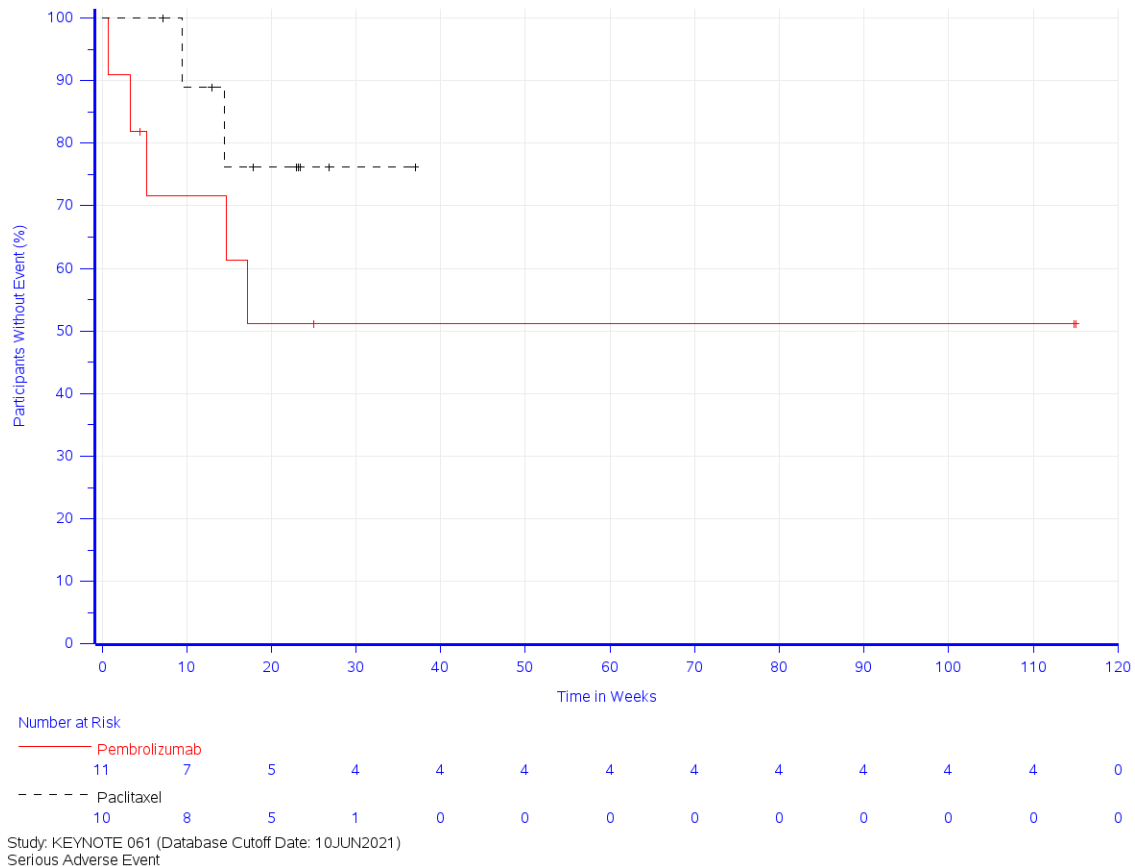


Abbildung 54: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 061



**Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)**

In der Studie KEYNOTE 061 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,60 [0,38; 6,68];  $p = 0,523$ ) zwischen den Behandlungsgruppen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde sowohl bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, als auch bei Patienten, die Paclitaxel erhalten haben, noch nicht erreicht (Tabelle 4-62; Abbildung 56).

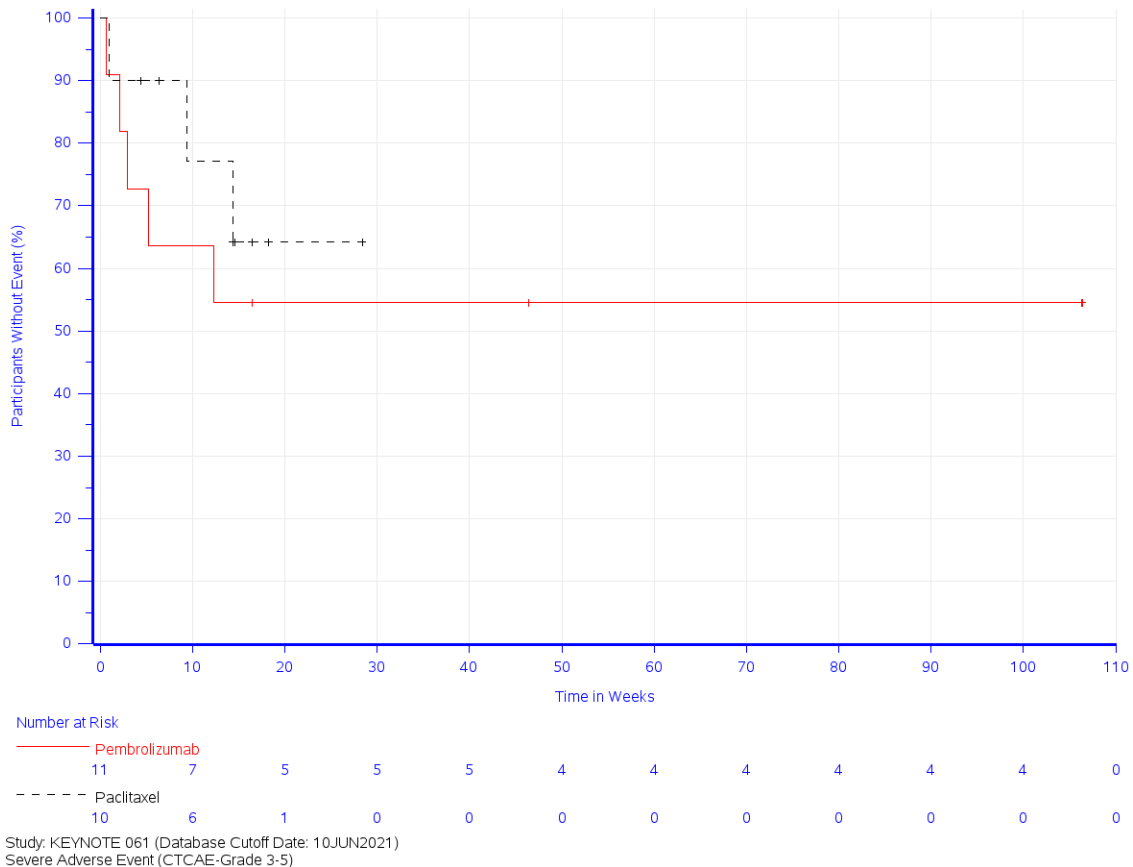


Abbildung 56: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 061

### ***Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse***

In der Studie KEYNOTE 061 zeigt sich, dass im Interventionsarm kein Patient und im Kontrollarm ein Patient die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen hat (Tabelle 4-62; Abbildung 57).

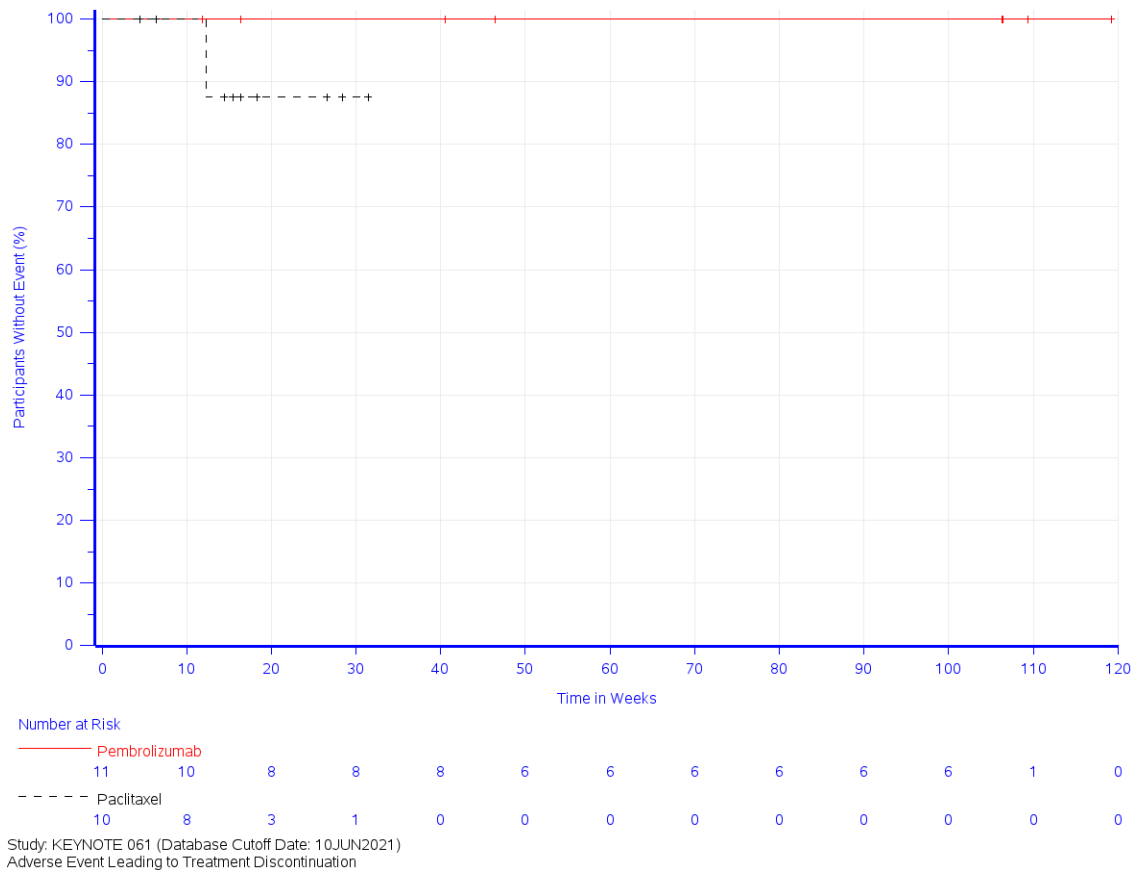


Abbildung 57: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 061

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

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

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

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 061	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)</li> <li>• Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)</li> </ul> <p>Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) entspricht der in Tabelle 4-60 beschriebenen Vorgehensweise.</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>Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (10. Juni 2021) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 24.0 [zweiter Datenschnitt] bzw. Version 20.1 [Interimsanalyse 1]) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.</p>
<p>APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; 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 4-64: 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 <sup>a</sup>	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 061</b>						
<b>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)</b>						
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	Nicht zutreffend
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	Nicht zutreffend
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	Nicht zutreffend
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	Nicht zutreffend
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-to-Treat; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 061 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 061 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (12). 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.

Aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahlen werden keine TTE-Analysen durchgeführt, sondern deskriptiv die relativen Häufigkeiten berichtet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wird aufgrund dessen nicht bewertet.

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.

### Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab (N <sup>c</sup> = 11)	Paclitaxel (N <sup>c</sup> = 10)
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)<sup>b</sup></b>		
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	11 (100,0)	9 (90,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (45,5)	4 (40,0)
Anaemie	4 (36,4)	3 (30,0)
Eisenmangelanaemie	1 (9,1)	0 (0,0)
Leukopenie	1 (9,1)	0 (0,0)
Neutropenie	0 (0,0)	1 (10,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (18,2)	0 (0,0)
Tinnitus	1 (9,1)	0 (0,0)
Vertigo	1 (9,1)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	3 (27,3)	0 (0,0)
Hypophysitis	1 (9,1)	0 (0,0)
Hypothyreose	3 (27,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (90,9)	6 (60,0)
Abdominale Adhaesionen	0 (0,0)	1 (10,0)
Abdominale Beschwerden	1 (9,1)	0 (0,0)
Abdominalschmerz	0 (0,0)	1 (10,0)
Verstopfung	1 (9,1)	0 (0,0)
Karies	1 (9,1)	0 (0,0)
Diarrhoe	4 (36,4)	3 (30,0)
Epigastrische Beschwerden	2 (18,2)	0 (0,0)
Nahrungsmittelvergiftung	1 (9,1)	0 (0,0)
Darmobstruktion	0 (0,0)	1 (10,0)
Mechanischer Ileus	0 (0,0)	1 (10,0)
Melaena	1 (9,1)	0 (0,0)
Uebelkeit	1 (9,1)	1 (10,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	1 (9,1)	1 (10,0)
Erbrechen	1 (9,1)	1 (10,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (63,6)	3 (30,0)
Asthenie	2 (18,2)	0 (0,0)
Schuettelfrost	2 (18,2)	2 (20,0)
Erschöpfung	5 (45,5)	2 (20,0)
Schmerzen	1 (9,1)	0 (0,0)
Fieber	1 (9,1)	3 (30,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (9,1)	0 (0,0)
Gelbsucht cholestatisch	1 (9,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (9,1)	0 (0,0)
Ueberempfindlichkeit	1 (9,1)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (36,4)	3 (30,0)
Bakterielle Sepsis	1 (9,1)	0 (0,0)
Zystitis	1 (9,1)	0 (0,0)
Durch Pilze verursachte Hautinfektion	1 (9,1)	0 (0,0)
Gastroenteritis	2 (18,2)	0 (0,0)
Infektion	0 (0,0)	1 (10,0)
Pneumonie	0 (0,0)	1 (10,0)
Infektion der oberen Atemwege	1 (9,1)	0 (0,0)
Harnwegsinfektion	1 (9,1)	1 (10,0)



Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab (N <sup>c</sup> = 11)	Paclitaxel (N <sup>c</sup> = 10)
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)<sup>b</sup></b>		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (18,2)	0 (0,0)
Humerusfraktur	1 (9,1)	0 (0,0)
Hautabschuerfung	1 (9,1)	0 (0,0)
Untersuchungen	2 (18,2)	2 (20,0)
Alaninaminotransferase erhoecht	1 (9,1)	1 (10,0)
Aspartataminotransferase erhoecht	0 (0,0)	1 (10,0)
C-reaktives Protein erhoecht	0 (0,0)	1 (10,0)
Haemoglobin erniedrigt	1 (9,1)	0 (0,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (9,1)	0 (0,0)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (9,1)	0 (0,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	2 (18,2)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (45,5)	1 (10,0)
Appetit vermindert	2 (18,2)	0 (0,0)
Eingeschraenkte Glukosetoleranz	1 (9,1)	0 (0,0)
Hyperglykaemie	1 (9,1)	0 (0,0)
Hyalbuminaemie	1 (9,1)	0 (0,0)
Hypokaliaemie	1 (9,1)	1 (10,0)
Diabetes mellitus Typ 2	1 (9,1)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	5 (45,5)	1 (10,0)
Arthralgie	2 (18,2)	0 (0,0)
Rueckenschmerzen	3 (27,3)	0 (0,0)
Frakturschmerz	1 (9,1)	0 (0,0)
Muskelschwäche	1 (9,1)	0 (0,0)
Nackenschmerzen	1 (9,1)	1 (10,0)
Schmerz in einer Extremitaet	1 (9,1)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	2 (18,2)	0 (0,0)
Tumor-bedingtes Fieber	1 (9,1)	0 (0,0)
Tumorschmerzen	1 (9,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (36,4)	1 (10,0)
Karpaltunnelsyndrom	1 (9,1)	0 (0,0)
Getruebter Bewusstseinszustand	1 (9,1)	0 (0,0)
Schwindelgefuehl	2 (18,2)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	1 (9,1)	1 (10,0)
Hypoaesthesie	1 (9,1)	0 (0,0)
Neuralgie	1 (9,1)	0 (0,0)
Periphere Neuropathie	3 (27,3)	0 (0,0)
Periphere sensorische Neuropathie	1 (9,1)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (9,1)	0 (0,0)
Angst	1 (9,1)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (18,2)	2 (20,0)
Haematurie	0 (0,0)	1 (10,0)
Hydronephrose	0 (0,0)	1 (10,0)
Hamdrang	1 (9,1)	0 (0,0)
Proteinurie	0 (0,0)	1 (10,0)
Nierenversagen	1 (9,1)	0 (0,0)
Schmerzen im Hamwegsbereich	1 (9,1)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (9,1)	2 (20,0)
Husten	0 (0,0)	2 (20,0)
Dysphonie	0 (0,0)	1 (10,0)
Schmerzen im Oropharynx	0 (0,0)	1 (10,0)
Aspirationspneumonie	0 (0,0)	2 (20,0)
Husten mit Auswurf	1 (9,1)	1 (10,0)
Rhinorrhoe	0 (0,0)	1 (10,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5 (45,5)	1 (10,0)
Trockene Haut	0 (0,0)	1 (10,0)
Juckreiz	2 (18,2)	0 (0,0)
Ausschlag	3 (27,3)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab (N <sup>c</sup> = 11)	Paclitaxel (N <sup>c</sup> = 10)
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)<sup>b</sup></b>		
Ausschlag papuloes	1 (9,1)	0 (0,0)
Hautläsion	1 (9,1)	0 (0,0)
Hautreaktion	1 (9,1)	0 (0,0)
Gefäßkrankungen	1 (9,1)	1 (10,0)
Tiefe Venenthrombose	0 (0,0)	1 (10,0)
Flush	1 (9,1)	0 (0,0)
Hypotonie	0 (0,0)	1 (10,0)

a: Datenschnitt: 10. Juni 2021  
b: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einer oder mehreren Behandlungsgruppen > 0 % ist  
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie  
MSI-H: Microsatellite Instability-High; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Die zu bewertende Patientenpopulation der Studie KEYNOTE 061 umfasst 21 Patienten. Die häufigsten berichteten spezifischen unerwünschten Ereignisse gesamt nach SOC und PT sind im Interventionsarm Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (10 Patienten [90,9 %]) sowie Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (7 Patienten [63,6 %]). Auf Komparatorseite sind die häufigsten berichteten spezifischen unerwünschten Ereignisse gesamt nach SOC und PT Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (6 Patienten [60 %]).

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab (N <sup>c</sup> = 11)	Paclitaxel (N <sup>c</sup> = 10)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>		
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	5 (45,5)	2 (20,0)
Endokrine Erkrankungen	1 (9,1)	0 (0,0)
Hypophysitis	1 (9,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (9,1)	2 (20,0)
Abdominale Adhäsionen	0 (0,0)	1 (10,0)
Darmobstruktion	0 (0,0)	1 (10,0)
Mechanischer Ileus	0 (0,0)	1 (10,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	1 (9,1)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (9,1)	0 (0,0)
Gelbsucht cholestatisch	1 (9,1)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (18,2)	1 (10,0)
Bakterielle Sepsis	1 (9,1)	0 (0,0)
Gastroenteritis	1 (9,1)	0 (0,0)
Infektion	0 (0,0)	1 (10,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (9,1)	0 (0,0)
Humerusfraktur	1 (9,1)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0,0)	1 (10,0)
Haematurie	0 (0,0)	1 (10,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0,0)	1 (10,0)
Aspirationspneumonie	0 (0,0)	1 (10,0)
Gefäßkrankungen	0 (0,0)	1 (10,0)
Tiefe Venenthrombose	0 (0,0)	1 (10,0)

Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab (N <sup>c</sup> = 11)	Paclitaxel (N <sup>c</sup> = 10)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>		
a: Datenschnitt: 10. Juni 2021		
b: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einer oder mehreren Behandlungsgruppen > 0 % ist		
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie		
MSI-H: Microsatellite Instability-High; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse		

Die zu bewertende Patientenpopulation der Studie KEYNOTE 061 umfasst 21 Patienten. Die häufigsten berichteten spezifischen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT sind im Interventionsarm Infektionen und parasitäre Erkrankungen (2 Patienten [18,2 %]). Auf Komparatorseite sind die häufigsten berichteten spezifischen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (2 Patienten [20 %]).

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

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab (N <sup>c</sup> = 11)	Paclitaxel (N <sup>c</sup> = 10)
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)<sup>b</sup></b>		
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	5 (45,5)	3 (30,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (27,3)	2 (20,0)
Anaemie	3 (27,3)	2 (20,0)
Endokrine Erkrankungen	1 (9,1)	0 (0,0)
Hypophysitis	1 (9,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (9,1)	2 (20,0)
Abdominale Adhaesionen	0 (0,0)	1 (10,0)
Darmobstruktion	0 (0,0)	1 (10,0)
Mechanischer Ileus	0 (0,0)	1 (10,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	1 (9,1)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (18,2)	0 (0,0)
Asthenie	1 (9,1)	0 (0,0)
Erschöpfung	1 (9,1)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (9,1)	0 (0,0)
Gelbsucht cholestatisch	1 (9,1)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (18,2)	1 (10,0)
Bakterielle Sepsis	1 (9,1)	0 (0,0)
Gastroenteritis	1 (9,1)	0 (0,0)
Infektion	0 (0,0)	1 (10,0)
Untersuchungen	1 (9,1)	1 (10,0)
C-reaktives Protein erhöht	0 (0,0)	1 (10,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (9,1)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (18,2)	0 (0,0)
Appetit vermindert	1 (9,1)	0 (0,0)
Hyperglykaemie	1 (9,1)	0 (0,0)
Hypokaliaemie	1 (9,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (9,1)	0 (0,0)
Getriebter Bewusstseinszustand	1 (9,1)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0,0)	1 (10,0)
Haematurie	0 (0,0)	1 (10,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0,0)	1 (10,0)
Aspirationspneumonie	0 (0,0)	1 (10,0)

Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab (N <sup>c</sup> = 11)	Paclitaxel (N <sup>c</sup> = 10)
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)<sup>b</sup></b>		
a: Datenschnitt: 10. Juni 2021		
b: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einer oder mehreren Behandlungsgruppen > 0 % ist		
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MSI-H: Microsatellite Instability-High; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse		

Die zu bewertende Patientenpopulation der Studie KEYNOTE 061 umfasst 21 Patienten. Im Interventionsarm wurde insgesamt ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC und PT berichtet (Erkrankungen des Nervensystems (1 Patient [9,1 %])), auf Komparatorseite insgesamt 2: Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (jeweils 1 Patient [10,0 %])

### Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab (N <sup>c</sup> = 11)	Paclitaxel (N <sup>c</sup> = 10)
<b>Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>		
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	0 (0,0)	1 (10,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0,0)	1 (10,0)
Pneumonie	0 (0,0)	1 (10,0)
a: Datenschnitt: 10. Juni 2021		
b: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einer oder mehreren Behandlungsgruppen > 0 % ist		
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie		
MSI-H: Microsatellite Instability-High; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse		

Die zu bewertende Patientenpopulation der Studie KEYNOTE 061 umfasst 21 Patienten. Im Interventionsarm traten keine Therapieabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT auf.

*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 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 4-69: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 061	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwerwiegende AEOSI</li> <li>• Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</li> </ul> <p><u>Schwerwiegende AEOSI</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden AEOSI.</p> <p><u>Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren AEOSI nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.03).</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 20 der Liste verwendet.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (10. Juni 2021) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 24.0) 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; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorgan-klasse</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 4-70: 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 <sup>a</sup>	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 061</b>						
<b>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)</b>						
Schwerwiegende AEOSI	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. AEOSI: Adverse Events of Special Interest; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-to-Treat						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 061 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 061 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (12). 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 Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) ist somit als niedrig anzusehen.

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 061 <sup>a</sup>	Pembrolizumab			Paclitaxel			Pembrolizumab vs. Paclitaxel	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Schwerwiegende AEOSI	11	1 (9,1)	Nicht erreicht [14,7; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,371
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	11	1 (9,1)	Nicht erreicht [14,7; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,414

a: Datenschnitt: 10. Juni 2021

b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Magenkarzinom und einer vorherigen Therapie

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

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)

e: 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; MSI-H: Microsatellite Instability-High; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

**Schwerwiegende AEOSI**

In der Studie KEYNOTE 061 zeigt sich, dass im Interventionsarm ein Patient und im Kontrollarm kein Patient ein schwerwiegendes immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis aufzeigt (Tabelle 4-71; Abbildung 58).

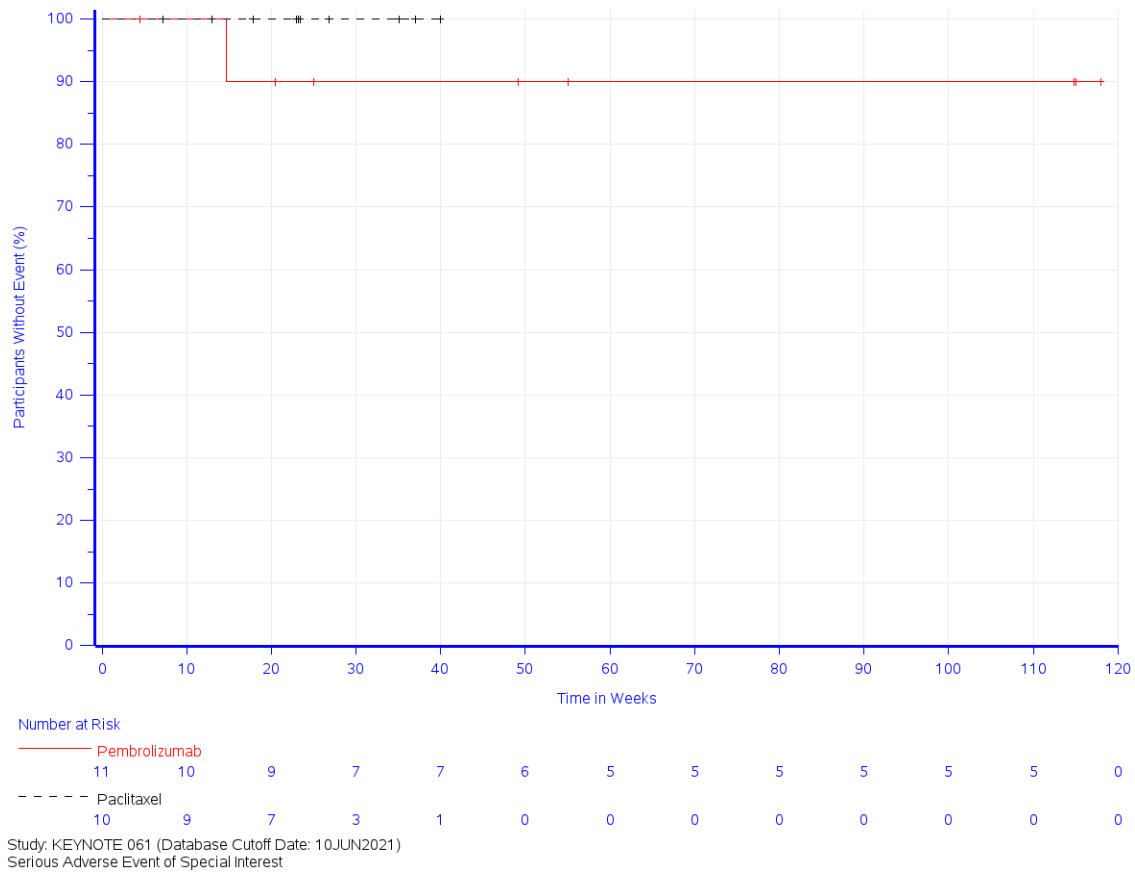


Abbildung 58: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) der Studie KEYNOTE 061



**Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)**

In der Studie KEYNOTE 061 zeigt sich, dass im Interventionsarm ein Patient und im Kontrollarm kein Patient ein schweres immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) aufzeigt (Tabelle 4-71; Abbildung 59).

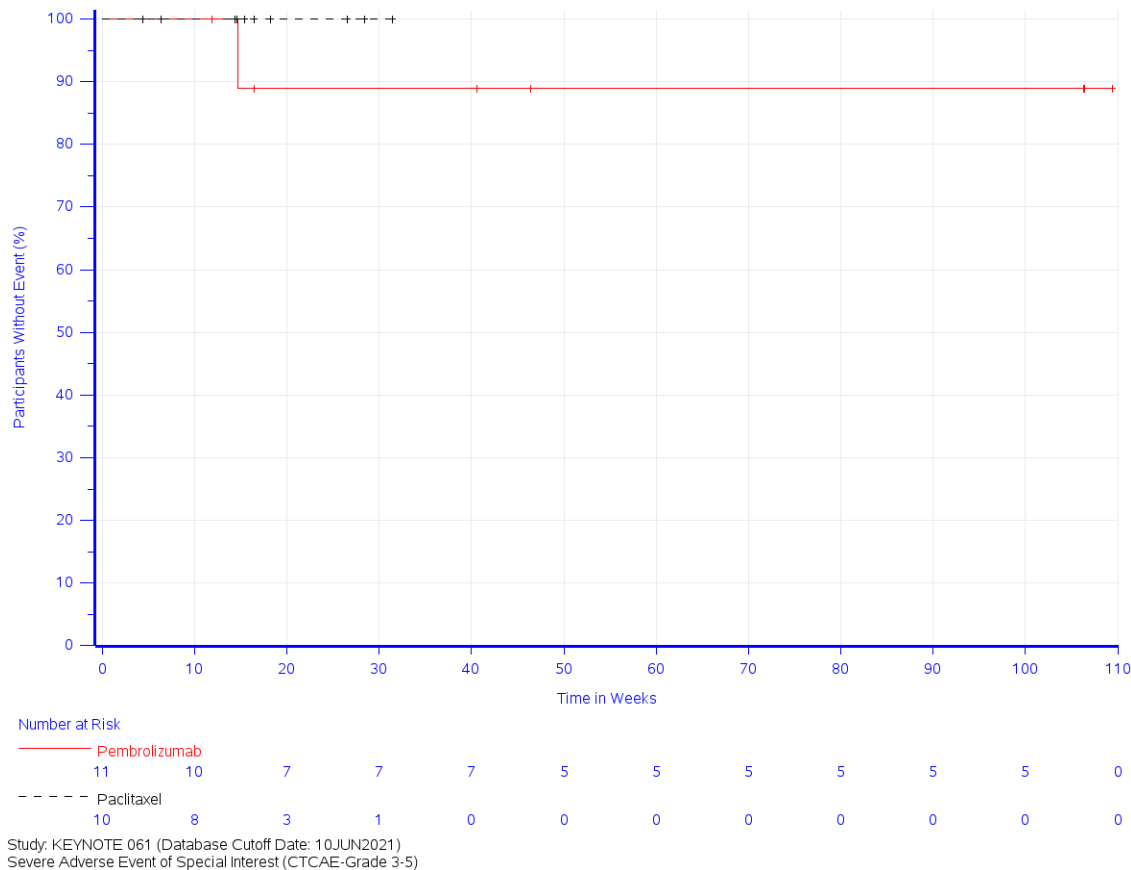


Abbildung 59: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 061

**Gesamtfazit zu Unerwünschten Ereignissen Gesamtraten, gegliedert nach SOC und PT sowie AEOSI**

Aufgrund der kleinen Fallzahl der betrachteten Patientenpopulation ist eine klinisch aussagekräftige Schlussfolgerung nur stark eingeschränkt möglich. Insgesamt wurden keine neuen Sicherheitssignale für die Therapie mit Pembrolizumab identifiziert.

*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.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **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.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

---

<sup>16</sup> unbesetzt

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.

*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 4-72 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend						

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-73 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.*

Tabelle 4-73: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend						

*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.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.2.1 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.*

Nicht zutreffend.

#### 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 061**

###### ***Publikationen***

Shitara K, Ozguroglu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandala M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392(10142):123-33. (31)

Van Cutsem E, Amonkar M, Fuchs CS, Alsina M, Ozguroglu M, Bang YJ, et al. Health-related quality of life in advanced gastric/gastroesophageal junction cancer with second-line pembrolizumab in KEYNOTE-061. *Gastric Cancer*. 2021;24(6):1330-40. (29)

Shitara K, Ozguroglu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandala M, Ryu MH, et al. Molecular determinants of clinical outcomes with pembrolizumab versus paclitaxel in a randomized,

open-label, phase III trial in patients with gastroesophageal adenocarcinoma. *Ann Oncol.* 2021;32(9):1127-36. (30)

Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Tabernero J, Muro K, Van Cutsem E, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2021;7(6):895-902. (33)

Fuchs CS, Ozguroglu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandala M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: 2-year update of the randomized phase 3 KEYNOTE-061 trial. *Gastric Cancer.* 2022;25(1):197-206. (32)

### ***Studienbericht***

Merck & Co. IK, New Jersey, USA,. Studienbericht KEYNOTE 061 (P061V01MK3475): A Phase III, Randomized, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma who Progressed after First-Line Therapy with Platinum and Fluoropyrimidine. 2018. (37)

### ***Studienregistereinträge***

#### *ClinicalTrials.gov*

NCT02370498 - Titel: A Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel for Participants With Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma That Progressed After Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine (MK-3475-061/KEYNOTE-061). 2022. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370498> (34)

#### *EU Clinical Trials Register*

2014-005241-45 - Titel: A Phase III, Randomized, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma who Progressed after First-Line Therapy with Platinum and Fluoropyrimidine. 0000. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-005241-45](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005241-45) (35)

#### *ICTRP Search Portal*

EUCTR2014-005241-45-FI - Titel: A Phase III Study of Pembrolizumab in Subjects with Gastric Cancer. 2021. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005241-45-FI> (36)

## **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 4-74: 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 4-75: 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 4-76: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 4-78: 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.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-79: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

**4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Tabelle 4-81: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-82: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

#### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (Weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (Weitere Untersuchungen), 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 Weitere Untersuchungen, 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 Weitere Untersuchungen, 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 4-83: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen

<b>Studie</b>	<b>Zulassungsstudie (ja/nein)</b>	<b>Sponsor (ja/nein)</b>	<b>Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)</b>	<b>Studiendauer ggf. Datenschnitt</b>	<b>Therapiearme</b>
KEYNOTE 158	ja	ja	laufend	<u>Studiendauer:</u> Start: 01. Februar 2016 Ende: Studie läuft noch <u>Datenschnitte<sup>a</sup>:</u> 5. Oktober 2020 (Interimsanalyse XI) 15. Oktober 2021 (Interimsanalyse XIII)	Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen
KEYNOTE 059 <sup>b</sup>	nein	ja	abgeschlossen	<u>Studiendauer:</u> Start: 03. Februar 2015 Ende: 23. Juli 2021 <u>Datenschnitte:<sup>b</sup></u> 08. August 2018 (Interimsanalyse III)	Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen
<p>a: Für die Ableitung des Zusatznutzens wird aufgrund der längsten Beobachtungsdauer der Datenschnitt vom 15. Oktober 2021 herangezogen. Es handelt sich dabei um den Datenschnitt, dessen Ergebnisse im Verlauf des Zulassungsprozesses bei der EMA eingereicht wurden. Für die patientenberichteten Endpunkte stehen ausschließlich die Ergebnisse des Datenschnitts vom 05. Oktober 2020 zur Verfügung. Eine Übersicht zu weiteren geplanten Datenschnitten findet sich in Tabelle 4-96.</p> <p>b: Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs werden die Ergebnisse der KEYNOTE 059 nicht für den Nachweis des Zusatznutzens bzw. im Rahmen eines naiven indirekten Vergleichs herangezogen. Sie werden allerdings ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. Es wird der Datenschnitt vom 08. August 2018 herangezogen (weitere Datenschnitte: Interimsanalyse I: 16. Januar 2017; Interimsanalyse II: 21. April 2017; Finale Analyse: 25. August 2021).</p> <p>i. v.: intravenös; mg: Milligramm; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p>					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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 4-83 ist der 1. Juni 2022.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-84: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

#### **4.3.2.3.1.2 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.*

#### **Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche (Teilpopulation C2)**

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche für Teilpopulation C2 wurde am 02. Mai 2022 in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane auf der Ovid-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab ergab insgesamt 3.265 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 494) wurden die verbliebenen



2.771 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 2.751 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 20 Publikationen wurden im Volltext gesichtet; 17 Publikationen wurden als nicht relevant eingestuft. Die bibliografische Literaturrecherche für Teilpopulation C2 ergab für das zu bewertende Arzneimittel somit drei relevante Treffer (siehe Abbildung 60). Dabei handelt es sich um eine Publikation zur Studie KEYNOTE 158 (4) sowie zwei Publikationen zur Studie KEYNOTE 059 (33, 41).

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

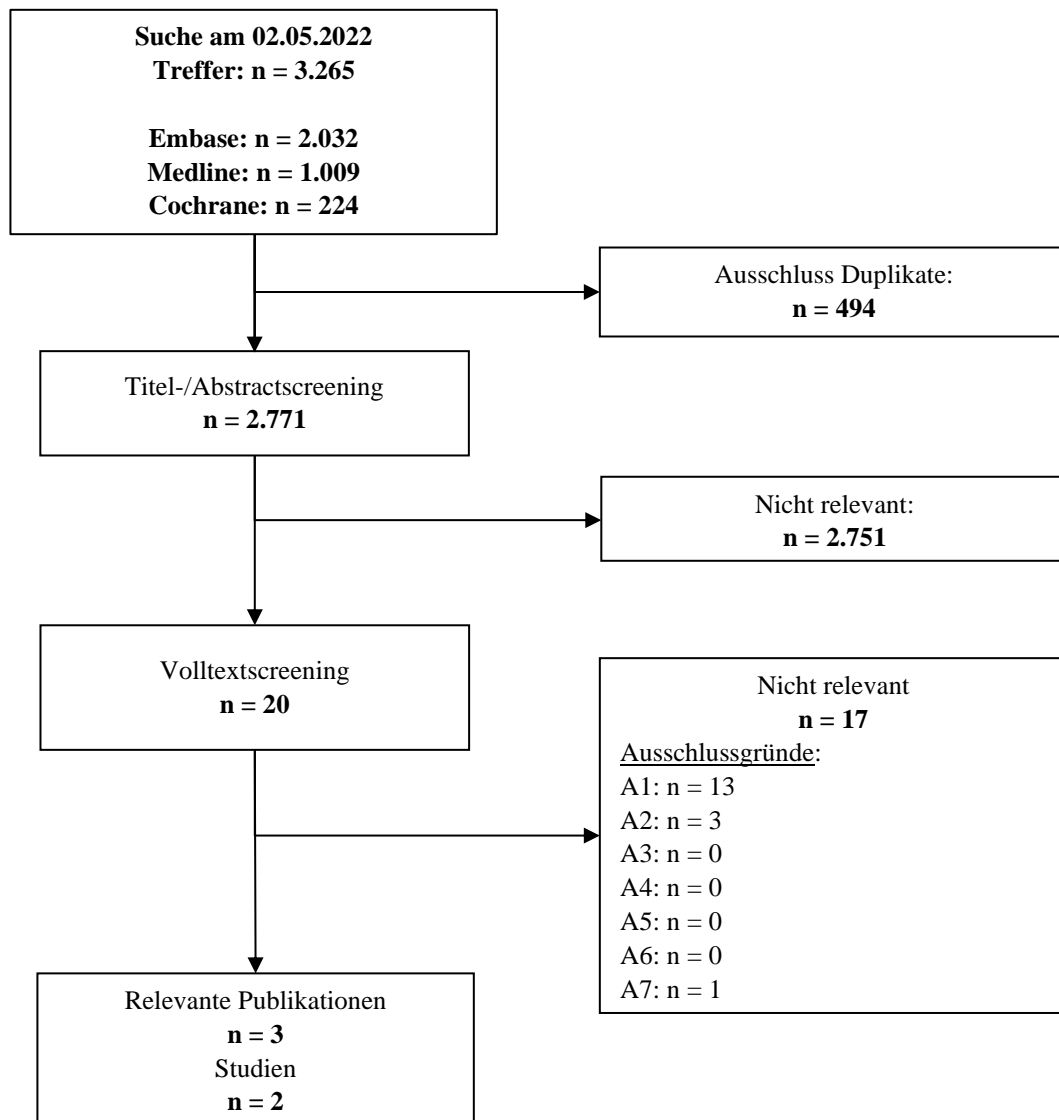


Abbildung 60: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C2)

### Suche nach Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche (Teilpopulation C2)

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche für Teilpopulation C2 wurde am 02. Mai 2022 in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane auf der Ovid-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit der zVT Trifluridin/Tipiracil ergab insgesamt 463 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate ( $n = 115$ ) wurden die verbliebenen 348 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 338 Publikationen als nicht relevant eingestuft und

ausgeschlossen. Die verbleibenden 10 Publikationen wurden im Volltext gesichtet; alle 10 Publikationen wurden als nicht relevant eingestuft.

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

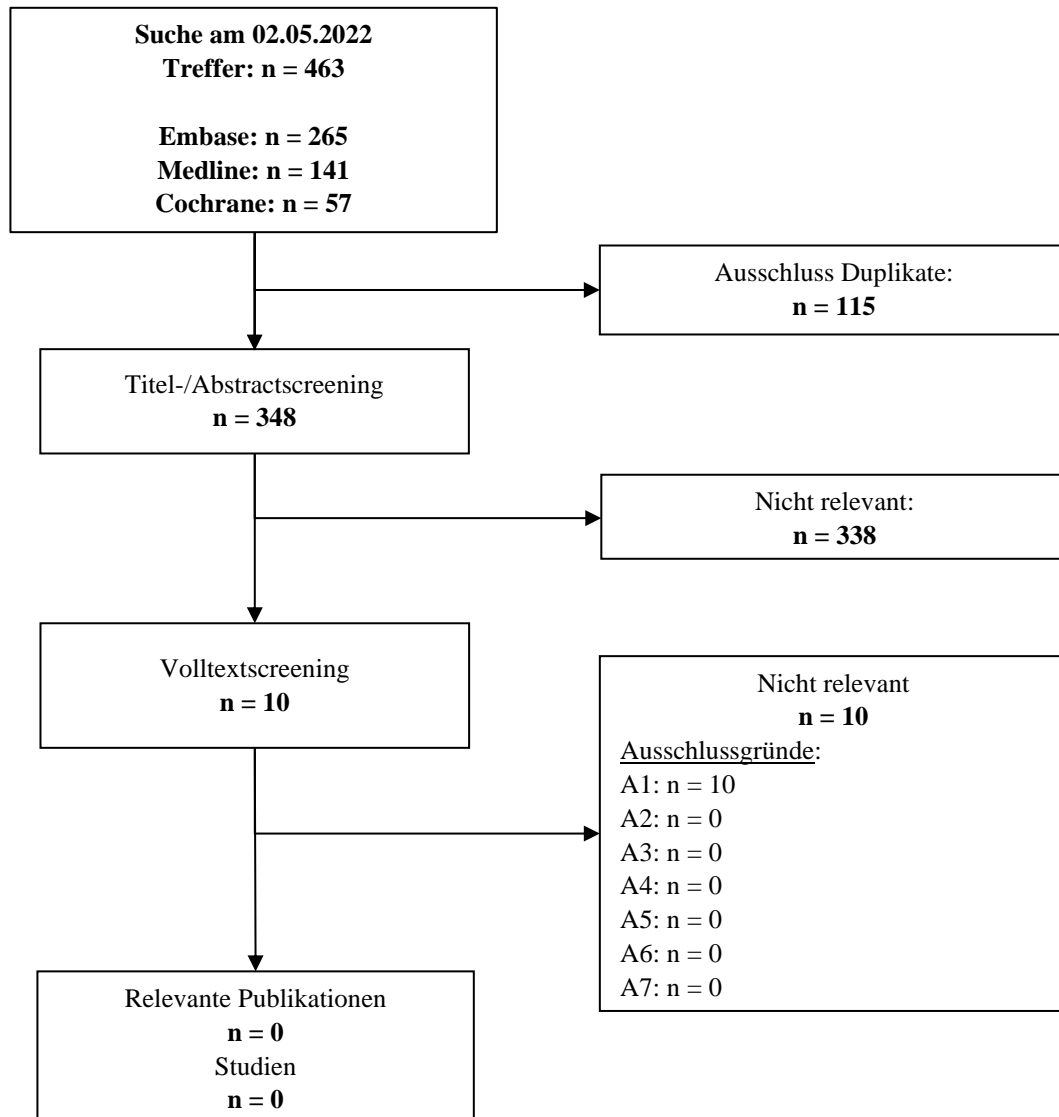


Abbildung 61: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche für weitere Untersuchungen mit der zVT (Teilpopulation C2)

zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4.3.2.3.1.3 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 4-10) 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 nach Studien erfolgte am 09. Mai 2022 (zu bewertendes Arzneimittel) bzw. am 02. Mai 2022, 03. Mai 2022 sowie am 09. Mai 2022 (zVT) 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 für das zu bewertende Arzneimittel bzw. Tabelle 4-4 für die zVT) auf ihre Relevanz bewertet.

#### **Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche (Teilpopulation C2)**

Für das zu bewertende Arzneimittel wurden zwei relevante Studien identifiziert (siehe Tabelle 4-85). Über das Suchportal der EMA bzw. der AMIce-Datenbank konnten bei der Suche am 17. Mai 2022 bzw. am 18. Mai 2022 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikationen oder der Studienbericht identifiziert werden.

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

#### **Suche nach Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche (Teilpopulation C2)**

Für die zVT „Trifluridin/Tipiracil“ wurde keine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-85). Somit wurde auf eine weitere Suche nach bewertungsrelevanten Dokumenten über das Suchportal der EMA oder der AMIce-Datenbank verzichtet.

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

Tabelle 4-85: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen (Teilpopulation C2)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Teilpopulation C2)</b>				
KEYNOTE 158	ClinicalTrials.gov (42) EU-CTR (43) ICTRP (44)	ja	ja	
KEYNOTE 059	ClinicalTrials.gov (45) EU-CTR (46) ICTRP (47, 48)	ja	ja	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Teilpopulation C2)</b>				
<b>Trifluridin/Tipiracil</b>				
Es wurde keine Studie identifiziert				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-85 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.

Die Angaben in Tabelle 4-85 haben den Stand 09. Mai 2022, 17. Mai 2022 sowie 18. Mai 2022 (zu bewertendes Arzneimittel) bzw. den Stand 02. Mai 2022, 03. Mai 2022 sowie 09. Mai 2022 (zVT).

#### 4.3.2.3.1.4 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 4-10) 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 bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien, erfolgte am 17. Mai eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung der in Tabelle 4-86 dargestellten Suchbegriffe.

Tabelle 4-86: Suchbegriffe für die Suche auf der Internetseite des G-BA für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßige Vergleichstherapie

Studie	Suchbegriffe
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Teilpopulation C2)</b>	
KEYNOTE 158	KEYNOTE 158 3475-158 MK-3475-158 NCT02628067 (NCT-Nummer) 2015-002067-41 (EudraCT-Nummer) 163196 (JAPIC-CTI-Nummer)
KEYNOTE 059	KEYNOTE 059 3475-059 MK-3475-059 NCT02335411 (NCT-Nummer) 2014-003574-16 (EudraCT-Nummer)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Teilpopulation C2)</b>	
<i>Trifluridin/Tipiracil</i>	
Es wurde keine Studie identifiziert	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierten Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 059 (siehe Tabelle 4-87). Für die zVT „Trifluridin/Tipiracil“ wurde keine relevante Studie identifiziert. Somit wurde auf eine Suche nach bewertungsrelevanten Dokumenten auf der Webseite des G-BA verzichtet.

Tabelle 4-87: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studien-ergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
<b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C2)</b>				
Nicht zutreffend				
<b>Studien mit der zVT (Teilpopulation C2)</b>				
<i>Trifluridin/Tipiracil</i>				
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-87 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Angaben in Tabelle 4-87 haben den Stand 17. Mai 2022 (zu bewertendes Arzneimittel).

#### **4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) 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 4-88: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation C2)</b>						
KEYNOTE 158	ja	ja	nein	ja (49)	ja (42-44)	ja (4)
KEYNOTE 059 <sup>e</sup>	nein	ja	nein	ja (50)	ja (45-48)	ja (33, 41)
<b>Studien mit der zVT (Teilpopulation C2)</b>						
<b>Trifluridin/Tipiracil</b>						
TAGS (TO-TAS-102-302)	nein	nein	ja	nein	ja (51-53)	ja (54-57)
<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 4.3.2.3.4 (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>e: KEYNOTE 059 ist eine multizentrische, nichtrandomisierte, offene Studie, die mehrere Kohorten umfasst. Die für die Nutzenbewertung relevante Kohorte umfasst Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Magenkarzinom, die mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben. 5 Patienten der Kohorte 1 wiesen ein Magenkarzinom mit MSI-H auf. Die Ergebnisse dieser 5 Patienten werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt</p> <p>MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>						

Für die zVT „Trifluridin/Tipiracil“ wurden weder im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche noch in der Studienregistersuche relevante Studien identifiziert. Dem in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Schema folgend, wurden deshalb die im Selektionsprozess ausgeschlossenen Studien re-evaluiert. Hierbei wurde die Studie TAGS identifiziert. Der MSI-H bzw. dMMR Status der Patienten in der Studie ist unbekannt. Dieser Sachverhalt hatte ursprünglich zum Ausschluss der Studien über das Ausschlusskriterium A1 geführt. Im Rahmen des G-BA-Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2020-B-404) erläuterte der G-BA jedoch, dass grundsätzlich die beste verfügbare Evidenz für den Nachweis eines Zusatznutzens im Dossier herangezogen werden soll. Für einen indirekten Vergleich mit historischer Kontrollgruppe sollte in Abhängigkeit von der Datenlage und unter Berücksichtigung der



Relevanz des Biomarkers geprüft und begründet werden, was die beste verfügbare Evidenz darstellt (58). Da im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet keine in Bezug auf den MSI-H Status relevanten Studien für die zVT „Trifluridin/Tipiracil“ identifiziert werden konnten, ist eine Ableitung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber Trifluridin/Tipiracil laut Auffassung des G-BA auch im Rahmen eines Vergleichs gegen Patienten mit unbekanntem MSI-H bzw. dMMR Status sachgerecht. Folglich wird die Studie TAGS in den Studienpool aufgenommen.

In Tabelle 4-88 werden der Vollständigkeit halber alle zu dieser Studie identifizierten Studienregistereinträge aufgelistet. Darüber hinaus wurden nachträglich auch Suchen auf der Internetseite des G-BA und der EMA sowie in der AMIce-Datenbank durchgeführt. Auf der Internetseite des G-BA wurden ein relevantes Nutzendossier (Verfahrensnummer 2019-10-15-D-493) und eine Nutzenbewertung des IQWiG (A19-85) identifiziert (54, 55). Zusätzlich wurden in der AMIce-Datenbank eine Synopse des Studienberichts identifiziert (57). Für die vorliegende Nutzenbewertung wird das Nutzendossier des pharmazeutischen Unternehmers, die Nutzenbewertung des IQWiG sowie die Publikation Mansoor et al. 2021 herangezogen (56).

Für das zu bewertende Arzneimittel konnte neben der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 158 die Studie KEYNOTE 059 identifiziert werden.

Die KEYNOTE 059 ist eine multizentrische, nichtrandomisierte, offene Studie, die mehrere Kohorten umfasst. Die für die Nutzenbewertung relevante Kohorte umfasst Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Magenkarzinom, die mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben. 5 Patienten der Kohorte 1 wiesen ein Magenkarzinom mit MSI-H auf. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs werden die Ergebnisse der KEYNOTE 059 nicht für den Nachweis des Zusatznutzens bzw. im Rahmen eines naiven indirekten Vergleichs herangezogen. Sie werden allerdings ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

#### **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.***

##### **4.3.2.3.2.1 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 4-89: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie <sup>g</sup>	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 158	Multizentrische, offene, einarmige, Phase-II- Multikohorten- studie	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die auf prädiktive Biomarker untersucht werden (Kohorten A-M) Nutzenbewertungs- relevante Kohorte K umfasst Patienten mit soliden Tumoren und MSI-H <sup>a</sup>	Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen  <u>Studienpopulation:</u> Kohorte K – gesamt (N <sup>b</sup> = 351) Kohorte K – ausschließlich von der Zulassung umfasste Entitäten <sup>a</sup> (N <sup>b</sup> = 179) Kohorte K - Magenkarzinom (N <sup>b</sup> =51)  <u>Nutzenbewertungs- relevante Teilpopulationen:</u> <b>C1:</b> Patienten mit Magenkarzinom (aus Kohorte K) nach einer vorherigen systemischen Therapie (N <sup>b</sup> = 28) <b>C2:</b> Patienten mit Magenkarzinom (aus	<u>Studiendauer:</u> Screening: Bis zu 42 Tage vor Therapiebeginn  <u>Behandlungsdauer:</u> <sup>c,d</sup> Bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität  Nachbeobachtung: <sup>f</sup> 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen bzw. 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder vor Start einer Folgetherapie je nachdem, was zuerst eintritt  <u>Datenschnitte:</u> <sup>e</sup> 5. Oktober 2020 (Interimsanalyse XI) 15. Oktober 2021 (Interimsanalyse XIII)	<u>55 Studienzentren in 18 Ländern:</u> Dänemark (1) Frankreich (5) Deutschland (2) Israel (5) Japan (3+3) Australien (4) Spanien (2) Niederlande (2) Norwegen (2) Südkorea (2) USA (7+5) Kanada (2) Brasilien (2) Kolumbien (1) Mexiko (1) Russland (2) Südafrika (1) Italien (3)  <u>Studienperiode:</u> Start der Studie: 01. Februar 2016	<u>Primärer Endpunkt:</u> Objektive Ansprechrate  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Dauer des Ansprechens, Progressionsfreies Überleben Sicherheit

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

Studie <sup>a</sup>	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/crossover etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Kohorte K) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien (N <sup>b</sup> = 23)	Ende der Studie: laufend		
TAGS	Randomisierte, doppelblinde, multinationale, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie	Erwachsene im Alter von mindestens 18 Jahren mit einem histologisch bestätigten, nicht resektablen, metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit einem ECOG-PS von 0 oder 1, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind.	<u>Gesamtpopulation:</u> Trifluridin/ Tipiracil + BSC (N = 337) Placebo + BSC (N = 170)  <u>Subpopulation mit einem Adenokarzinom des Magens:</u> Trifluridin/ Tipiracil + BSC (N = 239) Placebo + BSC (N = 121)	<u>Behandlung:</u> Die Behandlung erfolgte in 28-tägigen Zyklen und umfasste eine zweimal tägliche Gabe der Studienmedikation für zwei Wochen an fünf Tagen die Woche gefolgt von zwei Tagen Pause. Anschließend fand eine 14-tägige Pause statt. Die Behandlung erfolgte, bis ein Abbruchkriterium erfüllt oder die primäre Endpunktanalyse abgeschlossen war (je nachdem, welcher Zeitpunkt früher lag). <u>Nachbeobachtung:</u> Nach Ende der Behandlung wurden alle Patienten alle 4 Wochen bis zum Tod oder bis zum Erreichen der gewünschten Zahl an Ereignissen (Todesfälle) überwacht.	Internationale multizentrische Studie in 110 Studienzentren in 17 Ländern (Belgien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Spanien, Tschechien, Türkei, UK, USA, Weißrussland) 02/2016–01/2018	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrate, Krankheitskontrollrate, Dauer des Ansprechens, Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS bis zu einem Wert von $\geq 2$ , gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

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

Studie <sup>g</sup>	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				<u>Datenschnitte:</u> 30.04.2018 (Gesamtüberleben für die Studienpopulation) 31.03.2018 (alle übrigen Endpunkte und Gesamtüberleben für die Subpopulation der Patienten mit Magenkarzinom)		
<p>a: Kohorte K umfasst 26 solide Tumortypen, davon erfolgte die Zulassung für die Tumorentitäten Endometrium-, Magen-, Dünndarm- und Biliäres Karzinom. Patienten mit Kolorektalkarzinom und MSI-H wurden nicht in Kohorte K der KEYNOTE 158 eingeschlossen.</p> <p>b: Anzahl der Patienten: APaT-Population</p> <p>c: Weitere Gründe für das Ende einer Behandlung: Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes, Noncompliance der Studienteilnehmer, Erreichen eines kompletten Ansprechens, Schwangerschaft, Administrative Gründe oder Abschluss einer 24-monatigen Therapie mit Pembrolizumab<sup>d</sup></p> <p>d: Die maximale Behandlungsdauer für Pembrolizumab betrug 24 Monate. Bei komplettem, bestätigtem Ansprechen oder nach Erreichen der maximalen Behandlungsdauer bei stabiler Erkrankung konnten die Patienten nach darauffolgender bestätigter Progression die Behandlung mit Pembrolizumab für ein weiteres Jahr wieder aufnehmen („second course phase“)</p> <p>e: Für die Ableitung des Zusatznutzens wird aufgrund der längsten Beobachtungsdauer der Datenschnitt vom 15. Oktober 2021 herangezogen. Es handelt sich dabei um den Datenschnitt, dessen Ergebnisse im Verlauf des Zulassungsprozesses bei der EMA eingereicht wurden. Für die patientenberichteten Endpunkte stehen ausschließlich die Ergebnisse des Datenschnitts vom 05. Oktober 2020 zur Verfügung. Eine Übersicht zu weiteren geplanten Datenschnitten findet sich in Tabelle 4-96.</p> <p>f: Falls die Studie aus einem anderen Grund als Krankheitsprogression abgebrochen wird, werden die Patienten bis zu einem der folgenden Ereignisse nachverfolgt: Start einer Folgetherapie, Krankheitsprogression, Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Lost to Follow-up. Falls die Studie aufgrund einer Krankheitsprogression abgebrochen wird, soll regelmäßig der Überlebensstatus des Patienten mittels Telefonanrufes bis zum Auftreten des Todes, Widerruf der Einverständniserklärung oder Studienende überprüft werden.</p> <p>g: KEYNOTE 059 ist eine multizentrische, nichtrandomisierte, offene Studie, die mehrere Kohorten umfasst. Die für die Nutzenbewertung relevante Kohorte umfasst Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Magenkarzinom, die mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben. 5 Patienten der Kohorte 1 wiesen ein Magenkarzinom mit MSI-H auf. Die Ergebnisse dieser 5 Patienten werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt</p> <p>APaT: All-Participants-as-Treated; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; N: Anzahl der Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UK: Vereinigtes Königreich; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>						

Tabelle 4-90: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	Nutzenbewertungsrelevante Intervention	ggf. weitere Spalten mit <b>Behandlungscharakteristika</b> z. B. <b>Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</b>
KEYNOTE 158 Kohorte K	Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen für 24 Monate oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität	<p><u>Vorbehandlung:</u> Die eingeschlossenen Patienten mussten mindestens eine vorherige systemische Therapie im palliativen Setting erhalten haben. Eine vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie wurde nur dann als vorherige Therapie gewertet, wenn das aktuelle Tumorrezidiv in weniger als 12 Monaten nach Behandlungsende aufgetreten ist.</p> <p><u>Erlaubte Begleittherapien:</u> Die für das Wohlergehen der Patienten notwendig sind.</p> <p><u>Nicht erlaubte Medikationen</u> während der Screening- und Behandlungsphase: Antineoplastische systemische Chemotherapie oder biologische Therapie, andere Immuntherapien oder Prüfinerventionen als Pembrolizumab, Chemotherapie, Strahlentherapie, Lebendimpfstoffe, Glukokortikoide, ausgenommen für die Behandlung von Symptomen durch Ereignisse von klinischem Interesse. In der Follow-up-Phase nach Behandlung sind alle Therapien erlaubt.</p>
TAGS	35 mg Trifluridin/14,33 mg Tipiracil/m <sup>2</sup> KOF oral (zweimal täglich innerhalb einer Stunde nach dem Essen) + BSC	<p>28-tägiger Behandlungszyklus: Tag 1 bis 5: Behandlung Tag 6 und 7: Pause Tag 8 bis 12: Behandlung Tag 13 bis 28: Pause</p> <hr/> <p>Dosisreduktion/-unterbrechung gemäß Fachinformation von Trifluridin/Tipiracil <u>Vorbehandlung:</u> Vorherige Therapie(n) musste(n) ein Fluoropyrimidin, Platin und entweder ein Taxan und/oder Irinotecan-haltiges Therapieregime umfassen; sofern verfügbar, mussten Patienten mit HER2-positivem Tumor eine anti HER2-Therapie erhalten haben.</p> <p><u>Begleitbehandlung (BSC):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämatologische Unterstützung (beispielsweise Bluttransfusion, Erythropoetin, G-CSF)</li> <li>• Antidiarrhoika (beispielsweise Loperamid), auch als Prophylaxe</li> <li>• Infektionsprophylaxe mit oralen Antibiotika bei Patienten mit persistierender Diarrhö über 24 Stunden oder bei gleichzeitiger Neutropenie vom Grad <math>\geq 3</math></li> <li>• Antiemetika</li> </ul> <p><u>Verbotene Begleitbehandlung:</u> Palliative Radiotherapie sowie alle medikamentösen Krebstherapien außer der erlaubten Begleitmedikation/BSC</p>
BSC: Best Supportive Care; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor; HER2: humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; KOF: Körperoberfläche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-91: Charakterisierung der Teilpopulation C2 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 158)

Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>	Pembrolizumab
Charakteristikum	N <sup>b</sup> = 23
<b>Geschlecht, n (%)</b>	
Männlich	14 (60,9)
Weiblich	9 (39,1)
<b>Alter (Jahre)</b>	
Mittelwert (SD)	65,0 (11,8)
Median (Q1; Q3)	67,0 (59,0; 74,0)
Min, Max	41,0; 79,0
<b>Abstammung, n (%)</b>	
Asiaten	7 (30,4)
Weiß	16 (69,6)
<b>Ethnie, n (%)</b>	
Hispanisch oder Latino	1 (4,3)
Nicht Hispanisch oder Latino	20 (87,0)
Nicht berichtet	2 (8,7)
<b>Region, n (%)</b>	
US	1 (4,3)
Ex-US	22 (95,7)
<b>ECOG-Leistungsstatus, n (%)</b>	
0	12 (52,2)
1	11 (47,8)
<b>Metastasenstatus, n (%)</b>	
M1	23 (100,0)
<b>Krankheitsstadium, n (%)</b>	
IV	23 (100,0)
<b>Hirnmetastasen vorhanden, n (%)</b>	
Ja	1 (4,3)
Nein	22 (95,7)
<b>Vorherige Adjuvante/Neoadjuvante Therapie, n (%)</b>	
Ja	3 (13,0)
Nein	20 (87,0)
<b>Summe der Durchmesser der Zielläsion zu Studienbeginn</b>	
Mittelwert (SD)	95,2 (71,5)
Median (Q1; Q3)	77,8 (33,9; 143,0)
Min, Max	18,8; 255,9
<b>Vorherige Radiotherapie, n (%)</b>	
Ja	9 (39,1)
Nein	14 (60,9)
<b>vorheriger onkologischer Eingriff, n (%)</b>	
Ja	17 (73,9)
Nein	6 (26,1)
<b>Baseline PD-L1, n (%)<sup>c</sup></b>	
Positiv	4 (17,4)
Negativ	2 (8,7)
Fehlend	17 (73,9)

<b>Studie: KEYNOTE 158<sup>a</sup></b>	<b>Pembrolizumab</b>
<b>Charakteristikum</b>	<b>N<sup>b</sup>= 23</b>
a: Datenschnitt: 15. Oktober 2021 b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: PD-L1 Positiv basierend auf CPS $\geq$ 1 CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

Tabelle 4-92: Charakterisierung der Teilpopulation C2– weitere Untersuchungen für indirekte Vergleiche (KEYNOTE 158 vs. TAGS [Gesamtpopulation])

<b>Charakteristikum</b>	<b>Pembrolizumab<sup>a</sup></b> N <sup>b</sup> =23	<b>Trifluridin/Tipiracil + BSC</b> N <sup>c</sup> =337
<b>Alter (Jahre)</b>		
Median (Q1; Q3)	67,0 (59,0; 74,0)	64,0 (NA; NA)
Min, Max	41,0; 79,0	24,0; 89,0
<b>Altersgruppe, n (%)</b>		
< 65	8 (34,8)	183 (54,3)
65-74	10 (43,5)	103 (30,6)
$\geq$ 75	5 (21,7)	51 (15,1)
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Männlich	14 (60,9)	252 (74,8)
Weiblich	9 (39,1)	85 (25,2)
<b>Abstammung, n (%)</b>		
Asiaten	7 (30,4)	51 (15,1)
Schwarz oder Afroamerikaner	0 (0,0)	1 (0,3)
Weiß	16 (69,6)	244 (72,4)
Andere	0 (0,0)	3 (0,9)
NA	0 (0,0)	38 (11,3)
<b>ECOG-Leistungsstatus, n (%)</b>		
0	12 (52,2)	123 (36,5)
1	11 (47,8)	214 (63,5)
<b>Region, n (%)</b>		
Asien	7 (30,4)	46 (13,6)
Europa	13 (56,5)	270 (80,1)
Nordamerika	2 (8,7)	21 (6,2)
Andere	1 (4,3)	0 (0,0)
<b>Anzahl vorherige Gastrektomie, n (%)</b>		
Ja	13 (56,5)	147 (43,6)
Nein	10 (43,5)	190 (56,4)
a: Aus KEYNOTE 158, Zeitpunkt des Datenschnitts: 15. Oktober 2021 b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population für Wirksamkeitsanalysen mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Anzahl der Patienten: Daten aus dem Modul 4 (2019-10-15-D-493) extrahiert, basierend auf der Intention-to-Treat-Population der TAGS Studie Die Baseline-Charakteristika zu messbarer Erkrankung (Ja/Nein), primäre Tumorlokalisation (Magen/Gastroösophageal/Beides), histologischer Subtyp (Dünndarm, diffus, gemischt, nicht definiert, nicht berichtet), Organe/Gewebe mit Metastasen (1 oder 2, =3) und Lokalisation der Metastasen (Peritoneum, Leber, Lunge) sind in der TAGS-Studie erhoben aber nicht verfügbar der KEYNOTE 158 und werden aus diesem Grund in dieser Tabelle nicht dargestellt. BSC: Best Supportive Care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; NA: Not Available; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil		



Tabelle 4-93: Charakterisierung der Teilpopulation C2 – weitere Untersuchungen für indirekte Vergleiche (KEYNOTE 158 vs. TAGS [Subpopulation Magenkarzinom])

Charakteristikum	Pembrolizumab <sup>a</sup> N <sup>b</sup> =23	Trifluridin/Tipiracil + BSC N <sup>c</sup> =239
<b>Alter (Jahre)</b>		
Median (Q1; Q3)	67,0 (59,0; 74,0)	64,0 (NA; NA)
Min, Max	41,0; 79,0	27,0; 86,0
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Männlich	14 (60,9)	169 (71,0)
Weiblich	9 (39,1)	70 (29,0)
<b>Abstammung, n (%)</b>		
Asiaten	7 (30,4)	45 (19,0)
Schwarz oder Afroamerikaner	0 (0,0)	1 (0,4)
Weiß	16 (69,6)	161 (67,0)
Andere	0 (0,0)	2 (1,0)
NA	0 (0,0)	30 (13,0)
<b>ECOG-Leistungsstatus, n (%)</b>		
0	12 (52,2)	95 (40,0)
1	11 (47,8)	144 (60,0)
<b>Region, n (%)</b>		
Asien	7 (30,4)	40 (17,0)
Europa	13 (56,5)	191 (80,0)
Nordamerika	2 (8,7)	8 (3,0)
Andere	1 (4,3)	0 (0,0)
<b>Anzahl vorherige Gastrektomie, n (%)</b>		
Ja	13 (56,5)	108 (45,0)
Nein	10 (43,5)	131 (55,0)
a: Aus KEYNOTE 158, Zeitpunkt des Datenschnitts: 15. Oktober 2021		
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population für Wirksamkeitsanalysen mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien		
c: Anzahl der Patienten: Daten aus Mansoor et al. (2021) extrahiert, basierend auf der Intention-to-Treat Population (GEJ Patienten ausgeschlossen) der TAGS Studie		
Die Baseline-Charakteristika zu Organe/Gewebe mit Metastasen ist in Mansoor (2021) erhoben, aber nicht verfügbar oder in kompatibler Form mit der KEYNOTE 158 und wird aus diesem Grund in dieser Tabelle nicht dargestellt		
BSC: Best Supportive Care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; NA: Not Available; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil		

Tabelle 4-94: Charakterisierung der Teilpopulation C2 (Therapieabbrecher, Studienabbrechern) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 158)

KEYNOTE 158	Pembrolizumab	
	n	(%)
Patienten in der Population	23	
<b>Status der Studienmedikation im Studiensegment ‚Behandlung‘</b>		
Begonnen	23	
Vollständig	6	(26,1)
Abgebrochen	15	(65,2)
Unerwünschtes Ereignis	3	(13,0)
Klinische Progression	1	(4,3)
Krankheitsprogression	9	(39,1)
Rücknahme der Einverständniserklärung	2	(8,7)
Behandlung laufend	2	(8,7)
<b>Status der Studie</b>		
Abgebrochen	13	(56,5)
Todesfall	11	(47,8)
Rücknahme der Einverständniserklärung	2	(8,7)
Laufend in Studie	10	(43,5)
Datenschnitt: 15. Oktober 2021		
Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H, Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien		
MSI-H: Microsatellite Instability-High; n: Patienten mit Ereignis		

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

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

Für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet „**Magenkarzinom**“ wurden für die vorliegende Nutzenbewertung durch MSD zwei Teilpopulationen unter Berücksichtigung der Art und Anzahl der Vortherapie definiert:

- Teilpopulation C1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie
- Teilpopulation C2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien

### **Teilpopulation C1**

Für Teilpopulation C1 wurde eine relevante RCT (KEYNOTE 061) identifiziert. Die Patientencharakteristika und Ergebnisse der KEYNOTE 061 sind entsprechend in Abschnitt 4.3.1.2 bzw. 4.3.1.3 dargestellt. Darüber hinaus wurden auch in Kohorte K der Studie KEYNOTE 158 Patienten mit einer vorherigen systemischen Therapie eingeschlossen. Diese Teilpopulation umfasst 28 Patienten. Die wichtigsten krankheitsspezifischen und demografischen Patientencharakteristika der Teilpopulation C1 aus Studie KEYNOTE 158 sind der entsprechenden Tabelle in Anhang 4-G zu entnehmen.

### **Teilpopulation C2**

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zVT Trifluridin/Tipiracil für Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien werden die Studie KEYNOTE 158 (Kohorte K) und die Studie TAGS herangezogen und in einem naiven indirekten Vergleich gegenübergestellt. Die Studien sind bezüglich der Studien- und Patientencharakteristika ausreichend ähnlich, um einen naiven indirekten Vergleich darzustellen. Von der Durchführung eines indirekten Vergleichs gemäß MAIC wird aufgrund der geringen Patientenzahlen abgesehen.

Die Studien werden im Folgenden hinsichtlich Ähnlichkeit des Studiendesigns und der Patientencharakteristika beschrieben.

### ***Studiendesign***

Bei der Studie KEYNOTE 158 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige, Phase-II-Multikohortenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die auf prädiktive Biomarker untersucht werden (Kohorten A-M). Die nutzenbewertungsrelevante Kohorte K umfasst 351 Patienten mit soliden Tumoren und MSI-H. Insgesamt wurden 26 solide Tumortypen in Kohorte K eingeschlossen. Basierend auf einer Kombination von Faktoren wie ungedeckter therapeutischer Bedarf, MSI-H Prävalenz, Anzahl eingeschlossener Patienten und die Antitumoraktivität mit einer Anti-PD-1-Immuntherapie erfolgte die Zulassung in Europa für die Tumorentitäten Endometrium-, Magen-, Dünndarm- und Biliäres Karzinom.

Die Studie umfasst eine Screeningphase (bis zu 42 Tage vor Therapiebeginn) und eine Behandlungsphase von bis zu 24 Monaten. Die Patienten, die ein komplettes Ansprechen gemäß RECIST 1.1 nach mindestens acht Behandlungszyklen mit Pembrolizumab erreicht haben und mindestens zwei weitere Behandlungszyklen nach komplettem Ansprechen erhalten haben, durften die Behandlung mit Pembrolizumab unterbrechen. Im Falle eines späteren bestätigten Fortschreitens der Krebserkrankung konnte die Behandlung mit Pembrolizumab für 17 weitere Zyklen fortgesetzt werden („second course phase“). Darüber hinaus durften Patienten mit einer stabilen Erkrankung, einem kompletten oder partiellen Ansprechen nach 24 Monaten Behandlung mit Pembrolizumab, die ein bestätigtes Fortschreiten der Krebserkrankung aufweisen und keine andere Folgetherapie nach der Behandlung mit

Pembrolizumab erhalten haben, ebenfalls die Behandlung mit 17 weiteren Zyklen Pembrolizumab aufnehmen.

Die Studie TAGS ist eine multizentrische, internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC bei Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.

### ***Patientenpopulation***

Für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet C ist für die Studie KEYNOTE 158 die Population der Patienten mit **Magenkarzinom** relevant (insgesamt 51 Patienten der Kohorte K). Die Teilpopulation C2 schließt alle Patienten mit mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien ein und umfasst 23 Patienten.

Für den naiven indirekten Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zVT Trifluridin/Tipiracil im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Gesamtpopulation des Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arms der Studie TAGS herangezogen, d. h. Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. Dies ist dadurch begründet, dass nur für die Gesamtpopulation im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Trifluridin/Tipiracil (Vorgangsnummer 2019-10-15-D-493) vollumfängliche Daten zu allen relevanten Endpunktkategorien vorliegen (54). Im Nutzenbewertungsverfahren konnte gezeigt werden, dass für die analysierten Endpunkte Gesamtüberleben und PFS keine Effektmodifikation durch das Merkmal primäre Lage des Tumors vorliegt. Auch die von Mansoor et al. im Jahr 2021 publizierten getrennten Analysen für Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens bzw. des gastroösophagealen Übergangs zeigen ein vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil für beide Tumorentitäten (56). Somit wird davon ausgegangen, dass die Lage des Tumors keinen Einfluss auf den Behandlungseffekt von Trifluridin/Tipiracil hat und die Gesamtpopulation der Studie TAGS für den naiven indirekten Vergleich herangezogen werden kann. Die Gesamtpopulation des Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arms umfasst 337 Patienten. Zusätzlich wird ein naiver indirekter Vergleich für den Endpunkt Gesamtüberleben in Patienten mit Magenkarzinom (239 Patienten im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm) mittels der in Mansoor et al. publizierten Daten durchgeführt. Die Patientencharakteristika für die Patienten mit Magenkarzinom im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm werden ergänzend dargestellt (Tabelle 4-93).

Die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Patientenpopulationen der Studien KEYNOTE 158 und TAGS sind in Bezug auf die in beiden Studien erhobenen krankheitsspezifischen und demografischen Patientencharakteristika tendenziell vergleichbar. Ein grundlegender Unterschied ist jedoch, dass in die Kohorte K der Studie KEYNOTE 158 nur Patienten mit MSI-H eingeschlossen wurden, während in der Studie TAGS der MSI-H Status nicht überprüft wurde (Tabelle 4-95). Der Einschluss in die Studie KEYNOTE 158 war beschränkt auf Patienten mit fortgeschrittenen, d. h. metastasierten und/oder unheilbaren, soliden Tumoren (Tabelle 4-95). Für die Teilpopulation C2 wurden ausschließlich Patienten mit Magenkarzinomen selektiert. Auch in die Studie TAGS wurden Patienten mit nicht

resektablen metastasiertem Adenokarzinom des Magen eingeschlossen. Zusätzlich wurden in die Studie TAGS noch Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs eingeschlossen. Auch bezüglich der Vortherapien ist eine Vergleichbarkeit der Studien gegeben. Der Einschluss in die Studie KEYNOTE 158 war beschränkt auf Patienten mit Versagen der vorherigen Standard-Erstlinienbehandlung. Für die Teilpopulation C2 wurden ausschließlich Patienten mit zwei vorherigen systemischen Therapien selektiert. Auch für den Einschluss in die Studie TAGS mussten die Patienten mindestens zwei Vortherapien erhalten haben, welche ein Fluoropyrimidin, Platin und entweder ein Taxan und/oder Irinotecan-haltiges Therapieregime umfassen mussten (Tabelle 4-95).

In der relevanten Teilpopulation der Studie KEYNOTE 158 wies jeweils ungefähr die Hälfte der Patienten einen ECOG-Leistungsstatus von 0 bzw. 1 auf. In der Studie TAGS wies etwas mehr als die Hälfte der Patienten einen ECOG-Leistungsstatus von 1 auf (36,5 % ECOG-Leistungsstatus 0; 63,5 % ECOG-Leistungsstatus 1) (Tabelle 4-92). In beiden Studien hatte ungefähr die Hälfte der jeweils für den naiven indirekten Vergleich relevanten Teilpopulationen eine vorherige Gastrektomie erhalten (KEYNOTE 158: 56,5 % vorherige Gastrektomie, 43,5 % keine vorherige Gastrektomie; TAGS: 43,6 % vorherige Gastrektomie, 56,4 % keine vorherige Gastrektomie).

In Bezug auf die in beiden Studien berichteten demografischen Charakteristika, ist von einer hinreichenden Vergleichbarkeit der relevanten Teilpopulationen auszugehen (Tabelle 4-92). Das mediane Alter ist mit 67,0 Jahren in der Studie KEYNOTE 158 und 64,0 Jahren in der Studie TAGS ausreichend ähnlich. In beide Studien wurden mehr Männer als Frauen eingeschlossen (KEYNOTE 158: 60,9 % Männer, 39,1 % Frauen; TAGS: 74,8 % Männer, 25,2 % Frauen). Der Anteil an Patienten aus Europa war in der Studie KEYNOTE 158 geringer und der Anteil an Patienten aus Asien höher als in der Studie TAGS (KEYNOTE 158: 56,5 % Europa, 30,4% Asien; TAGS: 80,1 % Europa, 13,6 % Asien).

Tabelle 4-95: Gegenüberstellung der maßgeblichen Einschlusskriterien sowie der Selektionskriterien der Teilpopulation C2 der Studie KEYNOTE 158 (Kohorte K) und der Einschlusskriterien der Studie TAGS

	KEYNOTE 158		TAGS
	Einschlusskriterien	Selektionskriterien Teilpopulation C2 (Kohorte K)	Einschlusskriterien
Grunderkrankung	Fortgeschrittener (metastasierter und/oder unheilbarer) solider Tumor	Magenkarzinom	Nicht resektables, metastasiertes Adenokarzinom des Magens einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs
Biomarker	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gewebeproben zur Untersuchung von prädiktiven Biomarkern vorliegend</li> <li>Kohorte K: Nachweis von MSI-H</li> </ul>	Nachweis von MSI-H	Keine Einschränkung (Keine Prüfung des MSI-H Status)
Vortherapien	Versagen der vorherigen Standard-Erstlinienbehandlung	Mind. zwei vorherige systemische Therapien	Mind. zwei Vortherapien, welche ein Fluoropyrimidin-, Platin- und entweder ein Taxan- und/oder Irinotecan-haltiges Therapieregime umfassen mussten
MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität			

### ***Intervention- und Vergleichsintervention***

In der Studie KEYNOTE 158 (Kohorte K) erhielten die Patienten 200 mg Pembrolizumab i. v. alle drei Wochen für 24 Monate, bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizitäten (siehe auch Tabelle 4-89 und Tabelle 4-90).

Die Patienten des für den naiven indirekten Vergleich relevanten Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arms erhielten morgens und abends je 35 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) Trifluridin/Tipiracil oral an Tag 1-5 und Tag 8-12 in einem 28-tägigen Behandlungszyklus. Die Behandlung konnte so lange fortgesetzt werden, wie sie Wirkung zeigte, keine inakzeptablen Toxizitäten mit sich brachte und nicht auf Wunsch des Patienten beendet wurde (54). Dosisreduktionen/-unterbrechungen konnten gemäß Fachinformation vorgenommen werden. Im Rahmen der BSC konnten die Patienten Substanzen zur hämatologischen Unterstützung, Antidiarrhoika, eine Infektionsprophylaxe mit oralen Antibiotika oder Antiemetika erhalten (siehe auch Tabelle 4-89 und Tabelle 4-90).

***Datenschnitte für den indirekten Vergleich***

Für die Studie KEYNOTE 158 (Kohorte K) wurde sowohl zur Berechnung des naiven indirekten Vergleichs als auch zur Darstellung der Ergebnisse auf Einzelstudienenebene der zulassungsbegründende Datenschnitt vom 15. Oktober 2021 herangezogen. Eine Übersicht über alle Datenschnitte für Studie KEYNOTE 158 gibt Tabelle 4-96. Der finale Datenschnitt liegt noch nicht vor.

In der Studie KEYNOTE 158 betrug die mediane Behandlungsdauer für die relevante Teilpopulation 4,9 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben betrug 14,2 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse gesamt betrug 5,9 Monaten und für schwerwiegende unerwünschten Ereignisse 7,9 Monate. Für die Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und die EQ-5D VAS liegt die mediane Beobachtungsdauer bei 4,1 Monaten.

Tabelle 4-96: Übersicht zu den durchgeführten Datenschnitten der KEYNOTE 158

<b>Datenschnitt</b>	<b>Zeitpunkt des Datenschnitts</b>	<b>Grund für Datenschnitt</b>	<b>Relevanz für Zusatznutzenableitung</b>
Erster Datenschnitt Interimsanalyse I	22.06.2016	Präspezifiziert	Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung
Zweiter Datenschnitt Interimsanalyse II	17.08.2016	Präspezifiziert	Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung
Dritter Datenschnitt Interimsanalyse III	19.10.2016	ASCO-Präsentation	Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung
Vierter Datenschnitt Interimsanalyse IV	27.01.2017	Einreichung der Zulassungsunterlagen für das Mesotheliom (Kohorte H)	Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung
Fünfter Datenschnitt Interimsanalyse V	28.04.2017	Einreichung der Zulassungsunterlagen in Kanada für solide Tumore und MSI-H (Kohorte K)	Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung
Sechster Datenschnitt Interimsanalyse VI	23.08.2017	Einreichung der Zulassungsunterlagen für das Zervixkarzinom (Kohorte E)	Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung
Siebter Datenschnitt Interimsanalyse VII	15.01.2018	Safety Update Report für das Zervixkarzinom (Kohorte E)	Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung
Achter Datenschnitt Interimsanalyse VIII	13.07.2018	Supplemental Biological License Application für das Kleinzellige Lungenkarzinom (Kohorte G)	Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung
Neunter Datenschnitt Interimsanalyse IX	06.12.2018	Einreichung der Zulassungsunterlagen für solide Tumore und TMB-H (Kohorte M)	Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung
Zehnter Datenschnitt Interimsanalyse X	27.06.2019	Erneute Einreichung der Zulassungsunterlagen für das Zervixkarzinom (Kohorte E) und TMB-H (Kohorte M)	Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung
Elfter Datenschnitt Interimsanalyse XI	05.10.2020	Einreichung der Zulassungsunterlagen für das Kolorektalkarzinom (Kohorte K)	Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung der Patientenberichteten Endpunkte
Zwölfter Datenschnitt Interimsanalyse XII	05.04.2021	Update für die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA für den Endpunkt Dauer des Ansprechens beim Endometriumkarzinom	Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung



Datenschnitt	Zeitpunkt des Datenschnitts	Grund für Datenschnitt	Relevanz für Zusatznutzenableitung
Dreizehnter Datenschnitt Interimsanalyse XIII	15.10.2021	Einreichung der Zulassungsunterlagen für das Kolorektalkarzinom	Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung der Wirksamkeits- und Nebenwirkungsendpunkte
ASCO: American Society of Clinical Oncology; FDA: Food and Drug Administration			

Für die Studie TAGS wurden für den naiven indirekten Vergleich gegenüber der Gesamtpopulation die Daten zu den in Modul 4 des Herstellerdossiers dargestellten Datenschnitte verwendet (Datenschnitt für den Endpunkt Gesamtüberleben: 30.04.2018, Datenschnitt für Endpunkte zu Morbidität und Nebenwirkungen: 31.03.2018) (54). Für den naiven indirekten Vergleich gegenüber der Subpopulation der Patienten mit Magenkarzinom wurden die in Mansoor et al. publizierten Daten zum Datenschnitt 31.03.2018 verwendet (56).

In der Studie TAGS betrug die mediane Behandlungsdauer im Trifluridin/Tipiracil plus BSC-Arm 6,71 Wochen (54). Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben betrug 10,56 Monate (55). Die mediane Beobachtungsdauer der unerwünschten Ereignisse ist nicht publiziert.

Die medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauern der Studie KEYNOTE 158 sind deutlich länger als die medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauern der Studie TAGS. Da die naiven indirekten Vergleiche für die Endpunkte Gesamtüberleben und Nebenwirkungen als Ereigniszeitanalysen durchgeführt werden, ist durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten keine Verzerrung zu erwarten.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 158 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Studie TAGS wurde bereits im Rahmen der Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil als relevante Evidenz für den Nachweis des Zusatznutzens durch den G-BA herangezogen, wodurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben anzusehen ist (59).

#### 4.3.2.3.2 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 4-97: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 158	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
TAGS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### KEYNOTE 158

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 158 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Da es sich um eine nicht randomisierte, offene Studie handelt, entfällt eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 158 auf Studienebene als hoch eingestuft.

### TAGS

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studie TAGS basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Randomisierung erfolgte zentral im Verhältnis 2 : 1. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch die Verwendung einer Interactive Response Technology (Interactive Voice/Web Response System, IXRS) gewährleistet. Der Patient sowie der behandelnde Arzt blieben über die Beobachtungsdauer verblindet. Alle relevanten Analysen wurden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie TAGS als niedrig bewertet.

#### 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 4-98: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Weiteren Untersuchungen der Teilpopulation C2

Endpunkt/ Endpunktkategorie	Auswertungen auf Einzelstudienenebene der Studie KEYNOTE 158	Indirekter Vergleich KEYNOTE 158 vs. TAGS	
		Deskriptiv	Naiv
Gesamtüberleben	Ja	-	Ja
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	Ja	-	-
Objektive Ansprechrate	Ja	-	Ja
Progressionsfreies Überleben	Ja	Ja	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ja	-	-
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten	Ja	-	Ja <sup>a</sup>
<sup>a</sup> Es liegen nur Daten zu schweren unerwünschten Ereignissen und zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen vor.			

#### 4.3.2.3.3.1 Mortalität– Weitere Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1.1 Gesamtüberleben– 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 4-99: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 158	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von der ersten Studienmedikation 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 mit Studienkontakt nach dem entsprechenden Datenschnitt (siehe unten), werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Es werden die Auswertungen zum Datenschnitt vom 15. Oktober 2021 für die Ableitung des Zusatznutzens aufgrund der längsten Beobachtungsdauer herangezogen.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der Population der APaT für Wirksamkeitseindpunkte.</p> <p>Es werden Ergebnisse der folgenden Teilpopulationen mit Magenkarzinom dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- C1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie (ergänzende Evidenz, Anhang 4-G)</li> <li>- C2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien</li> </ul>
TAGS	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod aufgrund jeglicher Ursache (ITT-Population).</p> <p>Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der primären Endpunktanalyse noch am Leben sind, wird die Überlebenszeit zum Zeitpunkt, an dem der Patient nachweislich noch am Leben war oder zum Stichtag der Primäranalyse, je nachdem, welcher Zeitpunkt früher liegt, zensiert. Bereits verstorbene Patienten wurden zum letzten Zeitpunkt, an dem sie noch am Leben waren, zensiert.</p> <p>Als ergänzende Analyse werden die Ergebnisse für die Subpopulation der Patienten mit Magenkarzinom dargestellt.</p>
APaT: All-Participants-as-Treated; ITT: Intention-to-Treat	

*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.*

Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 158	hoch	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend <sup>a</sup>
TAGS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen						
ITT: Intention-to-Treat						

**KEYNOTE 158**

Durch das nicht randomisierte, offene Studiendesign ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nicht zu bewerten.

**TAGS**

Durch das doppelblinde Studiendesign ist eine Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben wird demnach für die Studie TAGS als niedrig bewertet.

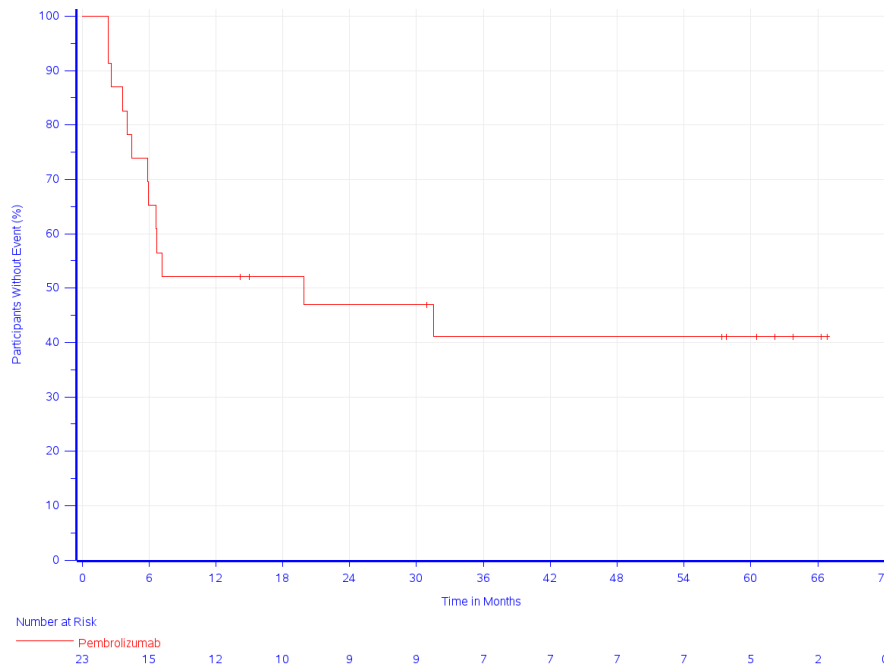
*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

**Ergebnisse der Studie KEYNOTE 158**

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 158 – Teilpopulation C2

Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>	Pembrolizumab									
	Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 6 <sup>c</sup> in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12 <sup>c</sup> in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 18 <sup>c</sup> in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 24 <sup>c</sup> in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 30 <sup>c</sup> in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 42 <sup>c</sup> in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 54 <sup>c</sup> in % [95 %-KI]	
Gesamtüberleben	23 13 (56,5)	19,9 [5,8; -]	65,2 [42,3; 80,8]	52,2 [30,5; 70,0]	52,2 [30,5; 70,0]	47,0 [25,7; 65,6]	47,0 [25,7; 65,6]	41,1 [20,5; 60,7]	41,1 [20,5; 60,7]	

a: Datenschnitt: 15. Oktober 2021  
 b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population für Wirksamkeitsanalysen mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien  
 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
 KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High



Study: KEYNOTE 158 (Database Cutoff Date: 15OCT2021)  
 Overall Survival

Abbildung 62: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 158 – Teilpopulation C2

Die relevante Teilpopulation C2 aus der Studie KEYNOTE 158 umfasst 23 Patienten. Von diesen sind bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung für die Auswertung des Datenschnitts vom 15. Oktober 2021 insgesamt 13 Patienten verstorben. Die mediane Überlebenszeit beträgt 19,9 Monate. Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 52,2 % (95 %-KI: [30,5; 70,0]), die

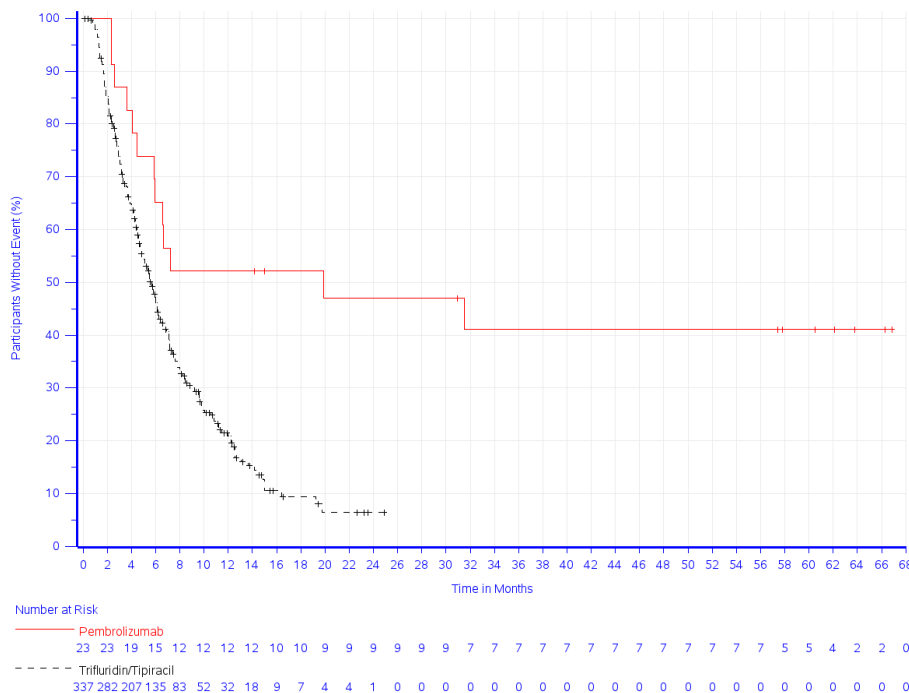
Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 47,0 % (95 %-KI: [25,7; 65,6]) und fällt nur leicht bis zu Monat 54 auf 41,1 % (95 %-KI: [20,5; 60,7]) (siehe Tabelle 4-101 und Abbildung 63).

**Ergebnisse des naiven indirekten Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der Studie TAGS (Gesamtpopulation)**

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben – KEYNOTE 158 vs. TAGS – Teilpopulation C2

	Pembrolizumab		Trifluridin/Tipiracil + BSC		Pembrolizumab vs. Trifluridin/Tipiracil + BSC			
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>c</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Gesamtüberleben	23	13 (56,5)	19,9 [5,8; -]	337	248 (73,6)	5,7 [4,7; 6,1]	0,34 [0,19; 0,61]	< 0,001

a: Anzahl der Patienten: Daten aus der KEYNOTE 158, All-Participants-as-Treated-Population für Wirksamkeitsanalysen, Zeitpunkt des Datenschnitts: 15. Oktober 2021  
 b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
 c: Anzahl der Patienten: Daten aus dem Modul 4 (2019-10-15-D-493) extrahiert, basierend auf der Intention-to-Treat-Population der TAGS Studie  
 d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
 e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
 BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall



Pembrolizumab data taken from KN158; Trifluridine/Tipiracil plus BSC data taken from Servier Deutschland GmbH (2019) based on the intention-to-treat population from the TAGS study  
 Study: KEYNOTE 158 (Database Cutoff Date: 15OCT2021)  
 Overall survival

Abbildung 63: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 158 und der Studie TAGS

Für den naiven indirekten Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der Studie TAGS (54) für die relevante Teilpopulation C2 für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,34 [0,19; 0,61];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab. Das relative Sterberisiko war um 66 % geringer unter Pembrolizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil + BSC. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, im Median bei 19,9 Monaten und bei Patienten, die Trifluridin/Tipiracil + BSC erhalten haben, bei 5,7 Monaten. Dies entspricht einen medianen Überlebensvorteil von 14,2 Monaten (siehe Tabelle 4-102 und Abbildung 63).

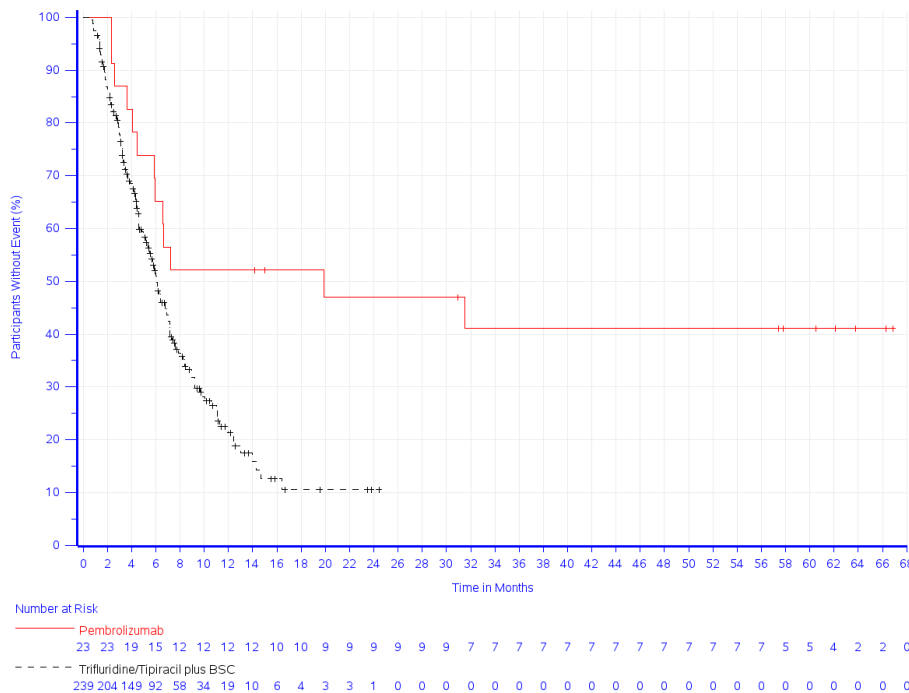


**Ergänzende Analyse: Ergebnisse des naiven indirekten Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der Studie TAGS (Subpopulation der Patienten mit Magenkarzinom)**

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben - KEYNOTE 158 vs. TAGS (Subpopulation der Patienten mit Magenkarzinom) – Teilpopulation C2

	Pembrolizumab		Trifluridin/Tipiracil plus BSC		Pembrolizumab vs. Trifluridin/Tipiracil plus BSC			
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>c</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Gesamtüberleben	23	13 (56,5)	19,9 [5,8; -]	239	159 (66,5)	6,1 [5,4; 7,0]	0,40 [0,22; 0,73]	0,003

a: Anzahl der Patienten: Daten aus der KEYNOTE 158, All-Participants-as-Treated-Population für Wirksamkeitsanalysen, Zeitpunkt des Datenschnitts: 15. Oktober 2021  
 b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
 c: Anzahl der Patienten: Daten aus Mansoor et al. (2021) extrahiert, basierend auf der Intention-to-Treat Population (GEJ Patienten ausgeschlossen) der TAGS Studie  
 d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
 e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
 BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall



Pembrolizumab data taken from KN158; Trifluridine/Tipiracil plus BSC data taken from Servier Deutschland GmbH (2019) based on the intention-to-treat population excluding GEJ from the TAGS study  
 Study: KEYNOTE 158 (Database Cutoff Date: 15OCT2021)  
 Overall survival

Abbildung 64: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 158 und der Studie TAGS (Subpopulation der Patienten mit Magenkarzinom)

Für den naiven indirekten Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der Studie TAGS (Subpopulation der Patienten mit Magenkarzinom) (56) für die relevante Teilpopulation C2 für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,40 [0,22; 0,73];  $p = 0,003$ ) zugunsten von Pembrolizumab; das relative Sterberisiko war um 60 % geringer unter Pembrolizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil + BSC. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, im Median bei 19,9 Monaten und bei Patienten, die Trifluridin/Tipiracil + BSC erhalten haben, bei 6,1 Monaten; dies entspricht einen medianen Überlebensvorteil von 13,8 Monaten (siehe Tabelle 4-102 und Abbildung 63).

#### 4.3.2.3.3.2 Morbidität – Weitere Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.2.1 Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand– 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 4-104: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 158	<p><b>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand:</b></p> <p>Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 8<sup>a</sup> Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens (Version 3.0) 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<sup>a</sup>. 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>Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (38) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden (21).</p> <p><b>Gesundheitszustand:</b></p> <p>Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wird die VAS des EQ-5D herangezogen.</p> <p>Der <u>EuroQoL-5D (EQ-5D)</u> ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes (17). 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 drei Kategorien „keine Probleme“, „mäßige Probleme“ und „extreme Probleme“ beantworten. Der über die fünf Dimensionen des EQ-5D beschriebene Gesundheitsstatus kann unter Verwendung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe</p>

<p>über den Time-Trade-Off Ansatz in einen gemeinsamen Nutzwert, der zwischen 0 und 1 liegt, konvertiert werden (39). Die EQ-5D VAS gibt auf einer Skala von 0 bis 100 den aktuellen Gesundheitszustand wieder. Je höher der Wert, desto besser der Gesundheitszustand.</p> <p>Es wird die Änderung der jeweiligen Symptomskala bzw. der EQ-5D VAS über die Zeit im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) dargestellt (Datenschnitt: 05. Oktober 2020). Für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 gilt, dass eine negative Veränderung für eine Verbesserung der Krankheitssymptomatik steht. Für die EQ-5D VAS steht hingegen eine positive Veränderung für eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p> <p>Es werden Ergebnisse der folgenden Teilpopulationen mit Magenkarzinom dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• C1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie (ergänzende Evidenz, Anhang 4-G)</li> <li>• C2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien</li> </ul>
<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 (40). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set VAS: Visuelle Analogskala</p>

*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.*

Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 158	hoch	nein	ja	unklar	ja	nicht zutreffend <sup>a</sup>
<p>a: Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen</p> <p>ITT: Intention-to-Treat</p>						

Im Rahmen der KEYNOTE 158 wurde die Krankheitssymptomatik mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 und der Gesundheitszustand mit der EQ-5D VAS erhoben. Durch das nicht

randomisierte, offene Studiendesign ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nicht zu bewerten.

Die Rücklaufquoten lagen bei beiden Erhebungsinstrumenten (EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) zu Woche 6 bereits bei unter 70 % (65,2 %). Bei Woche 18 lag die Rücklaufquote bereits unter 50 % (43,5 %). Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS, befindet sich in Anhang 4-G.

Die Änderung zum Ausgangswert über den Zeitverlauf wird ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

*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.*

### **Ergebnisse der Studie KEYNOTE 158**

#### **Auswertung über den Studienverlauf**

##### EORTC QLQ-C30

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

Tabelle 4-106: Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline) – Teilpopulation C2

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Baseline</b>	
N <sup>c</sup>	23
Mittelwert (SD)	45,89 (24,00)
Median (Q1; Q3)	33,33 (33,33; 66,67)
Min, Max	11,11; 100,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

Tabelle 4-107: Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline) – Teilpopulation C2

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 3</b>	
N <sup>c</sup>	17
Mittelwert (SD)	-10,46 (21,68)
Median (Q1; Q3)	-11,11 (-22,22; 0,00)
Min, Max	-55,56; 33,33
<b>Woche 6</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	-11,85 (16,52)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-22,22; 0,00)
Min, Max	-44,44; 11,11
<b>Woche 9</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	-0,74 (18,53)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-11,11; 11,11)
Min, Max	-33,33; 33,33
<b>Woche 18</b>	
N <sup>c</sup>	10
Mittelwert (SD)	-15,56 (21,72)
Median (Q1; Q3)	-11,11 (-22,22; 0,00)
Min, Max	-55,56; 11,11
<b>Woche 27</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	-13,89 (19,47)
Median (Q1; Q3)	-16,67 (-22,22; -5,56)
Min, Max	-44,44; 22,22
<b>Woche 39</b>	
N <sup>c</sup>	9
Mittelwert (SD)	-6,17 (31,48)
Median (Q1; Q3)	-22,22 (-22,22; 0,00)
Min, Max	-44,44; 55,56
<b>Woche 51</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	-9,72 (23,34)
Median (Q1; Q3)	-11,11 (-22,22; 0,00)
Min, Max	-44,44; 33,33
<b>Woche 63</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	-2,78 (39,28)
Median (Q1; Q3)	-5,56 (-33,33; 27,78)
Min, Max	-55,56; 55,56
<b>Woche 75</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	-20,00 (26,53)
Median (Q1; Q3)	-22,22 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-55,56; 11,11

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 87</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	-16,67 (11,11)
Median (Q1; Q3)	-22,22 (-22,22; -11,11)
Min, Max	-22,22; 0,00
<b>Woche 99</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	-13,33 (18,26)
Median (Q1; Q3)	-22,22 (-22,22; 0,00)
Min, Max	-33,33; 11,11
<b>Woche 111</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	-19,44 (13,98)
Median (Q1; Q3)	-22,22 (-27,78; -11,11)
Min, Max	-33,33; 0,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen*

Tabelle 4-108: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Baseline</b>	
N <sup>c</sup>	23
Mittelwert (SD)	13,77 (23,92)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	0,00; 83,33
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

Tabelle 4-109: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 3</b>	
N <sup>c</sup>	17
Mittelwert (SD)	-7,84 (23,66)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-83,33; 16,67
<b>Woche 6</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	-3,33 (19,11)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
<b>Woche 9</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	2,22 (13,90)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
<b>Woche 18</b>	
N <sup>c</sup>	10
Mittelwert (SD)	-6,67 (19,56)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-33,33; 16,67
<b>Woche 27</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	-6,25 (21,71)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-25,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
<b>Woche 39</b>	
N <sup>c</sup>	9
Mittelwert (SD)	-5,56 (14,43)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-33,33; 16,67
<b>Woche 51</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	-8,33 (12,60)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-33,33; 0,00
<b>Woche 63</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	-12,50 (17,25)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-33,33; 0,00
<b>Woche 75</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	-23,33 (22,36)
Median (Q1; Q3)	-33,33 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-50,00; 0,00

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 87</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	-4,17 (20,97)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 8,33)
Min, Max	-33,33; 16,67
<b>Woche 99</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	-16,67 (23,57)
Median (Q1; Q3)	-33,33 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-33,33; 16,67
<b>Woche 111</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	-25,00 (16,67)
Median (Q1; Q3)	-33,33 (-33,33; -16,67)
Min, Max	-33,33; 0,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen*

Tabelle 4-110: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Baseline</b>	
N <sup>c</sup>	23
Mittelwert (SD)	30,43 (25,45)
Median (Q1; Q3)	33,33 (0,00; 50,00)
Min, Max	0,00; 66,67
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	



Tabelle 4-111: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 3</b>	
N <sup>c</sup>	17
Mittelwert (SD)	-1,96 (26,27)
Median (Q1; Q3)	-16,67 (-16,67; 16,67)
Min, Max	-33,33; 50,00
<b>Woche 6</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	-7,78 (27,36)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 16,67)
Min, Max	-66,67; 33,33
<b>Woche 9</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	-1,11 (24,77)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 16,67)
Min, Max	-66,67; 33,33
<b>Woche 18</b>	
N <sup>c</sup>	10
Mittelwert (SD)	-8,33 (29,66)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-66,67; 50,00
<b>Woche 27</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	-16,67 (36,73)
Median (Q1; Q3)	-8,33 (-50,00; 8,33)
Min, Max	-66,67; 33,33
<b>Woche 39</b>	
N <sup>c</sup>	9
Mittelwert (SD)	0,00 (25,00)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 16,67)
Min, Max	-33,33; 33,33
<b>Woche 51</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	-2,08 (28,78)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 8,33)
Min, Max	-50,00; 50,00
<b>Woche 63</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	-4,17 (44,32)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 8,33)
Min, Max	-66,67; 83,33
<b>Woche 75</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	-10,00 (36,51)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 87</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	-16,67 (33,33)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 0,00
<b>Woche 99</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	-10,00 (36,51)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
<b>Woche 111</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	-16,67 (23,57)
Median (Q1; Q3)	-8,33 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-50,00; 0,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Dyspnoe*

Tabelle 4-112: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Baseline</b>	
N <sup>c</sup>	23
Mittelwert (SD)	27,54 (21,68)
Median (Q1; Q3)	33,33 (0,00; 33,33)
Min, Max	0,00; 66,67
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

Tabelle 4-113: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 3</b>	
N <sup>c</sup>	17
Mittelwert (SD)	-1,96 (8,08)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 0,00
<b>Woche 6</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	4,44 (27,79)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 33,33)
Min, Max	-33,33; 66,67
<b>Woche 9</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	-8,89 (26,63)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
<b>Woche 18</b>	
N <sup>c</sup>	10
Mittelwert (SD)	-6,67 (21,08)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
<b>Woche 27</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	-16,67 (25,20)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 0,00
<b>Woche 39</b>	
N <sup>c</sup>	9
Mittelwert (SD)	-3,70 (30,93)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-33,33; 66,67
<b>Woche 51</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	0,00 (17,82)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
<b>Woche 63</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	16,67 (39,84)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 33,33)
Min, Max	-33,33; 100,00

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 75</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	6,67 (14,91)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	0,00; 33,33
<b>Woche 87</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	0,00 (0,00)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	0,00; 0,00
<b>Woche 99</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	6,67 (14,91)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	0,00; 33,33
<b>Woche 111</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	0,00 (0,00)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	0,00; 0,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit*

Tabelle 4-114: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Baseline</b>	
N <sup>c</sup>	23
Mittelwert (SD)	36,23 (34,69)
Median (Q1; Q3)	33,33 (0,00; 66,67)
Min, Max	0,00; 100,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

Tabelle 4-115: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 3</b>	
N <sup>c</sup>	17
Mittelwert (SD)	-3,92 (23,22)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
<b>Woche 6</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	-6,67 (42,16)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 33,33)
Min, Max	-100,00; 66,67
<b>Woche 9</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	4,44 (33,01)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 33,33)
Min, Max	-66,67; 66,67
<b>Woche 18</b>	
N <sup>c</sup>	10
Mittelwert (SD)	-10,00 (35,31)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
<b>Woche 27</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	-16,67 (39,84)
Median (Q1; Q3)	-16,67 (-50,00; 16,67)
Min, Max	-66,67; 33,33
<b>Woche 39</b>	
N <sup>c</sup>	9
Mittelwert (SD)	-14,81 (33,79)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
<b>Woche 51</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	-4,17 (45,21)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 16,67)
Min, Max	-66,67; 66,67
<b>Woche 63</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	4,17 (54,74)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 33,33)
Min, Max	-66,67; 100,00
<b>Woche 75</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	-13,33 (38,01)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 87</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	0,00 (0,00)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	0,00; 0,00
<b>Woche 99</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	-13,33 (38,01)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
<b>Woche 111</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	-16,67 (33,33)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 0,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust*

Tabelle 4-116: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Baseline</b>	
N <sup>c</sup>	23
Mittelwert (SD)	30,43 (31,64)
Median (Q1; Q3)	33,33 (0,00; 66,67)
Min, Max	0,00; 100,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

Tabelle 4-117: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 3</b>	
N <sup>c</sup>	17
Mittelwert (SD)	-15,69 (26,66)
Median (Q1; Q3)	-33,33 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
<b>Woche 6</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	-17,78 (21,33)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 0,00
<b>Woche 9</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	-8,89 (23,46)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
<b>Woche 18</b>	
N <sup>c</sup>	10
Mittelwert (SD)	-13,33 (32,20)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
<b>Woche 27</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	-16,67 (35,63)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-50,00; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
<b>Woche 39</b>	
N <sup>c</sup>	9
Mittelwert (SD)	7,41 (52,12)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 33,33)
Min, Max	-66,67; 100,00
<b>Woche 51</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	8,33 (42,72)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 16,67)
Min, Max	-33,33; 100,00
<b>Woche 63</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	4,17 (48,59)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 16,67)
Min, Max	-66,67; 100,00
<b>Woche 75</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	-26,67 (27,89)
Median (Q1; Q3)	-33,33 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 0,00

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 87</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	-16,67 (33,33)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 0,00
<b>Woche 99</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	-20,00 (38,01)
Median (Q1; Q3)	-33,33 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
<b>Woche 111</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	-25,00 (16,67)
Median (Q1; Q3)	-33,33 (-33,33; -16,67)
Min, Max	-33,33; 0,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung*

Tabelle 4-118: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Baseline</b>	
N <sup>c</sup>	23
Mittelwert (SD)	17,39 (28,19)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 33,33)
Min, Max	0,00; 100,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	



Tabelle 4-119: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 3</b>	
N <sup>c</sup>	17
Mittelwert (SD)	-9,80 (30,65)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
<b>Woche 6</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	4,44 (30,52)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 66,67
<b>Woche 9</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	0,00 (21,82)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 66,67
<b>Woche 18</b>	
N <sup>c</sup>	10
Mittelwert (SD)	-6,67 (37,84)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-100,00; 33,33
<b>Woche 27</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	0,00 (35,63)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-66,67; 66,67
<b>Woche 39</b>	
N <sup>c</sup>	9
Mittelwert (SD)	7,41 (46,48)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 33,33)
Min, Max	-100,00; 66,67
<b>Woche 51</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	-8,33 (29,55)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
<b>Woche 63</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	-4,17 (45,21)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 33,33)
Min, Max	-100,00; 33,33
<b>Woche 75</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	-13,33 (50,55)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-100,00; 33,33

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 87</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	-8,33 (41,94)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 16,67)
Min, Max	-66,67; 33,33
<b>Woche 99</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	6,67 (68,31)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 66,67)
Min, Max	-100,00; 66,67
<b>Woche 111</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	-16,67 (57,74)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-50,00; 16,67)
Min, Max	-100,00; 33,33
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhoe*

Tabelle 4-120: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Diarrhoe	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Baseline</b>	
N <sup>c</sup>	23
Mittelwert (SD)	11,59 (21,58)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 33,33)
Min, Max	0,00; 66,67
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

Tabelle 4-121: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Diarrhoe	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 3</b>	
N <sup>c</sup>	17
Mittelwert (SD)	5,88 (17,62)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
<b>Woche 6</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	0,00 (21,82)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
<b>Woche 9</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	0,00 (21,82)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
<b>Woche 18</b>	
N <sup>c</sup>	10
Mittelwert (SD)	0,00 (0,00)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	0,00; 0,00
<b>Woche 27</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	8,33 (15,43)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	0,00; 33,33
<b>Woche 39</b>	
N <sup>c</sup>	9
Mittelwert (SD)	3,70 (20,03)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
<b>Woche 51</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	0,00 (0,00)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	0,00; 0,00
<b>Woche 63</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	4,17 (11,79)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	0,00; 33,33
<b>Woche 75</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	0,00 (0,00)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	0,00; 0,00

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Diarrhoe	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 87</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	-8,33 (16,67)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-33,33; 0,00
<b>Woche 99</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	0,00 (0,00)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	0,00; 0,00
<b>Woche 111</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	8,33 (16,67)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	0,00; 33,33
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

EQ-5D VAS

Tabelle 4-122: Auswertung des Gesundheitszustandes zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D VAS	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Baseline</b>	
N <sup>c</sup>	23
Mittelwert (SD)	63,57 (20,65)
Median (Q1; Q3)	68,00 (40,00; 80,00)
Min, Max	21,00; 100,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala	

Tabelle 4-123: Auswertung des Gesundheitszustandes zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des EQ-5D VAS	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 3</b>	
N <sup>c</sup>	17
Mittelwert (SD)	7,29 (9,76)
Median (Q1; Q3)	9,00 (0,00; 10,00)
Min, Max	-15,00; 24,00
<b>Woche 6</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	3,00 (16,75)
Median (Q1; Q3)	5,00 (-11,00; 16,00)
Min, Max	-30,00; 29,00
<b>Woche 9</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	1,67 (11,71)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-5,00; 9,00)
Min, Max	-20,00; 20,00
<b>Woche 18</b>	
N <sup>c</sup>	10
Mittelwert (SD)	0,30 (16,23)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-5,00; 14,00)
Min, Max	-30,00; 21,00
<b>Woche 27</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	14,63 (16,30)
Median (Q1; Q3)	17,00 (9,50; 25,50)
Min, Max	-20,00; 33,00
<b>Woche 39</b>	
N <sup>c</sup>	9
Mittelwert (SD)	3,33 (16,49)
Median (Q1; Q3)	9,00 (-8,00; 10,00)
Min, Max	-20,00; 35,00
<b>Woche 51</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	1,13 (23,70)
Median (Q1; Q3)	7,50 (0,50; 14,00)
Min, Max	-55,00; 20,00
<b>Woche 63</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	4,63 (23,06)
Median (Q1; Q3)	14,50 (2,50; 16,50)
Min, Max	-50,00; 20,00
<b>Woche 75</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	6,80 (15,61)
Median (Q1; Q3)	10,00 (9,00; 15,00)
Min, Max	-20,00; 20,00

Veränderung des EQ-5D VAS	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 87</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	15,75 (16,28)
Median (Q1; Q3)	10,00 (4,50; 27,00)
Min, Max	4,00; 39,00
<b>Woche 99</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	14,20 (14,86)
Median (Q1; Q3)	15,00 (15,00; 21,00)
Min, Max	-10,00; 30,00
<b>Woche 111</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	15,50 (5,45)
Median (Q1; Q3)	14,50 (12,00; 19,00)
Min, Max	10,00; 23,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien	
c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt	
EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala	

### ***Fazit zur Krankheitssymptomatik und zum Gesundheitszustand***

Aufgrund der sinkenden Rücklaufquoten bereits zu Woche 6 und der fehlenden Kontrollgruppe sind die Ergebnisse nicht interpretierbar.

#### 4.3.2.3.3.2 Objektive Ansprechrates – 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 4-124: Operationalisierung des Endpunkts Objektive Ansprechrates – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 158	<p>Die Objektive Ansprechrates ist operationalisiert als die Anzahl der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen (Best Overall Response, BOR) von entweder komplettem (Complete Response, CR) oder partiellem Ansprechen (partial response, PR). Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein unabhängiges, zentrales Review-Komitee (Independent Central Radiologist Review, ICR) gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population für Wirksamkeitsendpunkte.</p> <p>Es werden die Auswertungen zum Datenschnitt vom 15. Oktober 2021 für die Ableitung des Zusatznutzens aufgrund der längsten Beobachtungsdauer herangezogen.</p> <p>Es werden Ergebnisse der folgenden Teilpopulationen mit Magenkarzinom dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• C1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie (ergänzende Evidenz, Anhang 4-G)</li> <li>• C2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien.</li> </ul>
TAGS	<p>Das Tumorsprechen wurde nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) vom Prüfarzt bei Patienten mit messbarer Erkrankung (mindestens eine Zielläsion) bewertet. <u>Gesamtansprechrates</u>: Die Gesamtansprechrates war operationalisiert als der Anteil der Patienten, deren bestes Gesamtansprechen entweder mit komplettem oder partiellem Ansprechen als bestes Gesamtansprechen über alle Messungen während der Behandlungsphase (Ansprechen nach Progression oder Start einer neuen antitumoralen Therapie wurde nicht gewertet) erfasst wurde.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.</p>
<p>APaT: All-Participants-as-Treated; BOR: bestes Gesamtansprechen; CR: komplettes Ansprechen; ICR: Independent Central Review; ITT: Intention-to-Treat; PR: partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors;</p>	

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.

Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Objektive Ansprechrate in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 158	hoch	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend <sup>a</sup>
TAGS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen  
ITT: Intention-to-Treat

### KEYNOTE 158

Durch das nicht randomisierte, offene Studiendesign ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nicht zu bewerten.

### TAGS

Die Bewertung des Ansprechens wird in der Studie TAGS anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt beurteilt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Objektive Ansprechrate wird demnach als niedrig bewertet.

*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.*

### Ergebnisse der Studie KEYNOTE 158

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus der Studie KEYNOTE 158 – Teilpopulation C2

Auswertung des Ansprechens	Pembrolizumab (N = 23)	
	n (%)	95% KI <sup>a</sup>
Komplettes Ansprechen	3 (13,0)	(2,8, 33,6)
Partielles Ansprechen	6 (26,1)	(10,2, 48,4)
<b>Objektive Ansprechrate</b>	<b>9 (39,1)</b>	<b>(19,7, 61,5)</b>
Stabile Erkrankung	1 (4,3)	(0,1, 21,9)
Krankheitsprogression	12 (52,2)	(30,6, 73,2)
Keine Bewertung	1 (4,3)	(0,1, 21,9)



Auswertung des Ansprechens	Pembrolizumab (N = 23)	
	n (%)	95% KI <sup>a</sup>
Datenschnitt: 15. Oktober 2021		
Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population für Wirksamkeitsanalysen mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien		
Ansprechen basierend auf den RECIST-Kriterien (Version 1.1) ist in der Tabelle mit eingeschlossen		
a: Basierend auf der Methode des exakten Binomial-Konfidenzintervalls		
„Keine Bewertung“ umfasst Patienten mit Erhebung zu Baseline basierend auf den RECIST-Kriterien aber ohne Erhebung post-Baseline zum Zeitpunkt des Datenschnitts einschließlich fehlender Patienten, Patienten die die Studie abbrachen oder verstorbene Patienten vor der ersten post-Baseline Erhebung		
KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors		

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens aus der Studie KEYNOTE 158 – Teilpopulation C2

Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
Anzahl der Patienten mit Ansprechen <sup>c</sup>	9
<b>Zeit bis zum Ansprechen (Monate)</b>	
Mittelwert (SD)	3,7 (1,7)
Median (Q1; Q3)	3,84 (2,10; 4,01)
Min, Max	2,00; 6,54
<b>Dauer des Ansprechens (Monate)</b>	
Median <sup>d</sup> (Q1; Q3)	Nicht erreicht (Nicht erreicht; Nicht erreicht)
Min <sup>e</sup> ; Max <sup>e</sup>	6,28+; 63,05+
<b>Anzahl (%<sup>d</sup>) der Patienten mit verlängerter Dauer des Ansprechens</b>	
≥ 6 Monaten	9 (100,0)
≥ 12 Monaten	7 (100,0)
≥ 18 Monaten	7 (100,0)
≥ 24 Monaten	6 (85,7)
≥ 36 Monaten	5 (85,7)
a: Datenschnitt: 15. Oktober 2021	
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population für Wirksamkeitsanalysen mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien	
c: Enthält Patienten mit komplettem Ansprechen oder partiellem Ansprechen	
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten	
e: „+“ zeigt an, dass keine Krankheitsprogression zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vorlag	
Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

Der Anteil der Patienten in der relevanten Teilpopulation C2 mit objektivem Ansprechen liegt für Pembrolizumab bei 39,1 %. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (15. Oktober 2021) wurde die mediane Dauer des Ansprechens noch nicht erreicht. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt für Pembrolizumab 3,84 Monate. Für 3 Patienten (13,0 %) zeigt sich ein komplettes Ansprechen und für 6 Patienten (26,1 %) ein partielles Ansprechen. Alle Patienten mit Ansprechen unter Beobachtung zeigen eine Dauer des Ansprechens von ≥ 18 Monate, 5 Patienten zeigen eine Dauer des Ansprechens von ≥ 36 Monaten (siehe Tabelle 4-126 und Tabelle 4-127).

**Ergebnisse des naiven indirekten Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der Studie TAGS (Gesamtpopulation)**

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158 v. TAGS – Teilpopulation C2

	Pembrolizumab		Trifluridin/Tipiracil + BSC		Pembrolizumab vs. Trifluridin/Tipiracil + BSC	
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
Objektive Ansprechrate	22	9 (40,9)	290	13 (4,5)	9,1 [4,4; 19,0]	< 0,001

a: Anzahl an Patienten: Daten extrahiert aus KEYNOTE 158, All-Participants-As-Treated Population für Wirksamkeitsanalysen; Zeitpunkt des Datenschnitts: 15. Oktober 2021. Es wurden nur Patienten mit messbaren Ansprechen ausgewertet

b: Anzahl der Patienten: Daten aus dem Modul 4 (2019-10-15-D-493) extrahiert, basierend auf der Intention-to-Treat-Population der TAGS Studie mit messbarer Erkrankung zu Beginn der Studie

c: Berechnung des Peto-OR statt des RR, wenn Ereignisraten von  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle vorliegen

d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

Prozentangabe

BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall

Der Anteil der Patienten mit objektivem Ansprechen liegt im Interventionsarm bei 40,9 % und im Kontrollarm bei 4,5 %. Das Relative Risiko beträgt 9,1 (RR [95 %-KI]: 9,1 [4,4; 19,0];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab (siehe Tabelle 4-128).

#### 4.3.2.3.2.3 Progressionsfreies Überleben– 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 4-129: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 158	<p>Das Progressionsfreie Überleben ist definiert als der Zeitraum von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression, Tod oder Beginn einer neuen Krebstherapie), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Patienten, die im Verlauf der Studie eine neue Krebstherapie beginnen, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor dem Start dieser Therapie zensiert. Die Bewertung des Progressionsfreien Überlebens erfolgt durch ein unabhängiges, zentrales Review-Komitee (Independent Central Radiologist Review, ICR) gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population für Wirksamkeitsendpunkte.</p> <p>Es werden die Auswertungen zum Datenschnitt vom 15. Oktober 2021 für die Ableitung des Zusatznutzens aufgrund der längsten Beobachtungsdauer herangezogen.</p> <p>Es werden Ergebnisse der folgenden Teilpopulationen mit Magenkarzinom dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• C1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie (ergänzende Evidenz, Anhang 4-G)</li> <li>• C2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien</li> </ul>
TAGS	<p>Das progressionsfreie Überleben war operationalisiert als Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur radiologisch festgestellten Progression der Erkrankung oder Tod jeglicher Ursache. Die Tumorprogression wurde anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt alle 8 Wochen beurteilt.</p> <p>Patienten, die die Behandlung aus anderen Gründen als einer radiologisch festgestellten Progression abbrechen (zum Beispiel wegen nicht tolerierbarer Nebenwirkungen), wurden ebenfalls alle 8 Wochen bis zum Auftreten eines radiologischen Krankheitsfortschreitens oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie (je nachdem, welcher Zeitpunkt früher liegt) auf eine Progression der Erkrankung untersucht.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.</p>
<p>APaT: All-Participants-as-Treated; ITT: Intention-to-Treat; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</p>	

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.

Tabelle 4-130: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 158	hoch	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend <sup>a</sup>
TAGS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen ITT: Intention-to-Treat						

**KEYNOTE 158**

Durch das nicht randomisierte, offene Studiendesign ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nicht zu bewerten.

**TAGS**

Die Bewertung des Progressionsfreien Überleben wird in der Studie TAGS anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt beurteilt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Objektive Ansprechrates wird demnach als niedrig bewertet.

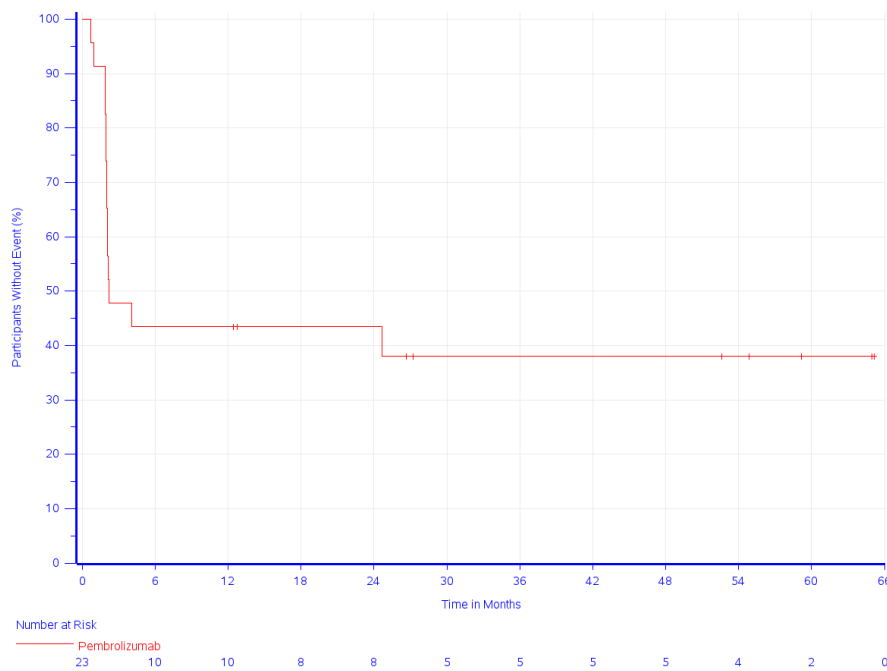
*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

**Ergebnisse der Studie KEYNOTE 158**

Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus der Studie KEYNOTE 158 – Teilpopulation C2

Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>	Pembrolizumab								
	Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 6 <sup>c</sup> in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12 <sup>c</sup> in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 18 <sup>c</sup> in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 24 <sup>c</sup> in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 30 <sup>c</sup> in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 42 <sup>c</sup> in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 54 <sup>c</sup> in % [95 %-KI]
Progressionsfreies Überleben (IRC primäre Analyse)	23 14 (60,9)	2,2 [2,0; -]	43,5 [23,3; 62,1]	43,5 [23,3; 62,1]	43,5 [23,3; 62,1]	43,5 [23,3; 62,1]	38,0 [18,6; 57,4]	38,0 [18,6; 57,4]	38,0 [18,6; 57,4]

a: Datenschnitt: 15. Oktober 2021  
 b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population für Wirksamkeitsanalysen mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien  
 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
 IRC: Independent Radiologist Review; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High



Study: KEYNOTE 158 (Database Cutoff Date: 15OCT2021)  
 Progression-Free Survival (IRC Primary Analysis)

Abbildung 65: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 158 – Teilpopulation C2

Die Studie KEYNOTE 158 für die relevante Teilpopulation C2 23 Patienten. Von diesen zeigen bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung für die Auswertung des Datenschnitts vom 15. Oktober 2021 insgesamt 14 Patienten ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis

beträgt 2,2 Monate. Die Rate an Patienten mit einem Ereignis beträgt von Monat 6 bis Monat 24 konstant 43,5 % (95 %-KI: [23,3; 62,1]). Zu Monat 54 beträgt die Rate 38,0 % (95 %-KI: [18,6; 57,4]) (siehe Tabelle 4-131 und Abbildung 65).

***Deskriptiver Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 und TAGS***

Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug für Trifluridin/Tipiracil 2,0 Monate (95 %-KI: [1,9; 2,3]). Damit ist das Progressionsfreie Überleben 0,2 Monate kürzer als im Vergleich zu Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 2,2 Monate unter Pembrolizumab.

### 4.3.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Weitere Untersuchungen

#### 4.3.2.3.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität– 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 4-132: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 158	<p>Zur Einschätzung der Lebensqualität werden der Globale Gesundheitsstatus und die fünf Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens (Version 3.0) herangezogen.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktionsskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Funktionsskalen gehören: Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion.</p> <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>Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 wird zur Auswertung gemäß Scoring Manual (38) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität.</p> <p>Es wird die Änderung des globalen Gesundheitszustands bzw. der jeweiligen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 über die Zeit im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) dargestellt (Datenschnitt: 05. Oktober 2020). Für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 gilt, dass eine positive Veränderung für eine Verbesserung steht.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p> <p>Es werden Ergebnisse der folgenden Teilpopulationen mit Magenkarzinom dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• C1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie (ergänzende Evidenz Anhang 4-G)</li> <li>• C2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien</li> </ul>
<p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FAS: Full-Analysis-Set</p>	

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.

Tabelle 4-133: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 158	hoch	nein	ja	unklar	ja	nicht zutreffend <sup>a</sup>
a: Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen ITT: Intention-to-Treat						

Im Rahmen der KEYNOTE 158 wurde die Lebensqualität mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Durch das nicht randomisierte, offene Studiendesign ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nicht zu bewerten.

Die Rücklaufquoten lagen zu Woche 6 bereits bei unter 70 % (65,2 %). Bei Woche 18 lag die Rücklaufquote bereits unter 50 % (43,5 %). Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Erhebungszeitpunkten befindet sich in Anhang 4-G.

Die Änderung zum Ausgangswert über den Zeitverlauf wird ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

*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.*

### **Ergebnisse der Studie KEYNOTE 158**

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

Tabelle 4-134: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab
	N <sup>b</sup> = 23
<b>Baseline</b>	
N <sup>c</sup>	23
Mittelwert (SD)	55,43 (21,41)
Median (Q1; Q3)	50,00 (33,33; 66,67)
Min, Max	16,67; 100,00



EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

Tabelle 4-135: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 3</b>	
N <sup>c</sup>	17
Mittelwert (SD)	4,90 (16,94)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	-33,33; 33,33
<b>Woche 6</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	15,56 (16,02)
Median (Q1; Q3)	16,67 (8,33; 33,33)
Min, Max	-16,67; 41,67
<b>Woche 9</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	6,67 (18,95)
Median (Q1; Q3)	8,33 (0,00; 16,67)
Min, Max	-41,67; 33,33
<b>Woche 18</b>	
N <sup>c</sup>	10
Mittelwert (SD)	5,83 (25,47)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	-50,00; 50,00
<b>Woche 27</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	27,08 (13,18)
Median (Q1; Q3)	20,83 (16,67; 37,50)
Min, Max	16,67; 50,00
<b>Woche 39</b>	
N <sup>c</sup>	9
Mittelwert (SD)	12,96 (22,09)
Median (Q1; Q3)	16,67 (0,00; 25,00)
Min, Max	-33,33; 41,67
<b>Woche 51</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	13,54 (19,38)
Median (Q1; Q3)	16,67 (8,33; 20,83)
Min, Max	-25,00; 41,67

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 63</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	10,42 (23,04)
Median (Q1; Q3)	16,67 (-8,33; 25,00)
Min, Max	-25,00; 41,67
<b>Woche 75</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	25,00 (11,79)
Median (Q1; Q3)	33,33 (16,67; 33,33)
Min, Max	8,33; 33,33
<b>Woche 87</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	25,00 (15,21)
Median (Q1; Q3)	25,00 (12,50; 37,50)
Min, Max	8,33; 41,67
<b>Woche 99</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	20,00 (13,94)
Median (Q1; Q3)	16,67 (16,67; 33,33)
Min, Max	0,00; 33,33
<b>Woche 111</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	18,75 (14,23)
Median (Q1; Q3)	20,83 (8,33; 29,17)
Min, Max	0,00; 33,33
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion*

Tabelle 4-136: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Baseline</b>	
N <sup>c</sup>	23
Mittelwert (SD)	73,33 (24,45)
Median (Q1; Q3)	80,00 (60,00; 86,67)
Min, Max	13,33; 100,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

Tabelle 4-137: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 3</b>	
N <sup>c</sup>	17
Mittelwert (SD)	-4,71 (11,73)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-13,33; 0,00)
Min, Max	-26,67; 20,00
<b>Woche 6</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	0,44 (15,01)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-13,33; 6,67)
Min, Max	-33,33; 26,67
<b>Woche 9</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	-6,22 (19,10)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-20,00; 0,00)
Min, Max	-40,00; 26,67
<b>Woche 18</b>	
N <sup>c</sup>	10
Mittelwert (SD)	3,33 (18,39)
Median (Q1; Q3)	3,33 (-6,67; 6,67)
Min, Max	-20,00; 46,67
<b>Woche 27</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	7,50 (18,67)
Median (Q1; Q3)	3,33 (-6,67; 20,00)
Min, Max	-13,33; 40,00
<b>Woche 39</b>	
N <sup>c</sup>	9
Mittelwert (SD)	0,74 (22,22)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-6,67; 6,67)
Min, Max	-33,33; 40,00
<b>Woche 51</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	-4,17 (27,12)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-20,00; 3,33)
Min, Max	-46,67; 46,67
<b>Woche 63</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	-3,33 (33,05)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-13,33; 6,67)
Min, Max	-66,67; 53,33
<b>Woche 75</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	5,33 (29,21)
Median (Q1; Q3)	6,67 (-6,67; 13,33)
Min, Max	-33,33; 46,67

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 87</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	0,00 (10,89)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-6,67; 6,67)
Min, Max	-13,33; 13,33
<b>Woche 99</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	8,00 (35,71)
Median (Q1; Q3)	6,67 (0,00; 13,33)
Min, Max	-40,00; 60,00
<b>Woche 111</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	10,00 (28,02)
Median (Q1; Q3)	6,67 (-10,00; 30,00)
Min, Max	-20,00; 46,67
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion*

Tabelle 4-138: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Baseline</b>	
N <sup>c</sup>	23
Mittelwert (SD)	59,42 (29,66)
Median (Q1; Q3)	66,67 (33,33; 83,33)
Min, Max	0,00; 100,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

Tabelle 4-139: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 3</b>	
N <sup>c</sup>	17
Mittelwert (SD)	0,00 (20,41)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	-50,00; 33,33
<b>Woche 6</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	8,89 (22,60)
Median (Q1; Q3)	16,67 (-16,67; 33,33)
Min, Max	-16,67; 50,00
<b>Woche 9</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	10,00 (23,40)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 33,33)
Min, Max	-33,33; 50,00
<b>Woche 18</b>	
N <sup>c</sup>	10
Mittelwert (SD)	20,00 (17,21)
Median (Q1; Q3)	25,00 (16,67; 33,33)
Min, Max	-16,67; 33,33
<b>Woche 27</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	12,50 (19,42)
Median (Q1; Q3)	8,33 (0,00; 33,33)
Min, Max	-16,67; 33,33
<b>Woche 39</b>	
N <sup>c</sup>	9
Mittelwert (SD)	3,70 (20,03)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
<b>Woche 51</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	6,25 (21,71)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 25,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
<b>Woche 63</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	6,25 (41,73)
Median (Q1; Q3)	8,33 (-16,67; 33,33)
Min, Max	-66,67; 66,67
<b>Woche 75</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	20,00 (18,26)
Median (Q1; Q3)	33,33 (0,00; 33,33)
Min, Max	0,00; 33,33

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 87</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	16,67 (19,25)
Median (Q1; Q3)	16,67 (0,00; 33,33)
Min, Max	0,00; 33,33
<b>Woche 99</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	26,67 (25,28)
Median (Q1; Q3)	16,67 (16,67; 33,33)
Min, Max	0,00; 66,67
<b>Woche 111</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	20,83 (15,96)
Median (Q1; Q3)	25,00 (8,33; 33,33)
Min, Max	0,00; 33,33
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

### EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4-140: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Baseline</b>	
N <sup>c</sup>	23
Mittelwert (SD)	68,84 (25,03)
Median (Q1; Q3)	83,33 (50,00; 83,33)
Min, Max	8,33; 100,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

Tabelle 4-141: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 3</b>	
N <sup>c</sup>	17
Mittelwert (SD)	7,35 (16,89)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 8,33)
Min, Max	-8,33; 58,33
<b>Woche 6</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	5,56 (15,00)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-8,33; 16,67)
Min, Max	-16,67; 33,33
<b>Woche 9</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	0,00 (16,96)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 8,33)
Min, Max	-33,33; 25,00
<b>Woche 18</b>	
N <sup>c</sup>	10
Mittelwert (SD)	0,00 (20,79)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 16,67)
Min, Max	-41,67; 25,00
<b>Woche 27</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	7,29 (14,39)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	-8,33; 33,33
<b>Woche 39</b>	
N <sup>c</sup>	9
Mittelwert (SD)	0,00 (11,79)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-8,33; 8,33)
Min, Max	-16,67; 16,67
<b>Woche 51</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	7,29 (6,95)
Median (Q1; Q3)	8,33 (0,00; 12,50)
Min, Max	0,00; 16,67
<b>Woche 63</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	7,29 (8,26)
Median (Q1; Q3)	8,33 (4,17; 12,50)
Min, Max	-8,33; 16,67
<b>Woche 75</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	6,67 (6,97)
Median (Q1; Q3)	8,33 (0,00; 8,33)
Min, Max	0,00; 16,67

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 87</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	2,08 (10,49)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-4,17; 8,33)
Min, Max	-8,33; 16,67
<b>Woche 99</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	5,00 (9,50)
Median (Q1; Q3)	8,33 (0,00; 8,33)
Min, Max	-8,33; 16,67
<b>Woche 111</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	6,25 (7,98)
Median (Q1; Q3)	4,17 (0,00; 12,50)
Min, Max	0,00; 16,67
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

### EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Tabelle 4-142: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Baseline</b>	
N <sup>c</sup>	23
Mittelwert (SD)	81,88 (21,27)
Median (Q1; Q3)	83,33 (66,67; 100,00)
Min, Max	33,33; 100,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	



Tabelle 4-143: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 3</b>	
N <sup>c</sup>	17
Mittelwert (SD)	6,86 (17,74)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	-16,67; 50,00
<b>Woche 6</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	3,33 (16,90)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 16,67)
Min, Max	-16,67; 33,33
<b>Woche 9</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	-7,78 (13,90)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-33,33; 0,00
<b>Woche 18</b>	
N <sup>c</sup>	10
Mittelwert (SD)	5,00 (15,81)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-16,67; 33,33
<b>Woche 27</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	4,17 (14,77)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 8,33)
Min, Max	-16,67; 33,33
<b>Woche 39</b>	
N <sup>c</sup>	9
Mittelwert (SD)	-5,56 (18,63)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-33,33; 16,67
<b>Woche 51</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	2,08 (18,77)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 8,33)
Min, Max	-33,33; 33,33
<b>Woche 63</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	0,00 (15,43)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-8,33; 0,00)
Min, Max	-16,67; 33,33
<b>Woche 75</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	6,67 (14,91)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	0,00; 33,33

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 87</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	-4,17 (8,33)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-8,33; 0,00)
Min, Max	-16,67; 0,00
<b>Woche 99</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	10,00 (14,91)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	0,00; 33,33
<b>Woche 111</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	12,50 (15,96)
Median (Q1; Q3)	8,33 (0,00; 25,00)
Min, Max	0,00; 33,33
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion*

Tabelle 4-144: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Baseline</b>	
N <sup>c</sup>	23
Mittelwert (SD)	73,19 (22,88)
Median (Q1; Q3)	66,67 (66,67; 83,33)
Min, Max	0,00; 100,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

Tabelle 4-145: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 3</b>	
N <sup>c</sup>	17
Mittelwert (SD)	3,92 (13,86)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-16,67; 33,33
<b>Woche 6</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	-1,11 (23,12)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
<b>Woche 9</b>	
N <sup>c</sup>	15
Mittelwert (SD)	4,44 (19,38)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	-33,33; 50,00
<b>Woche 18</b>	
N <sup>c</sup>	10
Mittelwert (SD)	3,33 (18,92)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-16,67; 50,00
<b>Woche 27</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	10,42 (12,40)
Median (Q1; Q3)	8,33 (0,00; 16,67)
Min, Max	0,00; 33,33
<b>Woche 39</b>	
N <sup>c</sup>	9
Mittelwert (SD)	-5,56 (20,41)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-50,00; 16,67
<b>Woche 51</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	-2,08 (13,91)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 16,67
<b>Woche 63</b>	
N <sup>c</sup>	8
Mittelwert (SD)	2,08 (16,52)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	-33,33; 16,67
<b>Woche 75</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	6,67 (9,13)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	0,00; 16,67

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 23
<b>Woche 87</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	8,33 (16,67)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	0,00; 33,33
<b>Woche 99</b>	
N <sup>c</sup>	5
Mittelwert (SD)	0,00 (20,41)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-16,67; 33,33
<b>Woche 111</b>	
N <sup>c</sup>	4
Mittelwert (SD)	4,17 (8,33)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 8,33)
Min, Max	0,00; 16,67
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien	
c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt	
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items;	
Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

### ***Fazit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität***

Aufgrund der sinkenden Rücklaufquoten bereits zu Woche 6 und der fehlenden Kontrollgruppe sind die Ergebnisse nicht interpretierbar.

#### 4.3.2.3.3.4 Nebenwirkungen – Weitere Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.4.1 Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – 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 4-146: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 158	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse gesamt</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</li> <li>• Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</li> </ul> <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 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> <p>Es ist tödlich, es ist lebensbedrohlich, es führt zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts, es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung, es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich, es ist aus einem anderen Grunde ein medizinisch bedeutsames Ereignis.</p> <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 4.03).</p> <p><u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Es werden die Auswertungen zum Datenschnitt vom 15. Oktober 2021 für die Ableitung des Zusatznutzens aufgrund der längsten Beobachtungsdauer herangezogen.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 23.1) kodiert. Die MedDRA Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ wurden ausgeschlossen.</p> <p>Es werden Ergebnisse der folgenden Teilpopulationen mit Magenkarzinom dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• C1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie (ergänzende Evidenz, Anhang 4-G)</li> <li>• C2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien</li> </ul>
TAGS	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</li> </ul> <p>Die Analyse der UE basierte auf der Safety-Population. Die Safety-Population oder As-treated Population (AT-Population) war definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation während des Behandlungszeitraums erhalten hatten.</p> <p>Alle UE, die während oder nach der Behandlung auftraten oder sich während der Behandlungsphase bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (30-Tage-Safety-Follow-up) verschlechtert haben, wurden dokumentiert. Alle UE, die während der Behandlungsphase und bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten, sowie UE, die vor Behandlungsstart aufgetreten waren, sich aber während der Behandlungsphase oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis verschlechterten, wurden nach MedDRA SOC (Version 20.1) und PT dokumentiert und der Schweregrad gemäß CTCAE Version 4.03 bewertet. UE, die später als 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten, wurden von der Analyse ausgeschlossen, außer das Ereignis war für den Studienabbruch verantwortlich. Die Inzidenz des UE wurde anhand des schwersten CTCAE-Grades berechnet. Darüber hinaus wurden separate Zusammenfassungen von SUE und UE vom CTCAE-Grad 3 und 4 vorgelegt. Sobald ein Patient während eines Zeitraums mehrfach das gleiche UE mit unterschiedlichen Schweregraden hatte, wurde nur das UE mit dem schwersten Grad gezählt.</p>
<p>APaT: All-Participants-as-Treated; AT: As-Treated; AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

*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.*

Tabelle 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 158	hoch	nein	ja	ja <sup>a</sup>	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>
TAGS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: Für jegliche Unerwünschte Ereignisse oder Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Intervention und die damit in Zusammenhang stehenden, bekannten Nebenwirkungen die Beurteilung des Endpunkterhebers beeinflussen

b: Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen

ITT: Intention-to-Treat

### KEYNOTE 158

Durch das nicht randomisierte, offene Studiendesign ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nicht zu bewerten.

### TAGS

Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird demnach als niedrig bewertet.

*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.*

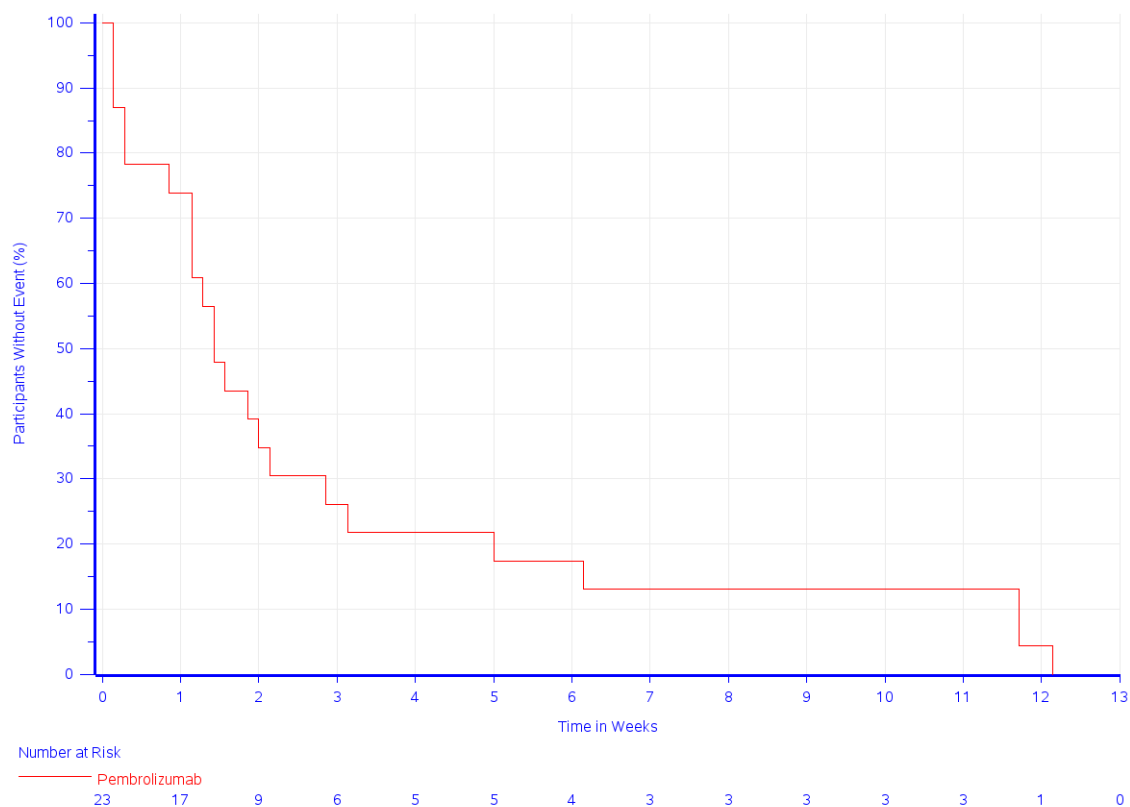
### Ergebnisse der Studie KEYNOTE 158

Tabelle 4-148: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus der Studie KEYNOTE 158 – Teilpopulation C2

Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>	Pembrolizumab (N <sup>b</sup> = 23)	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]
Unerwünschte Ereignisse	23 (100,0)	1,4 [1,1; 2,1]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	8 (34,8)	Nicht erreicht [23,9; -]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	12 (52,2)	36,1 [15,4; -]
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	3 (13,0)	Nicht erreicht [56,9; -]

Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>	Pembrolizumab (N <sup>b</sup> = 23)	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]
a: Datenschnitt: 15. Oktober 2021		
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien		
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High		

Alle Patienten hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis; die Zeit bis zum unerwünschten Ereignis lag bei 1,4 Wochen. Für 8 der Patienten (34,8 %) wurde mindestens ein schwerwiegendes Ereignis berichtet. Die mediane Zeit bis zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis wurde noch nicht erreicht. Mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis trat bei 12 Patienten auf (52,2 %); die Zeit bis zum schweren unerwünschten Ereignis lag bei 36,1 Wochen. Bei 3 Patienten führte ein unerwünschtes Ereignis zu einem Therapieabbruch. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht Tabelle 4-148 und Abbildung 66 bis Abbildung 69).

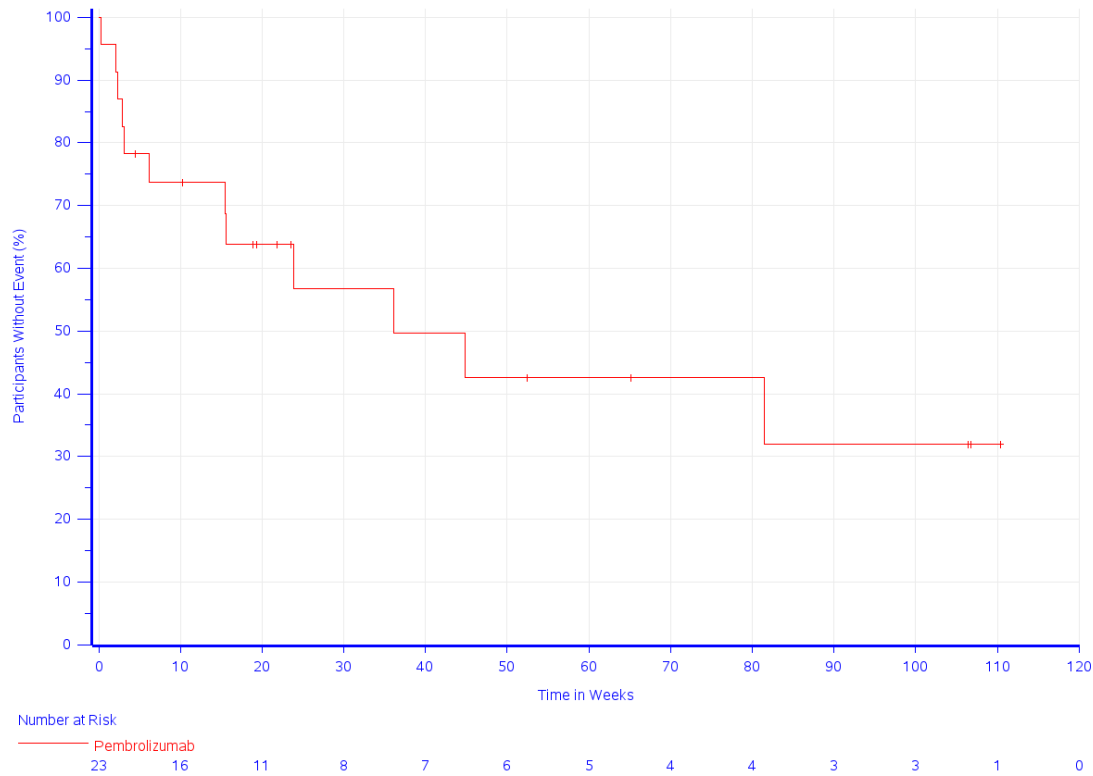


Study: KEYNOTE 158 (Database Cutoff Date: 15OCT2021)  
Adverse Event

Abbildung 66: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 158 – Teilpopulation C2







Study: KEYNOTE 158 (Database Cutoff Date: 15OCT2021)  
 Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5)

Abbildung 68: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 158 – Teilpopulation C2

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

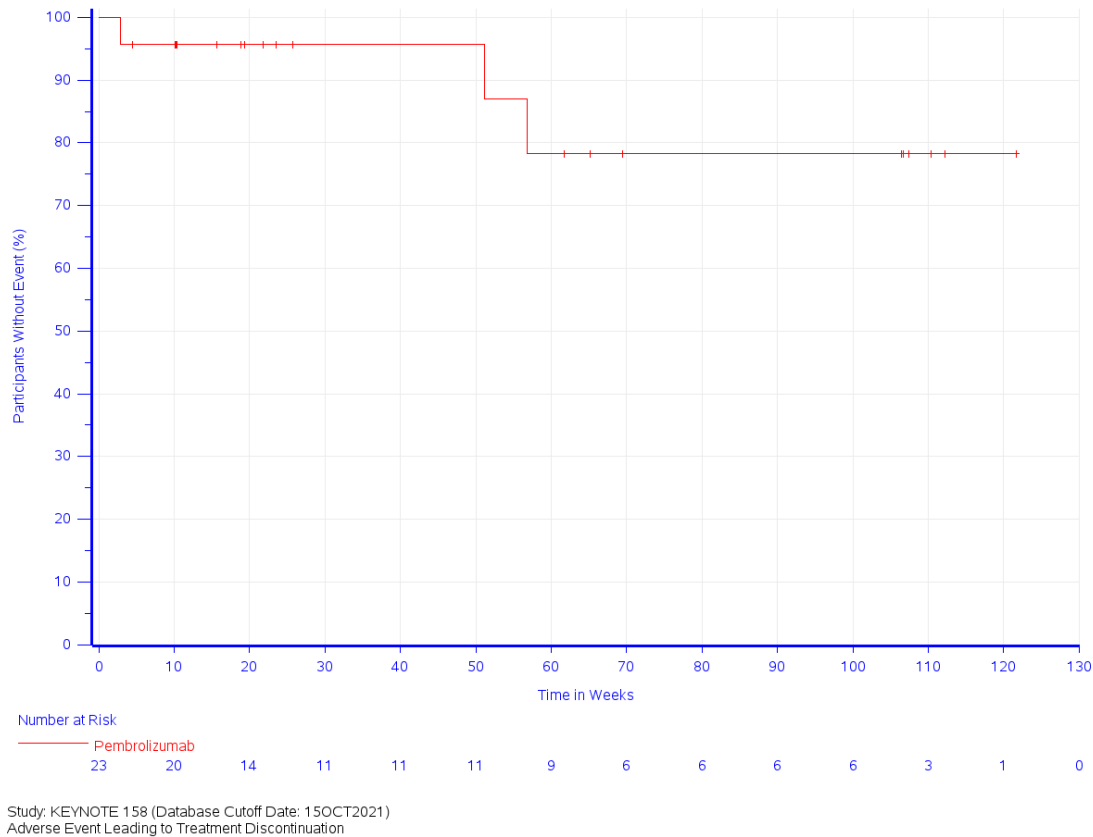


Abbildung 69: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 158 – Teilpopulation C2

**Ergebnisse des naiven indirekten Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 158 und TAGS**

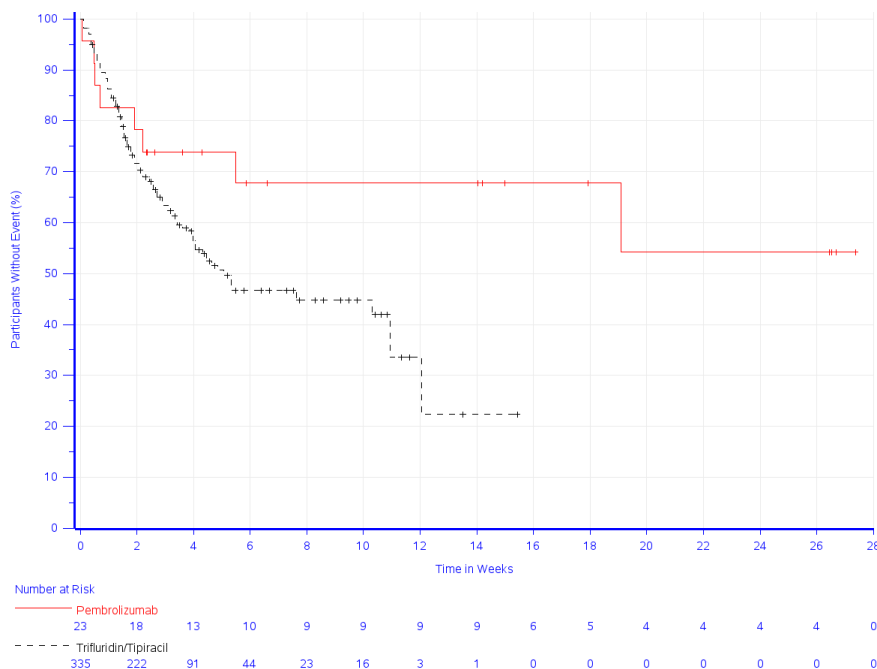
Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158 v. TAGS – Teilpopulation C2

	Pembrolizumab			Trifluridin/Tipiracil + BSC			Pembrolizumab vs. Trifluridin/Tipiracil + BSC	
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>c</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	23	8 (34,8)	Nicht erreicht [23,9; -]	335	142 (42,4)	22,0 [17,7; 47,6]	0,44 [0,20; 0,98]	0,043

a: Anzahl der Patienten: Daten aus der KEYNOTE 158, All-Participants-as-Treated-Population, Zeitpunkt des Datenschnitts: 15. Oktober 2021  
 b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
 c: Anzahl der Patienten: Daten aus dem Modul 4 (2019-10-15-D-493) extrahiert, basierend auf der As-Treated-Population der TAGS Studie  
 d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
 e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
 BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall

Im naiven indirekten Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der Studie TAGS zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,20; 0,98];

p = 0,043) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, noch nicht erreicht und lag bei Patienten, die Trifluridin/Tipiracil + BSC erhalten haben, bei 22 Wochen (siehe Tabelle 4-149 und Abbildung 70).



Pembrolizumab data taken from KN158; Trifluridine/Tipiracil plus BSC data taken from Module 4 (2019-10-15-D-493) based on the as-treated-population from the TAGS study  
 Study: KEYNOTE 158 (Database Cutoff Date: 15OCT2021)  
 Serious Adverse Events

Abbildung 70: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 158 und der Studie TAGS

Tabelle 4-150: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-5) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158 v. TAGS – Teilpopulation C2

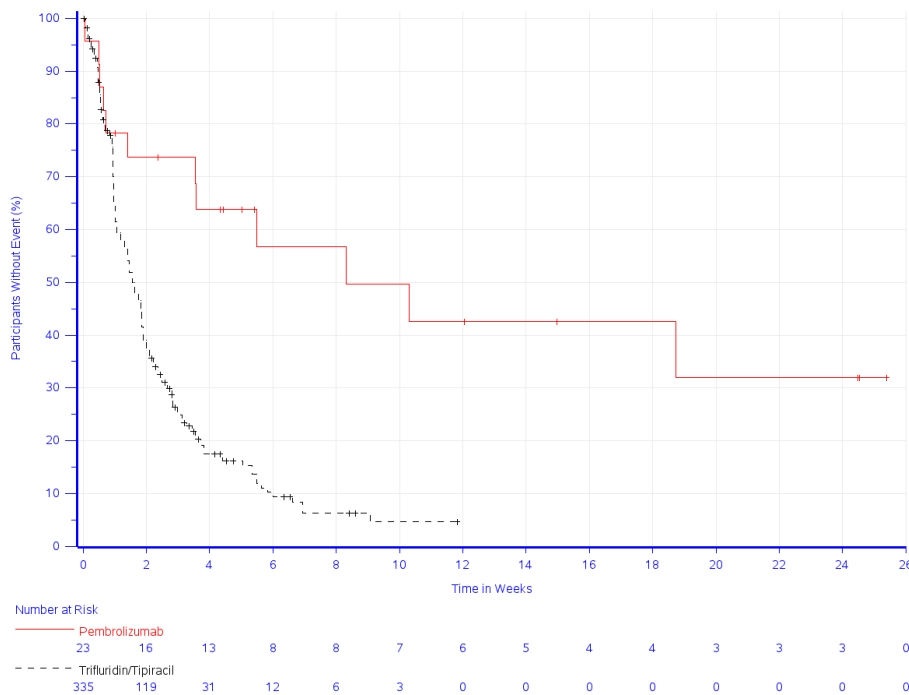
	Pembrolizumab			Trifluridin/Tipiracil + BSC			Pembrolizumab vs. Trifluridin/Tipiracil + BSC	
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>c</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	23	12 (52,2)	36,1 [15,4; -]	335	263 (78,5)	6,7 [6,1; 8,0]	0,28 [0,15; 0,51]	< 0,001

a: Anzahl der Patienten: Daten aus der KEYNOTE 158, All-Participants-as-Treated-Population, Zeitpunkt des Datenschnitts: 15. Oktober 2021  
 b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
 c: Anzahl der Patienten: Daten aus dem Modul 4 (2019-10-15-D-493) extrahiert, basierend auf der As-Treated-Population der TAGS Studie  
 d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
 e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)

	Pembrolizumab		Trifluridin/Tipiracil + BSC		Pembrolizumab vs. Trifluridin/Tipiracil + BSC	
	Patienten mit Ereignis N <sup>a</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N <sup>c</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>

BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

Im naiven indirekten Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der Studie TAGS zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,28 [0,15; 0,51];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis liegt bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 36,1 Wochen und bei Patienten, die Trifluridin/Tipiracil + BSC erhalten haben, bei 6,7 Wochen (siehe Tabelle 4-150 und Abbildung 71).



Pembrolizumab data taken from KN158; Trifluridine/Tipiracil plus BSC data taken from Module 4 (2019-10-15-D-493) based on the as-treated-population from the TAGS study  
 Study: KEYNOTE 158 (Database Cutoff Date: 15OCT2021)  
 Severe Adverse Events

Abbildung 71: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 158 und der Studie TAGS

#### 4.3.2.3.3.4.2 Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-151: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 158	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)</li> <li>• Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)</li> </ul> <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>Es werden die Auswertungen zum Datenschnitt vom 15. Oktober 2021 für die Ableitung des Zusatznutzens aufgrund der längsten Beobachtungsdauer herangezogen.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 23.1) kodiert. Die MedDRA Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ wurden ausgeschlossen.</p> <p>Es werden Ergebnisse der folgenden Teilpopulationen mit Magenkarzinom dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• C1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie (ergänzende Evidenz, Anhang 4-G)</li> <li>• C2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien</li> </ul>
<p>APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse</p>	

*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.*

Tabelle 4-152: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in Weitere Untersuchungen (gegliedert nach SOC und PT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 158	hoch	nein	ja	ja <sup>a</sup>	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>
<p>a: Für jegliche Unerwünschte Ereignisse oder Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Intervention und die damit in Zusammenhang stehenden, bekannten Nebenwirkungen die Beurteilung des Endpunkterhebers beeinflussen.</p> <p>b: Aufgrund des einarmigen wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.</p>						

### KEYNOTE 158

Durch das nicht randomisierte, offene Studiendesign ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nicht zu bewerten.

*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.*

Nachfolgend werden Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT dargestellt.

Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - Teilpopulation C2

Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)<sup>b</sup></b>	<b>Pembrolizumab (N<sup>c</sup> = 23)</b>
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	23 (100,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (26,1)
Anaemie	4 (17,4)
Leukozytose	1 (4,3)
Neutropenie	1 (4,3)
Herzkrankungen	1 (4,3)
Tachykardie	1 (4,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (8,7)
Taubheit	1 (4,3)
Tinnitus	1 (4,3)
Endokrine Erkrankungen	2 (8,7)
Hyperthyreose	1 (4,3)

Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)<sup>b</sup></b>	<b>Pembrolizumab (N<sup>c</sup> = 23)</b>
Hypothyreose	1 (4,3)
Augenerkrankungen	2 (8,7)
Trockenes Auge	2 (8,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (73,9)
Bauch aufgetrieben	1 (4,3)
Abdominalschmerz	7 (30,4)
Schmerzen Oberbauch	3 (13,0)
Aszites	1 (4,3)
Kolitis	2 (8,7)
Verstopfung	3 (13,0)
Diarrhoe	4 (17,4)
Ulkus duodeni mit Blutung	1 (4,3)
Dyspepsie	2 (8,7)
Flatulenz	1 (4,3)
Gastritis	1 (4,3)
Gastrointestinale Erkrankung	1 (4,3)
Darmobstruktion	1 (4,3)
Uebelkeit	4 (17,4)
Oesophagusvarizen mit Blutung	1 (4,3)
Duendarmobstruktion	1 (4,3)
Subileus	1 (4,3)
Erbrechen	5 (21,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (69,6)
Asthenie	9 (39,1)
Schuettelfrost	2 (8,7)
Erschöpfung	7 (30,4)
Grippeähnliche Erkrankung	1 (4,3)
Unwohlsein	2 (8,7)
Oedem	1 (4,3)
Fieber	2 (8,7)
Xerose	1 (4,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (8,7)
Cholangitis	1 (4,3)
Lebererkrankung	1 (4,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (30,4)
Bronchitis	1 (4,3)
Chronische Sinusitis	1 (4,3)
Konjunktivitis	1 (4,3)
Schleimhautinfektion	1 (4,3)
Nasopharyngitis	2 (8,7)
Pneumonie durch Bakterien	1 (4,3)
Rhinitis	1 (4,3)
Sepsis	1 (4,3)
Harnwegsinfektion	1 (4,3)
Virusinfektion	1 (4,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (4,3)
Verbrennung der Speiseröhre	1 (4,3)
Untersuchungen	10 (43,5)
Alaninaminotransferase erhöht	5 (21,7)
Aspartataminotransferase erhöht	5 (21,7)
Albumin im Blut erniedrigt	1 (4,3)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	4 (17,4)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (4,3)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (4,3)
Phosphor im Blut erhöht	1 (4,3)
Kalium im Blut erhöht	1 (4,3)
Thyreotropin im Blut erhöht	1 (4,3)
Lymphozytenzahl erniedrigt	2 (8,7)
Neutrophilenzahl erhöht	1 (4,3)



Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)<sup>b</sup></b>	<b>Pembrolizumab (N<sup>c</sup> = 23)</b>
Thrombozytenzahl vermindert	1 (4,3)
Gesamtprotein erniedrigt	1 (4,3)
Transaminasen erhöht	1 (4,3)
Gewicht erhöht	1 (4,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (43,5)
Appetit vermindert	5 (21,7)
Hyperglykaemie	1 (4,3)
Hyperkaliaemie	2 (8,7)
Hypalbuminaemie	1 (4,3)
Hypochloraeemie	2 (8,7)
Hypoglykaemie	1 (4,3)
Hypokaliaemie	1 (4,3)
Hyponatriaemie	1 (4,3)
Hypophosphataemie	1 (4,3)
Eisenmangel	1 (4,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	14 (60,9)
Arthralgie	10 (43,5)
Rueckenschmerzen	3 (13,0)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	1 (4,3)
Myalgie	1 (4,3)
Myopathie	1 (4,3)
Schmerz in einer Extremität	1 (4,3)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (26,1)
Gleichgewichtsstoerung	1 (4,3)
Schwindelgefuehl	3 (13,0)
Dysgeusie	2 (8,7)
Kopfschmerzen	1 (4,3)
Paraesthesie	1 (4,3)
Somnolenz	1 (4,3)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (4,3)
Persistierende Depression	1 (4,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (8,7)
Dysurie	1 (4,3)
Pollakisurie	1 (4,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (34,8)
Husten	2 (8,7)
Dysphonie	1 (4,3)
Dyspnoe	5 (21,7)
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (4,3)
Schmerzen im Oropharynx	1 (4,3)
Pneumonitis	1 (4,3)
Husten mit Auswurf	1 (4,3)
Lungenembolie	1 (4,3)
Allergische Rhinitis	1 (4,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	8 (34,8)
Dekubitalgeschwuer	1 (4,3)
Dermatitis	1 (4,3)
Trockene Haut	2 (8,7)
Juckreiz	5 (21,7)
Ausschlag makulo-papuloes	1 (4,3)
Hautlaesion	1 (4,3)
Gefäßerkrankungen	4 (17,4)
Hitzewallung	1 (4,3)
Hypertonie	1 (4,3)
Hypotonie	1 (4,3)
Beckenvenenthrombose	1 (4,3)
a: Datenschnitt: 15. Oktober 2021	
b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mehr als 0 % der Patienten auftraten	

Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)<sup>b</sup></b>	<b>Pembrolizumab (N<sup>c</sup> = 23)</b>
c: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien MSI-H: Microsatellite Instability-High; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Teilpopulation C2

Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>	<b>Pembrolizumab (N<sup>c</sup> = 23)</b>
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	8 (34,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (4,3)
Anaemie	1 (4,3)
Endokrine Erkrankungen	1 (4,3)
Hyperthyreose	1 (4,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (17,4)
Abdominalschmerz	1 (4,3)
Ulkus duodeni mit Blutung	1 (4,3)
Oesophagusvarizen mit Blutung	1 (4,3)
Dünn darmobstruktion	1 (4,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (4,3)
Cholangitis	1 (4,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (8,7)
Pneumonie durch Bakterien	1 (4,3)
Sepsis	1 (4,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (4,3)
Arthralgie	1 (4,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	1 (4,3)
Lungenembolie	1 (4,3)
Gefäßkrankungen	1 (4,3)
Beckenvenenthrombose	1 (4,3)
a: Datenschnitt: 15. Oktober 2021	
b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mehr als 0 % der Patienten auftraten	
c: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien MSI-H: Microsatellite Instability-High; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Teilpopulation C2

Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)<sup>b</sup></b>	<b>Pembrolizumab (N<sup>c</sup> = 23)</b>
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	12 (52,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (8,7)
Anaemie	2 (8,7)
Endokrine Erkrankungen	1 (4,3)
Hyperthyreose	1 (4,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (17,4)
Abdominalschmerz	2 (8,7)
Ulkus duodeni mit Blutung	1 (4,3)
Oesophagusvarizen mit Blutung	1 (4,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (4,3)
Cholangitis	1 (4,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (4,3)

Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)<sup>b</sup></b>	<b>Pembrolizumab (N<sup>c</sup> = 23)</b>
Sepsis	1 (4,3)
Untersuchungen	5 (21,7)
Aspartataminotransferase erhöht	2 (8,7)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (4,3)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (4,3)
Kalium im Blut erhöht	1 (4,3)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (4,3)
Transaminasen erhöht	1 (4,3)
Gewicht erhöht	1 (4,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (4,3)
Arthralgie	1 (4,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (4,3)
Lungenembolie	1 (4,3)
Gefäßkrankungen	1 (4,3)
Beckenvenenthrombose	1 (4,3)
a: Datenschnitt: 15. Oktober 2021	
b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mehr als 0 % der Patienten auftraten	
c: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MSI-H: Microsatellite Instability-High; PT: Preferred Term;	
SOC: Systemorganklasse	

Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) – Teilpopulation C2

Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>	<b>Pembrolizumab (N<sup>c</sup> = 23)</b>
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	3 (13,0)
Untersuchungen	1 (4,3)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (4,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (4,3)
Myopathie	1 (4,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (4,3)
Husten	1 (4,3)
a: Datenschnitt: 15. Oktober 2021	
b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mehr als 0 % der Patienten auftraten	
c: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien	
MSI-H: Microsatellite Instability-High; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

#### 4.3.2.3.3.4.3 Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-157: Operationalisierung von Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 158	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwerwiegende AEOSI</li> <li>• Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</li> </ul> <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.</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>Es werden die Auswertungen zum Datenschnitt vom 15. Oktober 2021 für die Ableitung des Zusatznutzens aufgrund der längsten Beobachtungsdauer herangezogen.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 23.1) kodiert. Die MedDRA Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ wurden ausgeschlossen.</p> <p>Es werden Ergebnisse der folgenden Teilpopulationen mit Magenkarzinom dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• C1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie (ergänzende Evidenz, Anhang 4-G)</li> <li>• C2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien.</li> </ul>
<p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse</p>	

*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.*

Tabelle 4-158: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 158	hoch	nein	ja	ja <sup>a</sup>	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>
<p>a: Für jegliche Unerwünschte Ereignisse oder Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Intervention und die damit in Zusammenhang stehenden, bekannten Nebenwirkungen die Beurteilung des Endpunkterhebers beeinflussen.</p> <p>b: Aufgrund des einarmigen wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.</p>						

**KEYNOTE 158**

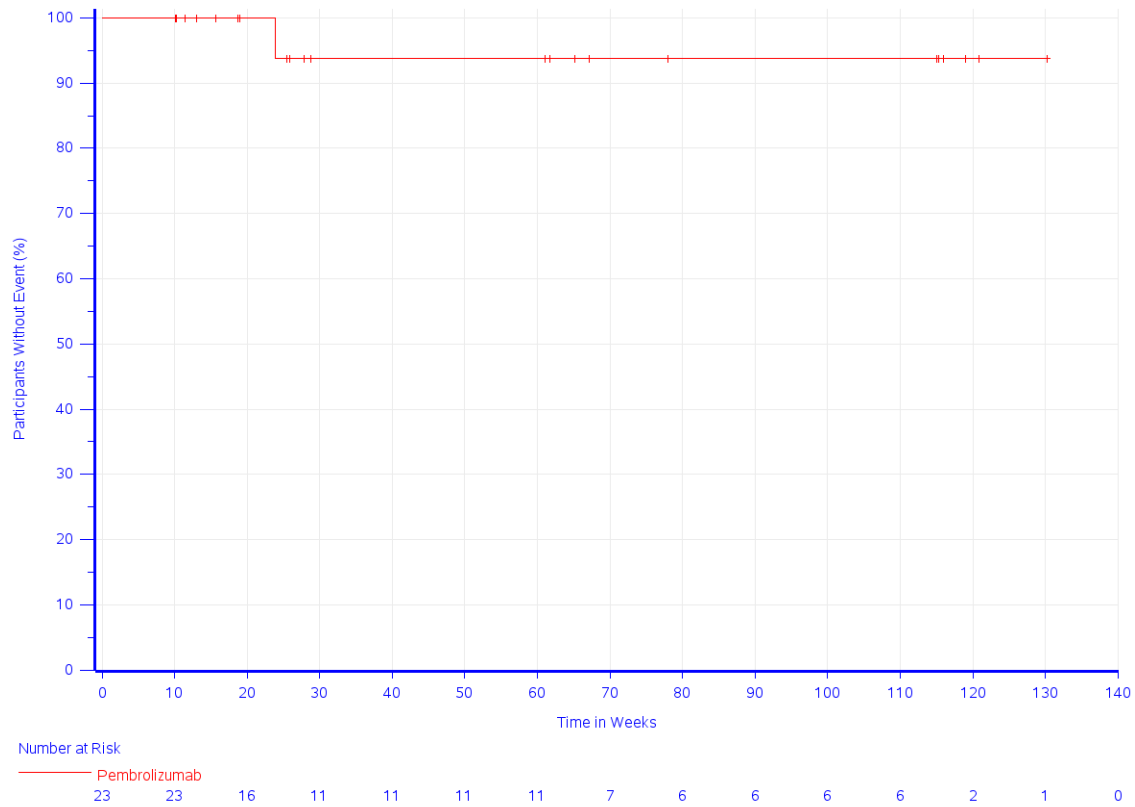
Durch das nicht randomisierte, offene Studiendesign ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nicht zu bewerten.

*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.*

Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) - Teilpopulation C2

Studie: KEYNOTE 158 <sup>a</sup>	Pembrolizumab (N <sup>b</sup> = 23)	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]
Schwerwiegende AEOSI	1 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	1 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]
<p>a: Datenschnitt: 15. Oktober 2021</p> <p>b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Magenkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High</p>		

Die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation C2 der Studie KEYNOTE 158 umfasst 23 Patienten. Es traten bei jeweils einem Patienten ein Schwerwiegendes bzw. ein Schweres AEOSI auf.



Study: KEYNOTE 158 (Database Cutoff Date: 15OCT2021)  
 Serious Adverse Event of Special Interest

Abbildung 72: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 158 - Teilpopulation C2

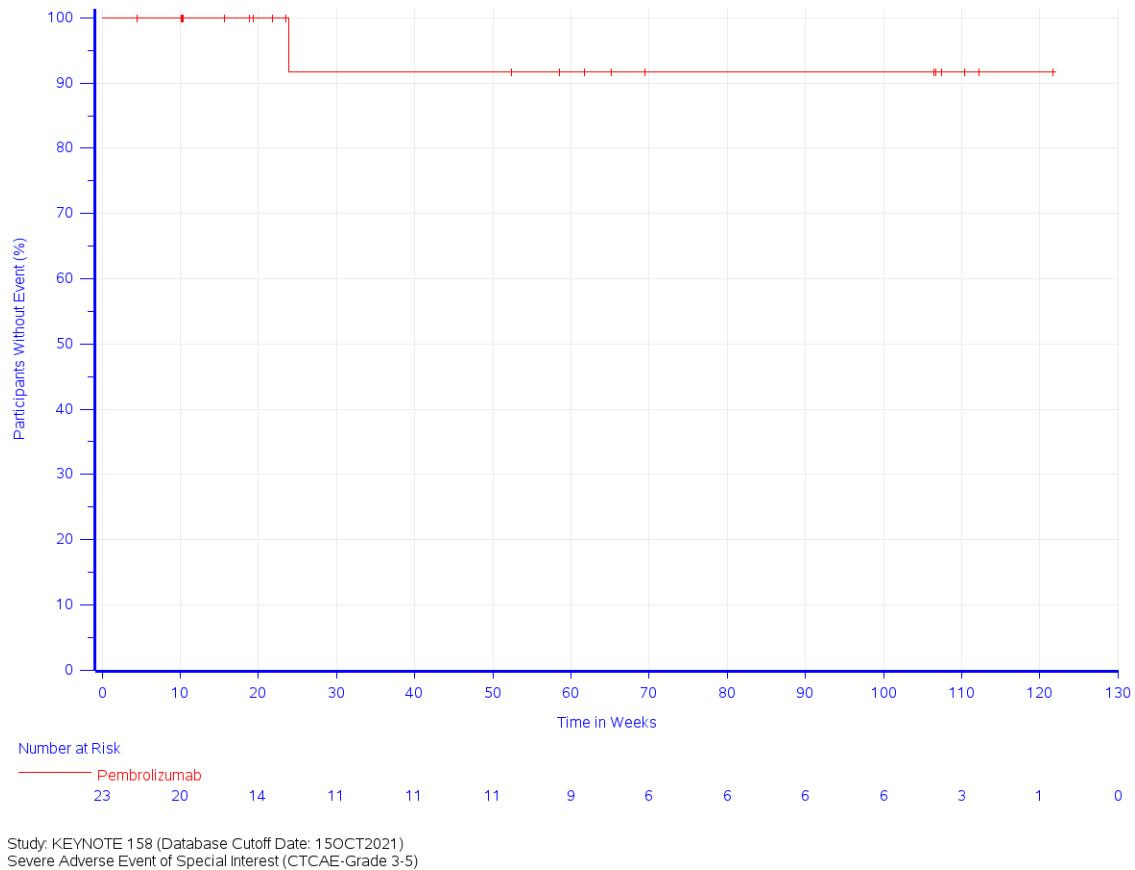


Abbildung 73: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 158 - Teilpopulation C2

#### Gesamtfazit zu Unerwünschten Ereignissen Gesamtraten, gegliedert nach SOC und PT sowie AEOSI

Aufgrund der kleinen Fallzahl der betrachteten Patientenpopulation sowie des Fehlens einer Vergleichsgruppe ist eine klinisch aussagekräftige Schlussfolgerung nur stark eingeschränkt möglich. Insgesamt wurden keine neuen Sicherheitssignale für die Therapie mit Pembrolizumab identifiziert.

#### 4.3.2.3.5 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.*

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

#### 4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

#### KEYNOTE 158

##### *Publikation*

Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1-10. (4)

##### *Studienbericht*

Merck Sharp & Dohme Corp. Studienbericht KEYNOTE 158 (P158V10MK3475): A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE-158). 2021. (49)

##### *Studienregistereinträge*

###### *ClinicalTrials.gov*

NCT02628067 - Titel: Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158). 2022. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628067> (42)

###### *EU Clinical Trials Register*

2015-002067-41 - Titel: A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). 0000. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-002067-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41) (43)

###### *ICTRP Search Portal*

EUCTR2015-002067-41-DE - Titel: PhII Trial of Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. 2021. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002067-41-DE> (44)

#### KEYNOTE 059

##### *Publikationen*

Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Tabernero J, Muro K, Van Cutsem E, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2021;7(6):895-902. (33)



Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncology*. 2018;4(5):e180013-e. (41)

### ***Studienbericht***

Merck & Co. IK, New Jersey, USA,. Studienbericht KEYNOTE 059 (P059V03MK3475): A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil in Subjects with Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE-059). 2019. (50)

### ***Studienregistereinträge***

#### *ClinicalTrials.gov*

NCT02335411 - Titel: A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (MK-3475-059/KEYNOTE-059). 2021. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335411> (45)

#### *EU Clinical Trials Register*

2014-003574-16 - Titel: A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil in Subjects with Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma [...]. 0000. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-003574-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003574-16) (46)

#### *ICTRP Search Portal*

NCT02335411 - Titel: A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (MK-3475-059/KEYNOTE-059). 2021. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02335411> (47)

PER-017-15 - Titel: A PHASE II CLINICAL TRIAL OF PEMBROLIZUMAB AS MONOTHERAPY AND IN COMBINATION WITH CISPLATIN+5-FLUOROURACIL IN SUBJECTS WITH RECURRENT OR METASTATIC GASTRIC OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION ADENOCARCINOMA (KEYNOTE-059). 2021. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-017-15> (48)

## **TAGS**

### ***Publikationen***

Mansoor W, Arkenau HT, Alsina M, Shitara K, Thuss-Patience P, Cuffe S, et al. Trifluridine/tipiracil in patients with metastatic gastroesophageal junction cancer: a subgroup analysis from the phase 3 TAGS study. *Gastric Cancer*. 2021;24(4):970-7. (56)

**Studienbericht – Synopse**

Taiho Pharmaceutical Co. Ltd., Taiho Oncology Inc. Clinical Study Report - Synopse - TAS-102-302. 2018. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2712328-1-0-53F523-20191202114836.pdf> (57)

**Studienregistereinträge***ClinicalTrials.gov*

NCT02500043 - Titel: Study of TAS-102 or Placebo Plus BSC in Patients With Metastatic Gastric Cancer. 2021. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500043> (51)

*EU Clinical Trials Register*

2015-002683-16 - Titel: RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PHASE 3 STUDY EVALUATING TAS-102 PLUS BEST SUPPORTIVE CARE (BSC) VERSUS PLACEBO PLUS BSC IN PATIENTS WITH METASTATIC GASTRIC CANCER REFRACTORY TO STANDARD TREATMENTS. 0000. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-002683-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002683-16) (52)

*ICTRP Search Portal*

NCT02500043 - Titel: Study of TAS-102 or Placebo Plus BSC in Patients With Metastatic Gastric Cancer. 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02500043> (53)

**Modul 4 und Nutzenbewertung**

Servier Deutschland GmbH. Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) - Modul 4 A. Monotherapie mit Trifluridin/Tipiracil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind. Stand: 02.10.2019. 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3384/b26ef5ca3b5625d96ff6cc3a40fa5825/2019-10-02\\_Modul4A\\_Trifluridin-Tipiracil.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3384/b26ef5ca3b5625d96ff6cc3a40fa5825/2019-10-02_Modul4A_Trifluridin-Tipiracil.pdf) (54)

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 864. Trifluridin/Tipiracil (Magenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 5.02.2020. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3385/8e4f5f7c8314fdff153b5d09ad80f7e9/2019-10-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_V1-1\\_Trifluridin-Tipiracil-D-493.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3385/8e4f5f7c8314fdff153b5d09ad80f7e9/2019-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_V1-1_Trifluridin-Tipiracil-D-493.pdf) (55)

**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.*

### **Teilpopulation C1**

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie wird auf Grundlage der offenen, multizentrischen, randomisierten und aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie KEYNOTE 061 vorgenommen.

Die Studie KEYNOTE 061 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab gegenüber Paclitaxel bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom als auch mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs unabhängig vom MSI-H oder dMMR-Status. Für die vorliegende Teilpopulation C1 werden nur die Ergebnisse der Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens herangezogen. Neben dem Gesamtüberleben stehen auch weitere patientenrelevante sowie ergänzend dargestellte Endpunkte zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt Paclitaxel für die unter Teil-Anwendungsgebiet C, Teilpopulation C1 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 061 der Evidenzstufe Ib (7). Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, sodass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2). Auf Endpunktebene kann im Hinblick auf das Gesamtüberleben, das Progressionsfreie Überleben, das Objektive Ansprechen und die Nebenwirkungen von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist, bedingt durch das nicht verblindete Studiendesign und die potenziell informative Zensierung, eine geringere Ergebnissicherheit anzunehmen.

Insgesamt erlaubt die Studie KEYNOTE 061 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.

### **Teilpopulation C2**

Für Teilpopulation C2 wurde die Studie KEYNOTE 158 identifiziert.

Bei der Studie KEYNOTE 158 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige, Phase-II-Multikohortenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die auf prädiktive Biomarker untersucht werden (Kohorten A-M). Die nutzenbewertungsrelevante Kohorte K umfasst 351 Patienten mit soliden Tumoren und MSI-H. Insgesamt wurden 26 solide Tumortypen in Kohorte K eingeschlossen. Basierend auf einer Kombination von Faktoren wie ungedeckter therapeutischer Bedarf, MSI-H Prävalenz, Anzahl eingeschlossener Patienten und die Antitumoraktivität mit einer Anti-PD-1-Immuntherapie erfolgte die Zulassung in Europa für die Tumorentitäten Endometrium-, Magen-, Dünndarm- und Biliäres Karzinom. Für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet C werden die Daten des **Magenkarzinoms** dargestellt. Insgesamt 51 Patienten der Kohorte K weisen ein Magenkarzinom auf, davon haben 23 Patienten mindestens zwei systemische Therapien erhalten (Teilpopulation C2).

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt „Trifluridin/Tipiracil“ als zVT für Teilpopulation C2 (vgl. Abschnitt 4.2.1).

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 158 um eine einarmige Studie handelt, muss für die Ableitung eines Zusatznutzens auf einen indirekten Vergleich zurückgegriffen werden. Adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkomparator können allerdings nicht durchgeführt werden, da für das zu bewertende Arzneimittel ausschließlich eine nicht randomisierte Studie vorliegt. Deshalb wird ein naiver indirekter Vergleich zwischen den Studien KEYNOTE 158 und TAGS durchgeführt. Dies stellt die bestverfügbare Evidenz zur oben genannten Fragestellung dar.

Indirekten Vergleichen, insbesondere naiven indirekten Vergleichen, ist generell ein höheres Verzerrungspotenzial als den in den Vergleich eingehenden Studien zu eigen.

Die Aussagesicherheit zum Zusatznutzen auf Basis des naiven indirekten Vergleichs ist somit als „**Anhaltspunkt**“ einzustufen.

#### **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.*

### **Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum medizinischen Zusatznutzen**

Für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet C „**Magenkarzinom**“ erfolgte durch den G-BA die Festlegung der zVT unter Berücksichtigung der Anzahl der Vortherapien; es wurden zwei Teilpopulationen definiert:

- Teilpopulation C1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie
- Teilpopulation C2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt getrennt für die beiden Teilpopulation C1 und C2.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen für Teilpopulation C1**

Für die Teilpopulation C1 stehen mit der Studie KEYNOTE 061 Daten für einen direkten Vergleich zwischen Pembrolizumab und der zVT zur Verfügung. Die zVT für diese Population ist eine Therapie nach Maßgabe des Arztes, darunter sind mehrere Optionen genannt. Es ist entsprechend der Festlegung durch den G-BA sachgerecht, den Zusatznutzen gegenüber einer der genannten Optionen abzuleiten. Die Studie KEYNOTE 061 ist eine offene, multizentrische, randomisierte und aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab gegenüber der Therapie mit Paclitaxel bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Progress nach einer Erstlinientherapie mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Zweifachtherapie. Die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation C1 umfasst nur diejenigen Patienten der Studie KEYNOTE 061 mit Magenkarzinom und mit MSI-H oder dMMR.

Die Studie KEYNOTE 061 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für

die Wirksamkeitsendpunkte und Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen aufgrund der längsten Beobachtungsdauer der finale Datenschnitt (10. Juni 2021) herangezogen. Für die patientenberichteten Endpunkte wird der Datenschnitt vom 26. Oktober 2017 herangezogen, da diese für den Datenschnitt vom 10. Juni 2021 nicht analysiert wurden.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 4-160.

Tabelle 4-160: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 061 für Teilpopulation C1

Studie: KEYNOTE 061	Pembrolizumab			Paclitaxel			Pembrolizumab vs. Paclitaxel	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>a</sup> [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>a</sup> [95 %-KI]	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
<b>Teilpopulation C1: Patienten nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie</b>								
<b>Mortalität</b>								
Gesamtüberleben	11	5 (45,5)	Nicht erreicht [6,1; -]	10	9 (90,0)	8,9 [1,6; 16,7]	HR: 0,25 [0,08; 0,80]	0,020
<b>Morbidität</b>								
Objektive Ansprechrate	11	6 (54,5)		10	2 (20,0)		RR: 2,7 [0,7; 10,5]	0,146
<b>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</b>								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	10	3 (30,0)	Nicht erreicht [2,1; -]	8	3 (37,5)	5,8 [0,3; -]	HR: 0,21 [0,02; 2,11]	0,186
Übelkeit und Erbrechen	10	4 (40,0)	Nicht erreicht [0,7; -]	8	5 (62,5)	1,0 [0,3; -]	HR: 0,54 [0,14; 2,06]	0,368
Schmerzen	10	4 (40,0)	Nicht erreicht [0,7; -]	8	4 (50,0)	2,8 [0,3; -]	HR: 0,61 [0,14; 2,58]	0,502
Atemnot (Dyspnoe)	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	8	2 (25,0)	5,1 [0,3; -]	n,a, [n,a; n,a,]	0,052
Schlaflosigkeit	10	4 (40,0)	Nicht erreicht [1,4; -]	8	3 (37,5)	6,3 [0,3; -]	HR: 0,59 [0,11; 3,06]	0,531
Appetitverlust	10	3 (30,0)	11,7 [2,1; -]	8	4 (50,0)	5,8 [0,3; -]	HR: 0,12 [0,01; 1,12]	0,062
Verstopfung	10	4 (40,0)	4,1 [0,7; -]	8	4 (50,0)	6,3 [0,3; -]	HR: 0,75 [0,18; 3,02]	0,682
Diarrhö	10	4 (40,0)	Nicht erreicht [0,7; -]	8	4 (50,0)	2,6 [0,5; -]	HR: 0,79 [0,20; 3,20]	0,741
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte in den EORTC QLQ-STO22 Symptomskalen								
Dysphagie	9	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	8	1 (12,5)	Nicht erreicht [0,3; -]	n,a, [n,a; n,a,]	0,317
Schmerzen	9	2 (22,2)	Nicht erreicht [2,1; -]	8	4 (50,0)	5,8 [0,3; -]	HR: 0,26 [0,05; 1,54]	0,139
Reflux	9	2 (22,2)	Nicht erreicht [2,1; -]	8	3 (37,5)	Nicht erreicht [0,3; -]	HR: 0,28 [0,03; 2,67]	0,267
Einschränkungen beim Essen	9	2 (22,2)	Nicht erreicht [2,1; -]	8	3 (37,5)	Nicht erreicht [0,3; -]	HR: 0,43 [0,07; 2,65]	0,362
Angst	9	4 (44,4)	24,6 [2,1; -]	8	2 (25,0)	Nicht erreicht [0,3; -]	HR: 0,71 [0,10; 5,15]	0,737
Mundtrockenheit	9	2 (22,2)	Nicht erreicht [0,7; -]	8	5 (62,5)	2,1 [0,3; -]	HR: 0,27 [0,05; 1,43]	0,124

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

Studie: KEYNOTE 061	Pembrolizumab			Paclitaxel			Pembrolizumab vs. Paclitaxel	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>a</sup> [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>a</sup> [95 %-KI]	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Geschmacksstörungen	9	2 (22,2)	Nicht erreicht [2,1; -]	8	2 (25,0)	Nicht erreicht [0,3; -]	HR: 0,71 [0,10; 5,24]	0,734
Körperbild	9	3 (33,3)	11,0 [2,8; -]	8	4 (50,0)	3,0 [0,3; -]	HR: 0,31 [0,06; 1,74]	0,184
Haarausfall	9	2 (22,2)	Nicht erreicht [0,7; -]	8	5 (62,5)	2,1 [0,5; -]	HR: 0,12 [0,01; 1,12]	0,063
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS (15 Punkte)	10	3 (30,0)	Nicht erreicht [0,7; -]	8	4 (50,0)	4,1 [0,3; -]	HR: 0,27 [0,05; 1,58]	0,146
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte des EORTC QLQ-C30 im Globalen Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	10	4 (40,0)	Nicht erreicht [0,7; -]	8	3 (37,5)	5,1 [0,3; -]	HR: 1,01 [0,22; 4,53]	0,994
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionskalen								
Körperliche Funktion	10	2 (20,0)	Nicht erreicht [0,7; -]	8	3 (37,5)	5,8 [0,3; -]	HR: 0,38 [0,06; 2,51]	0,318
Rollenfunktion	10	5 (50,0)	3,1 [0,7; -]	8	2 (25,0)	Nicht erreicht [0,3; -]	HR: 2,11 [0,40; 11,19]	0,380
Emotionale Funktion	10	4 (40,0)	Nicht erreicht [0,7; -]	8	4 (50,0)	3,7 [0,3; -]	HR: 0,58 [0,14; 2,39]	0,447
Kognitive Funktion	10	5 (50,0)	2,1 [0,7; -]	8	3 (37,5)	6,3 [0,3; -]	HR: 1,51 [0,36; 6,40]	0,575
Soziale Funktion	10	5 (50,0)	6,9 [0,7; -]	8	4 (50,0)	6,3 [0,3; -]	HR: 0,54 [0,12; 2,48]	0,425
<b>Nebenwirkungen</b>								
<i>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</i>								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	11	5 (45,5)	Nicht erreicht [3,3; -]	10	2 (20,0)	Nicht erreicht [9,4; -]	HR: 2,59 [0,50; 13,41]	0,256
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	11	5 (45,5)	Nicht erreicht [2,1; -]	10	3 (30,0)	Nicht erreicht [1,0; -]	HR: 1,60 [0,38; 6,68]	0,523
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	11	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	1 (10,0)	Nicht erreicht [12,3; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,289
Weiterführende Informationen zu den statistischen Berechnungen, Datenschnitten und Patientenpopulationen befinden sich in Abschnitt 4.3.								
a: Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Mediane Ereigniszeit in Wochen.								
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 Core 30; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-STO22; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala								

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,25 [0,08; 0,80]; p = 0,020) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Paclitaxel in der Studie KEYNOTE 061. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 75,0 %. Die mediane

Überlebenszeit wurde bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, nicht erreicht und liegt bei Patienten, die Paclitaxel erhalten haben, bei 8,9 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 18 beträgt 72,2 % im Interventionsarm und 20,0 % im Kontrollarm.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab zeigt sich gegenüber der zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Paclitaxel eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens. Die Überlebensdauer der Patienten konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich ein Zusatznutzen **erheblichen Ausmaßes** für Pembrolizumab gegenüber der zVT Paclitaxel.

### **Morbidität**

#### *Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand*

Für die Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand zeigt sich in der Studie KEYNOTE 061 für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 (EORTC QLQ-C30), beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-STO22 (EORTC QLQ-STO22) und bei der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Paclitaxel. Jedoch zeigt sich in nahezu jeder der insgesamt 18 untersuchten Skalen der drei verwendeten Fragebögen ein numerischer Vorteil für die Therapie mit Pembrolizumab gegenüber Paclitaxel. Dabei sind Risikoreduktionen für das Auftreten eines Symptoms zwischen 21 % bei Diarrhö und 88 % bei Haarausfall zu beobachten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22) und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS) ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Trotz der beobachteten numerischen Vorteile für Pembrolizumab gegenüber Paclitaxel ist in der Gesamtschau für Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Paclitaxel **nicht belegt**.

#### *Ergänzende Morbiditätsendpunkte*

Die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen werden als ergänzende Morbiditätsendpunkte in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 dargestellt.

Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt 18,3 Monate unter einer Therapie mit Pembrolizumab gegenüber 3,6 Monaten unter Paclitaxel. Es zeigt sich ein numerischer Vorteil für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,16; 1,19]; p = 0,105).



Die objektive Ansprechrate ist mit 54,5 % unter einer Therapie mit Pembrolizumab gegenüber 20,0 % unter Paclitaxel numerisch verbessert. Die Ergebnisse der ergänzenden Morbiditätsendpunkte unterstreichen den beobachteten Effekt beim Gesamtüberleben und bestätigen die klinische Relevanz des Nutzens von Pembrolizumab gegenüber Paclitaxel.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in der Studie KEYNOTE 061 für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte weder im globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Paclitaxel. Die Effekte zeigen numerische Vor- und Nachteile für eine Therapie mit Pembrolizumab gegenüber Paclitaxel.

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

Auf Basis der Ergebnisse ist in der Gesamtschau für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Paclitaxel **nicht belegt**.

### ***Nebenwirkungen***

#### *Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten*

Für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) sowie Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigt sich in der Studie KEYNOTE 061 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber Paclitaxel.

Das Verzerrungspotenzial für die Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse ist als niedrig zu bewerten.

Für die Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Paclitaxel **nicht belegt**.

### ***Gesamtfazit: Magenkarzinom im Teil-Anwendungsgebiet C für Teilpopulation C1***

Im direkten Vergleich von Pembrolizumab gegenüber Paclitaxel in der Studie KEYNOTE 061 zeigt sich eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR die durch die Ergebnisse weiterer Wirksamkeitsendpunkte sowie der Krankheits-symptomatik gestützt wird. Das beobachtete Sicherheitsprofil ist in der Gesamtschau mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab vergleichbar; es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Das Fehlen eines statistisch signifikanten Unterschieds in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist vor dem Hintergrund der vorliegenden, erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer unter Pembrolizumab sehr positiv zu bewerten. Die Ergebnisse aus der Studie

KEYNOTE 061 entsprechen einem direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT. Die Therapie nach Maßgabe des Arztes wurde durch den Vergleich gegenüber Paclitaxel sachgerecht operationalisiert. Die Auswertung der MSI-H/dMMR-Teilpopulation der Studie KEYNOTE 061 bildet das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet von Pembrolizumab bei Patienten mit Magenkarzinom nach einer vorherigen systemischen Therapie ab.

Für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom nach einer systemischen Vortherapie gibt es einen hohen medizinischen Bedarf. Der Verlauf der Erkrankung ist sehr aggressiv und die 5-Jahres-Überlebensrate wird allgemein in diesem Stadium mit 5 % beziffert (60). Patienten mit MSI-H bzw. dMMR Tumoren stellen aufgrund der Abgrenzung der zugrundeliegenden Tumormerkmale eine eigenständige Gruppe an Patienten dar, für die ein hoher ungedeckter Bedarf an Arzneimitteln besteht, die spezifisch auf die Biologie ihrer Tumorerkrankung ausgerichtet sind. In der Studie KEYNOTE 061 hatten 66,7 % der Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, ein dauerhaftes Ansprechen  $\geq 18$  Monate, in der Studie KEYNOTE 158 zeigten sogar 80 % der Patienten mit einer systemischen Vortherapie ein dauerhaftes Ansprechen  $\geq 36$  Monate. Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der bisherigen Behandlungsoptionen stellt die Therapie mit Pembrolizumab für die Patienten im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet einen Therapiedurchbruch dar.

Die Aussagesicherheit zum Zusatznutzen auf Basis der vorliegenden randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 061 und daraus relevanten Teilpopulation der Tumoren mit MSI-H/dMMR ist als „**Hinweis**“ einzustufen.

In der Gesamtschau zeigt sich für Teilpopulation C1 ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Paclitaxel.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen für die Teilpopulation C2**

Für die Teilpopulation C2 steht ein naiver indirekter Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 auf Seite der Intervention und der Studie TAGS auf Seite der zVT zur Verfügung. Bei der Studie KEYNOTE 158 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige, Phase-II-Multikohortenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die auf prädiktive Biomarker untersucht werden (Kohorten A-M). Die nutzenbewertungsrelevante Kohorte K umfasst Patienten mit soliden Tumoren und MSI-H. Für die vorliegende Teilpopulation C2 des nicht resezierbaren oder metastasierenden Magenkarzinoms mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien werden nur die Patienten mit Magenkarzinom der Kohorte K herangezogen.

Die Studie TAGS ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC. Gemäß Ein- und Ausschlusskriterien der

Studie mussten die Patienten auf mindestens zwei Vortherapien für das fortgeschrittene Stadium nicht angesprochen haben oder für diese nicht geeignet gewesen sein. Die Studie TAGS beinhaltet sowohl Patienten mit einem histologisch bestätigten, nicht resektablen, metastasierten Adenokarzinom des Magens als auch des gastroösophagealen Übergangs. Die Studie stellt trotz der fehlenden Angaben zum MSI-H-Status im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet C in Teilpopulation C2 die bestverfügbare Evidenz dar.

Die relevanten Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 158 und TAGS sind bezüglich der Studien- und Patientencharakteristika ausreichend ähnlich, um einen naiven indirekten Vergleich darzustellen. Von der Durchführung eines indirekten Vergleichs gemäß MAIC wird aufgrund der geringen Patientenzahlen abgesehen.

Die Studien KEYNOTE 158 und TAGS berichten die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, und Nebenwirkungen. Neben den Ergebnissen aus dem naiven indirekten Vergleich werden Ergebnisse der KEYNOTE 158 zur Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-161: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte des naiven indirekten Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der Studie TAGS für die Teilpopulation C2

Studien: KEYNOTE 158 vs. TAGS	Pembrolizumab			Trifluridin/Tipiracil + BSC			Pembrolizumab vs. Trifluridin/Tipiracil + BSC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>a</sup> [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>a</sup> [95 %-KI]	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
<b>Teilpopulation C2: Patienten nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien</b>								
<b>Mortalität</b>								
Gesamtüberleben	23	13 (56,5)	19,9 [5,8; -]	337	248 (73,6)	5,7 [4,7; 6,1]	HR: 0,34 [0,19; 0,61]	< 0,001
<b>Morbidität</b>								
Objektive Ansprechrates	22	9 (40,9)		290	13 (4,5)		RR: 9,1 [4,4; 19,0]	< 0,001
<b>Nebenwirkungen</b>								
<i>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</i>								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	23	8 (34,8)	Nicht erreicht [23,9; -]	335	142 (42,4)	22,0 [17,7; 47,6]	HR: 0,44 [0,20; 0,98]	0,043
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	23	12 (52,2)	36,1 [15,4; -]	335	263 (78,5)	6,7 [6,1; 8,0]	HR: 0,28 [0,15; 0,51]	< 0,001
Weiterführende Informationen zu den statistischen Berechnungen, Datenschnitten und Patientenpopulationen befinden sich in Abschnitt 4.3.								
a: Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Mediane Ereigniszeit in Wochen.								
BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko								

## ***Mortalität***

### *Gesamtüberleben*

Für den naiven indirekten Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der Studie TAGS zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,34 [0,19; 0,61];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 19,9 Monaten, und bei Patienten die Trifluridin/Tipiracil + BSC erhalten haben, bei 5,7 Monaten. Dies entspricht einem medianen Überlebensvorteil für Pembrolizumab im Vergleich zur zVT Trifluridin/Tipiracil von 14,2 Monaten.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab zeigt sich gegenüber der zVT Trifluridin/Tipiracil eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Die Überlebensdauer der Patienten konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich ein Zusatznutzen **erheblichen Ausmaßes** für Pembrolizumab gegenüber der zVT.

## ***Morbidität***

### *Objektive Ansprechrate*

Der Anteil der Patienten mit objektivem Ansprechen lag in der Studie KEYNOTE 158 für Pembrolizumab bei 40,9 %. Von insgesamt 9 Patienten mit Ansprechen erreichten 3 Patienten ein komplettes Ansprechen und 6 Patienten ein partielles Ansprechen. Das objektive Ansprechen lag unter Trifluridin/Tipiracil + BSC bei 4,5 % in der Studie TAGS. Das RR beträgt 9,1 (95 %-KI: [4,4; 19,0]) zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil + BSC.

Die objektive Ansprechrate ist wie in Abschnitt 4.2.5.2.2 beschrieben für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nutzenbewertungsrelevant und wird daher unterstützend für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für die Teilpopulation C2 kann bei der objektiven Ansprechrate eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens abgeleitet werden, die Effekte sind als nachhaltig und klinisch relevant einzustufen. In der vorliegenden Behandlungssituation kann der beobachtete Effekt als **dramatisch** angesehen werden.

Für den Endpunkt Objektive Ansprechrate ergibt sich ein **erheblicher** Zusatznutzen für Pembrolizumab gegenüber der zVT.

### *Patientenberichtete Endpunkte: Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Im Rahmen der KEYNOTE 158 wurde die Krankheitssymptomatik sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Der Gesundheitszustand wurde mittels der EQ-5D VAS bewertet.

Die Änderung zu Baseline über den Zeitverlauf wird ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Ergebnisse aus indirekten Vergleichen liegen nicht vor.

Aufgrund der sinkenden Rücklaufquoten bereits zu Woche 6 und der fehlenden Kontrollgruppe sind die Ergebnisse nicht interpretierbar.

### ***Nebenwirkungen***

#### *Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten*

Für den naiven indirekten Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der Studie TAGS zeigt sich bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied bei dem Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Trifluridin/Tipiracil + BSC (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,20; 0,98];  $p = 0,043$ ). Insgesamt traten bei 34,8 % der Patienten, die mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 158 behandelt wurden ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Bei 42,4 % der Patienten, die mit Trifluridin/Tipiracil + BSC behandelt wurden trat der Studie TAGS ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Auch im Hinblick auf schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) zeigt sich im naiven indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil + BSC (HR [95 %-KI]: 0,28 [0,15; 0,51];  $p < 0,001$ ). Insgesamt trat bei 52,2 % der Patienten, die mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 158 behandelt wurden und bei 78,5 %, die mit Trifluridin/Tipiracil + BSC in der Studie TAGS behandelt wurden ein schweres unerwünschtes Ereignis. Die Differenz der medianen Zeit bis zum schweren unerwünschten Ereignis liegt bei 29,4 Wochen zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Trifluridin/Tipiracil + BSC.

Es zeigt sich eine weitgehende Vermeidung schwerer Nebenwirkungen durch eine Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zur zVT Trifluridin/Tipiracil. Für die Teilpopulation C2 kann ein Zusatznutzen **erheblichen Ausmaßes** für Pembrolizumab in der Kategorie Nebenwirkungen abgeleitet werden.

#### ***Gesamtfazit: Magenkarzinom im Teil-Anwendungsgebiet C für Teilpopulation C2***

Für die Teilpopulation C2 steht ein naiver indirekter Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 auf Seite der Intervention und der randomisierten und kontrollierten Studie TAGS auf Seite der zVT für die Endpunkte Gesamtüberleben, objektives Ansprechen und Nebenwirkungen (Schwere und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) zur Verfügung. Wie im Abschnitt zu Teilpopulation C1 beschrieben gibt es einen hohen medizinischen Bedarf für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom nach systemischer Vortherapie. Für eine Behandlung ab der dritten Therapielinie beim metastasierenden Magenkarzinom ist nur die Kombinationstherapie Trifluridin/Tipiracil zugelassen und empfohlen. Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der bisherigen Behandlungsoptionen stellt die Therapie mit Pembrolizumab für die Patienten im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet einen Therapiedurchbruch dar.

Die beobachtete Effektstärke für die objektive Ansprechrate liegt im Bereich eines **dramatischen Effektes**. Es ist davon auszugehen, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant und aussagekräftig, und nicht allein durch Störgrößen oder Zufallsbefunde erklärbar ist.

Bei indirekten Vergleichen ist per se von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die Aussagesicherheit zum medizinischen Zusatznutzen ist daher als „Anhaltspunkt“ und das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar einzustufen.

In der Gesamtschau und unter Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz zeigt sich für Teilpopulation C2 ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Pembrolizumab im Vergleich zur zVT Trifluridin/Tipiracil.

#### 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 4-162: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen systemischen Therapie	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität	

#### 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.*

Für Teilpopulation C2 liegt zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT keine direkt vergleichenden Studien vor.

Daher wurden zusätzlich Suchen für indirekte Vergleiche durchgeführt. Im Rahmen der Suche nach Studien für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel konnte die einarmige Zulassungsstudie KEYNOTE 158 identifiziert werden. Im Rahmen der Suche nach Studien für indirekte Vergleiche konnte im Rahmen der Suche nach der zVT keine relevante Studie identifiziert werden, welche auch den MSI-H-Status der Tumore berücksichtigt. Eine Re-Evaluierung der in der Suche ausgeschlossenen Studien führte zum Einschluss der Studie TAGS.

Die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Patientenpopulationen der Studien KEYNOTE 158 und TAGS sind in Bezug auf die in beiden Studien erhobenen krankheits-spezifischen und demografischen Patientencharakteristika tendenziell vergleichbar.

Aus diesem Grund wurden die Studien KEYNOTE 158 und TAGS in einem naiven indirekten Vergleich gegenübergestellt und die Ergebnisse erlauben Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zVT Trifluridin/Tipiracil. Der naive indirekte Vergleich der Studien KEYNOTE 158 und TAGS stellt die bestverfügbare Evidenz dar.

#### **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.*

Die Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR wurde im Rahmen des Studienprogrammes bei verschiedenen Tumorentitäten einschließlich der Basket Studie KEYNOTE 158 tumorübergreifend untersucht (3, 4). Die Daten aus einer Reihe an einarmigen Studien und der Kohorte K der Basket Studie führten in den USA zu einer tumorübergreifenden Zulassung von Pembrolizumab bei progredienten Patienten mit soliden Tumoren mit MSI-H oder dMMR, für die keine zufriedenstellenden alternativen Therapieoptionen zur Verfügung stehen und Kolorektalkarzinomen mit MSI-H oder dMMR nach Vorbehandlung mit Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan (12). Für die Zulassung in Europa wurde auf Basis der Datengrundlage aus den Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 164, des medizinischen Bedarfs und nach Konsultation der Behörden eine Auswahl an Entitäten getroffen. Die positive Empfehlung des CHMP für das Anwendungsgebiet der vorliegenden Nutzenbewertung bei den Entitäten Kolorektalkarzinom und Endometrium wurde durch die Daten und Erfahrungen bei Tumoren mit MSI-H/dMMR aus den RCT KEYNOTE 177 und KEYNOTE 775 gestützt. Beide Studien sind nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da Pembrolizumab in der Erstlinientherapie bei Kolorektalkarzinom bzw. in Kombination mit Lenvatinib beim Endometriumkarzinom untersucht wurde und diese Anwendungsgebiete Gegenstand eigener

Nutzenbewertungsverfahren waren. Beim Magenkarzinom, Dünndarmkarzinom und biliären Karzinomen spielten historische Daten für einen deskriptiven Vergleich der Wirksamkeit von Pembrolizumab gegenüber der bisherigen Standard-of-Care Chemotherapien in diesen Entitäten eine besondere Rolle. Die Daten halfen, die Ergebnisse für Pembrolizumab ohne Vergleichsarm in relevanten Studien in den Kontext der bisherigen Therapieoptionen zu setzen. Das CHMP kam zu einem positiven Beschluss für Pembrolizumab über das Nutzen-Risiko-Verhältnis, trotz der geringen Anzahl an untersuchten Patienten. Dem Biomarker MSI-H/dMMR wurde durch das CHMP in den nun zugelassenen Entitäten ein prädiktiver Wert für das Ansprechen auf eine Therapie mit Pembrolizumab zugesprochen. Es besteht aus Sicht des CHMP ein hoher medizinischer Bedarf bei den von der Zulassung umfassten Entitäten (6).

Der naive indirekte Vergleich der Studien KEYNOTE 158 und TAGS entspricht für das zu bewertende Arzneimittel gemäß Verfo § 5 Absatz 8 der bestverfügbaren Evidenz. Studien mit höherer Evidenzstufe liegen nicht vor.

#### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> 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.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.



quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-407. Stand: 17. Dezember 2021.
2. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.
3. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jager D, Hara H, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):11-9.
4. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1-10.
  5. Merck Sharp & Dohme Corp. KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection, for intravenous use - Initial U.S. Approval: 2014. 2022. Verfügbar unter: [https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/k/keytruda/keytruda\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/k/keytruda/keytruda_pi.pdf). [Zugriff am: 09.05.2022]
  6. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Keytruda. International non-proprietary name: pembrolizumab. Procedure No. MEA/H/C/003820/II/0109. Stand: März 2022.
  7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zuletzt geändert am 16. Dezember 2021. In Kraft getreten am 23. März 2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2777/VerfO\\_2021-12-16\\_iK-2022-03-23.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2777/VerfO_2021-12-16_iK-2022-03-23.pdf). [Zugriff am: 03.05.2022]
  8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden (Version 6.1. vom 24.01.2022). 2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. [Zugriff am: 03.05.2022]
  9. Les Laboratoires Servier. Fachinformation Lonsurf® (Trifluridin/Tipiracil). Stand: Dezember 2020.
  10. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.
  11. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/205/95 Rev.5 - Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Stand: 22. September 2017. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf). [Zugriff am: 03.05.2022]
  12. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. Stand: Dezember 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 03.05.2022]
  13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Rapid Report - Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. 2011. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2010-oder-frueher/a10-05-aussagekraft-von-surrogatparametern-in-der-onkologie-rapid-report.1325.html>. [Zugriff am: 03.05.2022]
  14. Di Leo A, Bleiberg H, Buyse M. Overall survival is not a realistic end point for clinical trials of new drugs in advanced solid tumors: a critical assessment based on recently reported phase III trials in colorectal and breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(10):2045-7.
  15. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76.

16. Blazeby JM, Conroy T, Bottomley A, Vickery C, Arraras J, Sezer O, et al. Clinical and psychometric validation of a questionnaire module, the EORTC QLQ-STO 22, to assess quality of life in patients with gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2004;40(15):2260-8.
17. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337-43.
18. 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.
19. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol*. 1995;13(5):1249-54.
20. Osoba D, Aaronson N, Zee B, Sprangers M, te Velde A. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group. *Qual Life Res*. 1997;6(2):103-8.
21. 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.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung der Modulvorlage in der Anlage II zum 5. Kapitel. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5217/2021-12-16\\_VerFO\\_Aenderung-Modulvorlage-Anlage-II-Kap-5.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5217/2021-12-16_VerFO_Aenderung-Modulvorlage-Anlage-II-Kap-5.pdf). [Zugriff am: 23.05.2022]
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerFO - Wirkstoff: Ramucirumab. 2015. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/158/>. [Zugriff am: 07.06.2022]
24. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
25. 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.
26. The EuroQol Research Foundation. EQ-5D Terminology (Version 11 JAN 2022). 2022. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/support/terminology/>. [Zugriff am: 09.05.2022]
27. Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. *Stat Med*. 1985;4(2):213-26.
28. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ*. 2007;334(7589):349-51.
29. Van Cutsem E, Amonkar M, Fuchs CS, Alsina M, Ozguroglu M, Bang YJ, et al. Health-related quality of life in advanced gastric/gastroesophageal junction cancer with second-line pembrolizumab in KEYNOTE-061. *Gastric Cancer*. 2021;24(6):1330-40.
30. Shitara K, Ozguroglu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandala M, Ryu MH, et al. Molecular determinants of clinical outcomes with pembrolizumab versus paclitaxel in a randomized, open-label, phase III trial in patients with gastroesophageal adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2021;32(9):1127-36.
31. Shitara K, Ozguroglu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandala M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392(10142):123-33.

32. Fuchs CS, Ozguroglu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandala M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: 2-year update of the randomized phase 3 KEYNOTE-061 trial. *Gastric Cancer*. 2022;25(1):197-206.
33. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Tabernero J, Muro K, Van Cutsem E, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2021;7(6):895-902.
34. ClinicalTrials.gov. NCT02370498 - Titel: A Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel for Participants With Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma That Progressed After Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine (MK-3475-061/KEYNOTE-061). 2021. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370498>. [Zugriff am: 02.06.2022]
35. EU-CTR. 2014-005241-45 - Titel: A Phase III, Randomized, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma who Progressed after Fi [...]. 0000. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-005241-45](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005241-45). [Zugriff am: 02.06.2022]
36. ICTRP. EUCTR2014-005241-45-FI - Titel: A Phase III Study of Pembrolizumab in Subjects with Gastric Cancer. 2021. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005241-45-FI>. [Zugriff am: 02.06.2022]
37. Merck & Co. Inc., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 061 (P061V01MK3475): A Phase III, Randomized, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma who Progressed after First-Line Therapy with Platinum and Fluoropyrimidine. 2018.
38. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3<sup>rd</sup> Edition). Publiziert durch: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). 2001.
39. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide (Version 6.0). Stand: Dezember 2018. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/publications/user-guides/>. [Zugriff am: 03.05.2022]
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, IQWiG-Berichte – Nr. 694. 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2630/2018-10-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Lenvatinib-D-379.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2630/2018-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lenvatinib-D-379.pdf). [Zugriff am: 03.05.2022]
41. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncology*. 2018;4(5):e180013-e.
42. ClinicalTrials.gov. NCT02628067 - Titel: Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158). 2022. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628067>. [Zugriff am: 09.05.2022]
43. EU-CTR. 2015-002067-41 - Titel: A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors

- (KEYNOTE 158). 0000. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-002067-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41). [Zugriff am: 09.05.2022]
44. ICTRP. EUCTR2015-002067-41-DE - Titel: PhII Trial of Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. 2021. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002067-41-DE>. [Zugriff am: 02.06.2022]
45. ClinicalTrials.gov. NCT02335411 - Titel: A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (MK-3475-059/KEYNOTE-059). 2021. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335411>. [Zugriff am: 09.05.2022]
46. EU-CTR. 2014-003574-16 - Titel: A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil in Subjects with Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma [...]. 0000. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-003574-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003574-16). [Zugriff am: 09.05.2022]
47. ICTRP. NCT02335411 - Titel: A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (MK-3475-059/KEYNOTE-059). 2021. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02335411>. [Zugriff am: 02.06.2022]
48. ICTRP. PER-017-15 - Titel: A PHASE II CLINICAL TRIAL OF PEMBROLIZUMAB AS MONOTHERAPY AND IN COMBINATION WITH CISPLATIN+5-FLUOROURACIL IN SUBJECTS WITH RECURRENT OR METASTATIC GASTRIC OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION ADENOCARCINOMA (KEYNOTE-059). 2021. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-017-15>. [Zugriff am: 02.06.2022]
49. Merck & Co. Inc., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 158 (P158V10MK3475): A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE-158). 2021.
50. Merck & Co. Inc., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 059 (P059V03MK3475): A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil in Subjects with Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE-059). 2019.
51. ClinicalTrials.gov. NCT02500043 - Titel: Study of TAS-102 or Placebo Plus BSC in Patients With Metastatic Gastric Cancer. 2021. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500043>. [Zugriff am: 09.05.2022]
52. EU-CTR. 2015-002683-16 - Titel: RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PHASE 3 STUDY EVALUATING TAS-102 PLUS BEST SUPPORTIVE CARE (BSC) VERSUS PLACEBO PLUS BSC IN PATIENTS WITH METASTATIC GASTRIC CANCER REFRACTORY TO STANDARD TREATMENTS. 0000. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-002683-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002683-16). [Zugriff am: 09.05.2022]
53. ICTRP. NCT02500043 - Titel: Study of TAS-102 or Placebo Plus BSC in Patients With Metastatic Gastric Cancer. 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02500043>. [Zugriff am: 09.05.2022]

54. Servier Deutschland GmbH. Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) - Modul 4 A. Monotherapie mit Trifluridin/Tipiracil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind. Stand: 02.10.2019. 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3384/b26ef5ca3b5625d96ff6cc3a40fa5825/2019-10-02\\_Modul4A\\_Trifluridin-Tipiracil.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3384/b26ef5ca3b5625d96ff6cc3a40fa5825/2019-10-02_Modul4A_Trifluridin-Tipiracil.pdf). [Zugriff am: 03.05.2022]
55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 864. Trifluridin/Tipiracil (Magenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 5.02.2020. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3385/8e4f5f7c8314fdff153b5d09ad80f7e9/2019-10-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_V1-1\\_Trifluridin-Tipiracil-D-493.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3385/8e4f5f7c8314fdff153b5d09ad80f7e9/2019-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_V1-1_Trifluridin-Tipiracil-D-493.pdf). [Zugriff am: 03.05.2022]
56. Mansoor W, Arkenau HT, Alsina M, Shitara K, Thuss-Patience P, Cuffe S, et al. Trifluridine/tipiracil in patients with metastatic gastroesophageal junction cancer: a subgroup analysis from the phase 3 TAGS study. *Gastric Cancer*. 2021;24(4):970-7.
57. Taiho Pharmaceutical Co. Ltd., Taiho Oncology Inc. Clinical Study Report - Synopsis - TAS-102-302. 2018. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2712328-1-0-53F523-20191202114836.pdf>. [Zugriff am: 13.05.2022]
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-404. Stand: 21. April 2021.
59. 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 Trifluridin/Tipiracil (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Magenkarzinom, vorbehandelte Patienten) Stand: 2. April 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6482/2020-04-02\\_AM-RL-XII\\_TrifluridinTipiracil\\_D-493\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6482/2020-04-02_AM-RL-XII_TrifluridinTipiracil_D-493_TrG.pdf). [Zugriff am: 23.05.2022]
60. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2017/2018. 2021. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/ki\\_d\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf;jsessionid=2EC00D871F1278CA0CD5893870693EF4.internet112?\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=2EC00D871F1278CA0CD5893870693EF4.internet112?_blob=publicationFile). [Zugriff am: 03.05.2022]

**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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>21</sup> 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****Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation C1**

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase 1947 to 2022 May 06 [emczd];	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	09.05.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 2022 May 06	
<b>Suchfilter</b>	Filter nach Wong 2006	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp stomach tumor/ or exp stomach cancer/ or exp stomach carcinoma/ or exp stomach adenocarcinoma/	180698
2	(Gastric* or Stomach* or MSI-H or dMMR).mp.	694832
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig* or Adenocarcino* or Adenom*).mp	6495166
4	2 and 3	285752
5	1 or 4	287797
6	exp pembrolizumab/	26459
7	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* SCH900475*).mp. or 1374853-91-4.rn.	27866
8	6 or 7	27866
9	5 and 8	2046
10	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	2077417
11	9 and 10	330

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to May 06, 2022 [ppezv];	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	09.05.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to May 06, 2022	
<b>Suchfilter</b>	Filter nach Wong 2006	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Stomach Neoplasms/ or exp Adenocarcinoma/	502273
2	(Gastric* or Stomach* or MSI-H or dMMR).mp.	427146
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig* or Adenocarcino* or Adenom*).mp.	4620356
4	2 and 3	176029
5	1 or 4	566395
6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	7202



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

#	Suchbegriffe	Ergebnis
7	5 and 6	1013
8	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1063271
9	7 and 8	131

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2022 [cctz];
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	09.05.2022
<b>Zeitsegment</b>	April 2022
<b>Suchfilter</b>	keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Stomach Neoplasms/ or exp Adenocarcinoma/	10562
2	(Gastric* or Stomach* or MSI-H or dMMR).mp.	37374
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig* or Adenocarcino* or Adenom*).mp.	256871
4	2 and 3	12297
5	1 or 4	19770
6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	2397
7	5 and 6	227

**Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation C2**

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase 1947 to 2022 May 06 [emczd];
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	09.05.2022
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 2022 May 06
<b>Suchfilter</b>	Filter nach Wong 2006

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp stomach tumor/ or exp stomach cancer/ or exp stomach carcinoma/ or exp stomach adenocarcinoma/	180698
2	(Gastric* or Stomach* or MSI-H or dMMR).mp.	694832
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig* or Adenocarcino* or Adenom*).mp	6495166
4	2 and 3	285752
5	1 or 4	287797
6	exp pembrolizumab/	26459

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

#	Suchbegriffe	Ergebnis
7	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* SCH900475*).mp. or 1374853-91-4.rn.	27866
8	6 or 7	27866
9	5 and 8	2046
10	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	2077417
11	9 and 10	330

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to May 06, 2022 [ppezv];
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	09.05.2022
<b>Zeitsegment</b>	1946 to May 06, 2022
<b>Suchfilter</b>	Filter nach Wong 2006

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Stomach Neoplasms/ or exp Adenocarcinoma/	502273
2	(Gastric* or Stomach* or MSI-H or dMMR).mp.	427146
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malign* or Adenocarcino* or Adenom*).mp.	4620356
4	2 and 3	176029
5	1 or 4	566395
6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	7202
7	5 and 6	1013
8	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1063271
9	7 and 8	131

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2022 [cctz];
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	09.05.2022
<b>Zeitsegment</b>	April 2022
<b>Suchfilter</b>	keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Stomach Neoplasms/ or exp Adenocarcinoma/	10562
2	(Gastric* or Stomach* or MSI-H or dMMR).mp.	37374
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malign* or Adenocarcino* or Adenom*).mp.	256871

#	Suchbegriffe	Ergebnis
4	2 and 3	12297
5	1 or 4	19770
6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	2397
7	5 and 6	227

**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*****Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für weitere Untersuchungen – Teilpopulation C2***

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase 1947 to 2022 April 29 [emczd];	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.05.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 2022 April 29	
<b>Suchfilter</b>	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp stomach tumor/ or exp stomach cancer/ or exp stomach carcinoma/ or exp stomach adenocarcinoma/	180508
2	(Gastric* or Stomach* or MSI-H or dMMR).mp.	694365
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig* or Adenocarcino* or Adenom*).mp	6489213
4	2 and 3	285465
5	1 or 4	287507
6	exp pembrolizumab/	26371
7	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* SCH900475*).mp. or 1374853-91-4.rn.	27772
8	6 or 7	27772
9	5 and 8	2032

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

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to April 29, 2022 [ppezv];	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.05.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to April 29, 2022	
<b>Suchfilter</b>	keiner	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Stomach Neoplasms/ or exp Adenocarcinoma/	501577
2	(Gastric* or Stomach* or MSI-H or dMMR).mp.	426820
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig* or Adenocarcino* or Adenom*).mp.	4614765
4	2 and 3	175846
5	1 or 4	565646
6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	7157
7	5 and 6	1009

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2022 [cctz]; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to April 27, 2022 [cocz]; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1 <sup>st</sup> Quarter 2016 [dare]; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4 <sup>th</sup> Quarter 2016 [clhta]; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1 <sup>st</sup> Quarter 2016 [cleed];	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.05.2022	
<b>Zeitsegment</b>	March 2022; 2005 to April 27, 2022; 1 <sup>st</sup> Quarter 2016; 4 <sup>th</sup> Quarter 2016; 1 <sup>st</sup> Quarter 2016	
<b>Suchfilter</b>	keiner	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Stomach Neoplasms/ or exp Adenocarcinoma/	10886
2	(Gastric* or Stomach* or MSI-H or dMMR).mp.	39564
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig* or Adenocarcino* or Adenom*).mp.	272627
4	2 and 3	13373
5	1 or 4	21083
6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	2380
7	5 and 6	224

**Suche nach Studien mit der zVT für weitere Untersuchungen – Teilpopulation C2**

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase 1947 to 2022 April 29 [emczd];	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.05.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 2022 April 29	
<b>Suchfilter</b>	keiner	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
12	exp stomach tumor/ or exp stomach cancer/ or exp stomach carcinoma/ or exp stomach adenocarcinoma/	180508
13	(Gastric* or Stomach* or MSI-H or dMMR).mp.	694365
14	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig* or Adenocarcino* or Adenom*).mp	6489213
15	2 and 3	285465
16	1 or 4	287507
17	exp Trifluridine/ or exp tipiracil/ or exp tipiracil plus trifluridine/	2894
18	(triflu?ridin* or FTD or trifluor?thymidin* or TFT or TFDU or F3T*).mp.	12818
19	(tipiracil* or TPI or 5-CIMU).mp.	4347
20	(TAS-102 or Lonsurf).mp. or 183204-74-2.rn. or 70-00-8.rn. or 733030-01-8.rn.	2692
21	6 or 7 or 8 or 9	15982
22	5 and 10	265

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to April 29, 2022 [ppezv];	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.05.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to April 29, 2022	
<b>Suchfilter</b>	keiner	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
10	exp Stomach Neoplasms/ or exp Adenocarcinoma/	501577
11	(Gastric* or Stomach* or MSI-H or dMMR).mp.	426820
12	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig* or Adenocarcino* or Adenom*).mp.	4614765
13	2 and 3	175846
14	1 or 4	565646
15	exp Trifluridine/	664
16	(triflu?ridin* or FTD or trifluor?thymidin* or TFT or TFDU or F3T*).mp.	6774
17	(tipiracil* or TPI or 5-CIMU).mp.	2559

#	Suchbegriffe	Ergebnis
18	(TAS-102 or Lonsurf or 183204-74-2 or 70-00-8 or 733030-01-8).mp.	280
19	6 or 7 or 8 or 9	8976
20	5 and 10	141

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2022 [cctz]; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to April 27, 2022 [cocz]; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1 <sup>st</sup> Quarter 2016 [dare]; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4 <sup>th</sup> Quarter 2016 [clhta]; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1 <sup>st</sup> Quarter 2016 [cleed];	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.05.2022	
<b>Zeitsegment</b>	March 2022; 2005 to April 27, 2022; 1 <sup>st</sup> Quarter 2016; 4 <sup>th</sup> Quarter 2016; 1 <sup>st</sup> Quarter 2016	
<b>Suchfilter</b>	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
8	exp Stomach Neoplasms/ or exp Adenocarcinoma/	10886
9	(Gastric* or Stomach* or MSI-H or dMMR).mp.	39564
10	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig* or Adenocarcino* or Adenom*).mp.	272627
11	2 and 3	13373
12	1 or 4	21083
13	exp Trifluridine/	86
14	(triflu?ridin* or FTD or trifluor?thymidin* or TFT or TFDU or F3T*).mp.	614
15	(tipiracil* or TPI or 5-CIMU).mp.	357
16	(TAS-102 or Lonsurf or 183204-74-2 or 70-00-8 or 733030-01-8).mp.	189
17	6 or 7 or 8 or 9	806
18	5 and 10	57

**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](http://www.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:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel****Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation C1**

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov">https://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	09.05.2022
<b>Suchstrategie</b>	Advanced Search <i>Condition or disease:</i> gastric cancer OR gastric adenocarcinoma OR MSI OR MMR <i>Intervention/treatment:</i> Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475 <i>Study Type:</i> All Studies
<b>Treffer</b>	<b>148</b>

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	09.05.2022
<b>Suchstrategie</b>	(gastric* OR stomach* OR gastro* OR MSI* OR MMR OR MMR OR mismatch) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR (MK 3475) OR MK3475 OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475)
<b>Treffer</b>	<b>51</b>

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">https://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	09.05.2022
<b>Suchstrategie</b>	Advanced <i>Condition:</i> gastric* OR stomach* OR gastro* OR MSI* OR MMR OR MMR* OR mismatch <i>Intervention:</i> Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475
<b>Treffer</b>	<b>210 records for 136 trials</b>

**Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation C2**

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov">https://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	09.05.2022
<b>Suchstrategie</b>	Advanced Search <i>Condition or disease:</i> gastric cancer OR gastric adenocarcinoma OR MSI OR MMR <i>Intervention/treatment:</i> 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
<b>Treffer</b>	<b>148</b>



<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	09.05.2022
<b>Suchstrategie</b>	(gastric* OR stomach* OR gastro* OR MSI* OR MMR OR MMR OR mismatch) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR (MK 3475) OR MK3475 OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475)
<b>Treffer</b>	<b>51</b>

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">https://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	09.05.2022
<b>Suchstrategie</b>	Advanced <i>Condition:</i> gastric* OR stomach* OR gastro* OR MSI* OR MMR OR MMR* OR mismatch <i>Intervention:</i> Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475
<b>Treffer</b>	<b>210 records for 136 trials</b>

**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*****Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für weitere Untersuchungen – Teilpopulation C2***

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov">https://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	09.05.2022
<b>Suchstrategie</b>	Advanced Search <i>Condition or disease:</i> gastric cancer OR gastric adenocarcinoma OR MSI OR MMR <i>Intervention/treatment:</i> 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
<b>Treffer</b>	<b>148</b>

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	09.05.2022
<b>Suchstrategie</b>	(gastric* OR stomach* OR gastro* OR MSI* OR MMR OR MMR OR mismatch) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR (MK 3475) OR MK3475 OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475)
<b>Treffer</b>	<b>51</b>

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">https://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	09.05.2022
<b>Suchstrategie</b>	Advanced <i>Condition:</i> gastric* OR stomach* OR gastro* OR MSI* OR MMR OR MMR* OR mismatch <i>Intervention:</i> Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475
<b>Treffer</b>	<b>210 records for 136 trials</b>

**Suche nach Studien mit der zVT für weitere Untersuchungen – Teilpopulation C2**

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	ClinicalTrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/home">http://clinicaltrials.gov/ct2/home</a>
<b>Datum der Suche</b>	09.05.2022
<b>Suchstrategie</b>	Advanced Search <i>Condition or disease:</i> gastric cancer OR gastric adenocarcinoma OR MSI OR MMR <i>Intervention/treatment:</i> TAS-102 OR trifluridine OR TFT OR FTD OR tipiracil OR TPI OR 5-CIMU Study Type: All Studies
<b>Treffer</b>	<b>9</b>

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.05.2022
<b>Suchstrategie</b>	(gastric* OR stomach* OR gastro* OR MSI* OR MMR OR MMR OR mismatch) AND (“TAS 102” OR “TAS-102” OR Lonsurf OR Trifluridine OR FTD OR TFT OR tipiracil OR TPI)
<b>Treffer</b>	<b>19</b>

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.05.2022
<b>Suchstrategie</b>	Advanced <i>Condition:</i> gastric* OR stomach* OR gastro* OR MSI* OR MMR OR MMR* OR mismatch <i>Intervention:</i> TAS-102 OR Lonsurf OR Trifluridine OR TFT OR FTD OR tipiracil OR TPI
<b>Treffer</b>	<b>20</b>

### 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

##### Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation C1

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Chung H.C.; Kang Y.-K.; Chen Z.; Bai Y.; Wan Ishak W.Z.; Shim B.Y.; Park Y.L.; Koo D.-H.; Lu J.; Xu J.; Chon H.J.; Bai L.-Y.; Zeng S.; Yuan Y.; Chen Y.-Y.; Gu K.; Zhong W.Y.; Kuang S.; Shih C.-S.; Qin S.-K.. 2022. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (KEYNOTE-063): A randomized, open-label, phase 3 trial in Asian patients.. <i>Cancer.</i> , 128(5) (pp 995-1003)	Nicht E1

##### Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation C2

Nicht zutreffend. Es wurden keine Treffer anhand des Volltextes 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

##### Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für weitere Untersuchungen – Teilpopulation C2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Fontana E.; Smyth E.C.. 2021. Dissecting response and resistance to anti-pd-1 therapy in microsatellite-unstable gastric cancer.. <i>Cancer Discovery.</i> , 11(9) (pp 2126-2128)	Nicht E7
2	Gonzalez-Mazon I.; Sanchez-Bilbao L.; Martin-Varillas J.L.; Garcia-Castano A.; Delgado-Ruiz M.; Bernat Pina I.; Hernandez J.L.; Castaneda S.; Llorca J.; Gonzalez-Gay M.A.; Blanco R.. 2021. Immune-related adverse events in patients with solid-organ tumours treated with immunotherapy: A 3-year study of 102 cases from a single centre.. <i>Clinical and Experimental Rheumatology.</i> , 39(3) (pp 612-620)	Nicht E1

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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
3	Gou M.; Zhang Y.; Liu T.; Qu T.; Si H.; Wang Z.; Yan H.; Qian N.; Dai G.. 2021. The Prognostic Value of Pre-treatment Hemoglobin (Hb) in Patients With Advanced or Metastatic Gastric Cancer Treated With Immunotherapy.. <i>Frontiers in Oncology.</i> , 11 (no pagination)	Nicht E1
4	Hirsch D.; Gaiser T.; Merx K.; Weingaertner S.; Forster M.; Hendricks A.; Woenckhaus M.; Schubert T.; Hofheinz R.-D.; Gencer D.. 2021. Clinical responses to PD-1 inhibition and their molecular characterization in six patients with mismatch repair-deficient metastatic cancer of the digestive system.. <i>Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.</i> , 147(1) (pp 263-273)	Nicht E1
5	Hu J.; Yang S.; Wang J.; Zhang Q.; Zhao L.; Zhang D.; Yu D.; Jin M.; Ma H.; Liu H.; Xue J.; Zhang T.. 2021. Blood alkaline phosphatase predicts prognosis of patients with advanced HER2-negative gastric cancer receiving immunotherapy.. <i>Annals of Translational Medicine.</i> , 9(16) (no pagination)	Nicht E1
6	Kim H.; Lee M.; Kwon M.; Hong J.Y.; Lee J.; Lim H.Y.; Kang W.K.; Kim S.T.. 2021. When to apply immune checkpoint inhibitor in patients with refractory advanced gastric cancer.. <i>Journal of Cancer.</i> , 12(18) (pp 5681-5686)	Nicht E1
7	Kim S.T.; Cristescu R.; Bass A.J.; Kim K.-M.; Odegaard J.I.; Kim K.; Liu X.Q.; Sher X.; Jung H.; Lee M.; Lee S.; Park S.H.; Park J.O.; Park Y.S.; Lim H.Y.; Lee H.; Choi M.; Talasz A.A.; Kang P.S.; Cheng J.; Loboda A.; Lee J.; Kang W.K.. 2018. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer.. <i>Nature Medicine.</i> , 24(9) (pp 1449-1458)	Nicht E1
8	Kwon M.; An M.; Klempner S.J.; Lee H.; Kim K.-M.; Sa J.K.; Cho H.J.; Hong J.Y.; Lee T.; Min Y.W.; Kim T.J.; Min B.-H.; Park W.-Y.; Kang W.K.; Kim K.-T.; Kim S.T.; Lee J.. 2021. Determinants of response and intrinsic resistance to pd-1 blockade in microsatellite instability-high gastric cancer.. <i>Cancer Discovery.</i> , 11(9) (pp 2168-2185)	Nicht E1
9	Kwon M.; Hong J.Y.; Kim S.T.; Kim K.-M.; Lee J.. 2020. Association of serine/threonine kinase 11 mutations and response to programmed cell death 1 inhibitors in metastatic gastric cancer.. <i>Pathology Research and Practice.</i> , 216(6) (no pagination)	Nicht E1
10	Le D.T.; Ott P.A.; Korytowsky B.; Le H.; Le T.K.; Zhang Y.; Maglinte G.A.; Abraham P.; Patel D.; Shangguan T.; Chau I.. 2020. Real-world Treatment Patterns and Clinical Outcomes Across Lines of Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer.. <i>Clinical Colorectal Cancer.</i> , 19(1) (pp 32-38.e3)	Nicht E1
11	Muro K.; Chung H.C.; Shankaran V.; Geva R.; Catenacci D.; Gupta S.; Eder J.P.; Golan T.; Le D.T.; Burtneß B.; McRee A.J.; Lin C.-C.; Pathiraja K.; Luceford J.; Emancipator K.; Juco J.; Koshiji M.; Bang Y.-J.. 2016. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial.. <i>The Lancet Oncology.</i> , 17(6) (pp 717-726)	Nicht E2
12	Pietrantonio F.; Loupakis F.; Randon G.; Raimondi A.; Salati M.; Trapani D.; Pagani F.; Depetris I.; Maddalena G.; Morano F.; Corallo S.; Prisciandaro M.; Corti F.; Guarini V.; Bocconi A.; Marra A.; Belli C.; Spallanzani A.; Fassan M.; Lonardi S.; Curigliano G.; Fuca G.; Di Bartolomeo M.; de Braud F.. 2020. Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Microsatellite Instability-High End-Stage Cancers and Poor Performance Status Related to High Disease Burden.. <i>Oncologist.</i> , 25(9) (pp 803-809)	Nicht E2
13	Schlintl V.; Huemer F.; Rinnerthaler G.; Melchardt T.; Winder T.; Reimann P.; Riedl J.; Amann A.; Eisterer W.; Romeder F.; Piringner G.; Ilhan-Mutlu A.; Woll E.; Greil R.; Weiss L.. 2022. Checkpoint inhibitors in metastatic gastric and GEJ cancer: a multi-institutional retrospective analysis of real-world data in a Western cohort.. <i>BMC Cancer.</i> , 22(1) (no pagination)	Nicht E1

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
14	Shimozaki K.; Sukawa Y.; Sato Y.; Horie S.; Chida A.; Tsugaru K.; Togasaki K.; Kawasaki K.; Hirata K.; Hayashi H.; Hamamoto Y.; Kanai T.. 2021. Analysis of risk factors for immune-related adverse events in various solid tumors using real-world data.. <i>Future Oncology.</i> , 17(20) (pp 2593-2603)	Nicht E1
15	Sundar R.; Huang K.K.; Qamra A.; Kim K.-M.; Kim S.T.; Kang W.K.; Tan A.L.K.; Lee J.; Tan P.. 2019. Epigenomic promoter alterations predict for benefit from immune checkpoint inhibition in metastatic gastric cancer.. <i>Annals of Oncology.</i> , 30(3) (pp 424-430)	Nicht E2
16	Wainberg Z.A.; Fuchs C.S.; Taberero J.; Shitara K.; Muro K.; Van Cutsem E.; Bang Y.-J.; Chung H.C.; Yamaguchi K.; Varga E.; Chen J.-S.; Hochhauser D.; Thuss-Patience P.; Al-Batran S.-E.; Garrido M.; Kher U.; Shih C.-S.; Shah S.; Bhagia P.; Chao J.. 2021. Efficacy of pembrolizumab monotherapy for advanced gastric/gastroesophageal junction cancer with programmed death ligand 1 combined positive score $\geq 10$ .. <i>Clinical Cancer Research.</i> , 27(7) (pp 1923-1931)	Nicht E1
17	Yoshida T.; Ogura G.; Tanabe M.; Hayashi T.; Ohbayashi C.; Azuma M.; Kunisaki C.; Akazawa Y.; Ozawa S.; Matsumoto S.; Suzuki T.; Mitoro A.; Fukunaga T.; Shimizu A.; Fujimoto G.; Yao T.. 2022. Clinicopathological features of PD-L1 protein expression, EBV positivity, and MSI status in patients with advanced gastric and esophagogastric junction adenocarcinoma in Japan.. <i>Cancer Biology and Therapy.</i> , 23(1) (pp 191-200)	Nicht E1

### Suche nach Studien mit der zVT für weitere Untersuchungen – Teilpopulation C2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Bando H.; Doi T.; Muro K.; Yasui H.; Nishina T.; Yamaguchi K.; Takahashi S.; Nomura S.; Kuno H.; Shitara K.; Sato A.; Ohtsu A.. 2016. A multicenter phase II study of TAS-102 monotherapy in patients with pre-treated advanced gastric cancer (EPOC1201).. <i>European Journal of Cancer.</i> , 62 (pp 46-53)	Nicht E1
2	Ilson D.H.; Taberero J.; Prokharau A.; Arkenau H.-T.; Ghidini M.; Fujitani K.; Van Cutsem E.; Thuss-Patience P.; Beretta G.D.; Mansoor W.; Zhavrid E.; Alsina M.; George B.; Catenacci D.; McGuigan S.; Makris L.; Doi T.; Shitara K.. 2020. Efficacy and Safety of Trifluridine/Tipiracil Treatment in Patients with Metastatic Gastric Cancer Who Had Undergone Gastrectomy: Subgroup Analyses of a Randomized Clinical Trial.. <i>JAMA Oncology.</i> , 6(1) (no pagination)	Nicht E1
3	KAWASUMI K.; KAWANO Y.; KUJIRAI A.; MANO Y.; MATSUI R.; MAEDA-MINAMI A.; YAMAMOTO Y.; NEGISHI K.; SHIMADA S.; YAMAGUCHI M.; NAGATA M.; AOYAMA T.. 2021. Risk factors associated with unplanned acute care in outpatient chemotherapy with oral anticancer drugs as monotherapy or combination therapy with injectable anticancer drugs.. <i>Anticancer Research.</i> , 41(11) (pp 5827-5834)	Nicht E1
4	Mansoor W.; Arkenau H.-T.; Alsina M.; Shitara K.; Thuss-Patience P.; Cuffe S.; Dvorkin M.; Park D.; Ando T.; Van Den Eynde M.; Beretta G.D.; Zaniboni A.; Doi T.; Taberero J.; Ilson D.H.; Makris L.; Benhadji K.A.; Van Cutsem E.. 2021. Trifluridine/tipiracil in patients with metastatic gastroesophageal junction cancer: a subgroup analysis from the phase 3 TAGS study.. <i>Gastric Cancer.</i> , 24(4) (pp 970-977)	Nicht E1
5	Overman MJ; Kopetz S; Varadhachary G; Fukushima M; Kuwata K; Mita A; Wolff RA; Hoff P; Xiong H; Abbruzzese JL. 2008. Phase I clinical study of three times a day oral administration of TAS-102 in patients with solid tumors.. <i>Cancer Investigation.</i> , 26(8):794-9	Nicht E1

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
6	Saif M.W.; Becerra C.R.; Fakih M.G.; Sun W.; Popovic L.; Krishnamurthi S.; George T.J.; Rudek M.A.; Shepard D.R.; Skopek J.; Sramek V.; Zaric B.; Yamamiya I.; Benhadji K.A.; Hamada K.; He Y.; Rosen L.. 2021. A phase I, open-label study evaluating the safety and pharmacokinetics of trifluridine/tipiracil in patients with advanced solid tumors and varying degrees of renal impairment.. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology.</i> , 88(3) (pp 485-497)	Nicht E1
7	Shitara K. Doi T. Dvorkin M. Mansoor W. Arkenau HT. Prokharau A. Alsina M. Ghidini M. Faustino C. Gorbunova V. Zhavrid E. Nishikawa K. Hosokawa A. Yalçın & Scedil;. Fujitani K. Beretta GD. Cutsem EV. Winkler RE. Makris L. Ilson DH. Tabernero J. 2018. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>The lancet. Oncology.</i> Vol., 19(11):1437-1448p	Nicht E1
8	Shitara K.; Doi T.; Hosaka H.; Thuss-Patience P.; Santoro A.; Longo F.; Ozyilkan O.; Cicin I.; Park D.; Zaan A.; Pericay C.; Ozguroglu M.; Alsina M.; Makris L.; Benhadji K.A.; Ilson D.H.. 2022. Efficacy and safety of trifluridine/tipiracil in older and younger patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: subgroup analysis of a randomized phase 3 study (TAGS).. <i>Gastric Cancer.</i> , 25(3) (pp 586-597)	Nicht E1
9	Tabernero J. Alsina M. Shitara K. Doi T. Dvorkin M. Mansoor W. Arkenau HT. Prokharau A. Ghidini M. Faustino C. Gorbunova V. Zhavrid E. Nishikawa K. Ando T. Yalçın & Scedil;. Van Cutsem E. Sabater J. Skanji D. Leger C. Amellal N. Ilson DH. 2020. Health-related quality of life associated with trifluridine/tipiracil in heavily pretreated metastatic gastric cancer: results from TAGS. <i>Gastric cancer.</i> Vol., 23(4):689-698p	Nicht E1
10	Tabernero J.; Shitara K.; Zaan A.; Doi T.; Lorenzen S.; Van Cutsem E.; Fornaro L.; Catenacci D.V.T.; Fougeray R.; Moreno S.R.; Azcue P.; Arkenau H.-T.; Alsina M.; Ilson D.H.. 2021. Trifluridine/tipiracil versus placebo for third or later lines of treatment in metastatic gastric cancer: an exploratory subgroup analysis from the TAGS study.. <i>ESMO Open.</i> , 6(4) (no pagination)	Nicht E1

#### 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

##### Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation C1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
1	NCT04795661	Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in Perioperative Setting.. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04795661">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04795661</a>	Nicht E1
2	NCT01876511	Study of MK-3475 in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohorts A, B and C). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01876511">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01876511</a>	Nicht E6
3	NCT03257163	Pembrolizumab, Capecitabine, and Radiation Therapy in Treating Patients With Mismatch-Repair Deficient and Epstein-Barr Virus Positive Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257163">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257163</a>	Nicht E1
4	NCT04209686	Paclitaxel, Pembrolizumab and Olaparib in Previously Treated Advanced Gastric Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04209686">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04209686</a>	Nicht E2
5	NCT04768686	FLX475 Combined With Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04768686">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04768686</a>	Nicht E2
6	NCT04745988	An Open Label Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib With Pembrolizumab in the Neoadjuvant / Adjuvant Treatment for Patients With Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04745988">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04745988</a>	Nicht E1
7	NCT02901301	Pembrolizumab, Trastuzumab, HER2 Positive Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02901301">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02901301</a>	Nicht E2
8	NCT03382600	Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With TS-1+Cisplatin or TS-1+Oxaliplatin as First Line Chemotherapy in Gastric Cancer (MK-3475-659/KEYNOTE-659). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03382600">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03382600</a>	Nicht E2



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
9	NCT03519412	Pembrolizumab in MMR-Proficient Metastatic Colorectal Cancer Pharmacologically Primed to Trigger Hypermutation Status. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03519412">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03519412</a>	Nicht E1
10	NCT04895722	Evaluation of Co-formulated Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) Versus Other Treatments in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Cancer (CRC) (MK-1308A-008). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895722</a>	Nicht E1
11	NCT03609359	Lenvatinib and Pembrolizumab Simultaneous Combination Study. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609359">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609359</a>	Nicht E2
12	NCT04632459	Pembrolizumab Plus Ramucirumab in Metastatic Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04632459">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04632459</a>	Nicht E2
13	NCT02563002	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563002">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563002</a>	Nicht E1
14	NCT02918162	Perioperative Chemo and Pembrolizumab in Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02918162">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02918162</a>	Nicht E1
15	NCT03342937	KeyLargo: Pembrolizumab + Oxaliplatin + Capecitabine in Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342937">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342937</a>	Nicht E2
16	NCT05035381	PD-1 Inhibitor Combined With Bevacizumab and FOLFIRI Regimen in the Second-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05035381">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05035381</a>	Nicht E1
17	NCT02689284	Combination Margetuximab and Pembrolizumab for Advanced, Metastatic HER2(+) Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689284">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689284</a>	Nicht E2
18	NCT03196232	Epacadostat and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Gastroesophageal Junction or Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196232">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196232</a>	Nicht E2
19	NCT04098068	Study of MK-3475 (an Antibody That Blocks Negative Signals to T Cells) in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohort D). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04098068">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04098068</a>	Nicht E6
20	NCT04249739	Pembrolizumab + Capecitabine/Oxaliplatin (CapeOx) -HER2 Negative and Pembrolizumab + Trastuzumab + Cisplatin/Capecitabine HER2 Positive. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249739">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249739</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
21	NCT02494583	Study of Pembrolizumab (MK-3475) as First-Line Monotherapy and Combination Therapy for Treatment of Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (MK-3475-062/KEYNOTE-062). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494583">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494583</a>	Nicht E1
22	NCT04592211	Pembrolizumab, Olaparib, Recurrent/Advanced Gastric and Gastro-esophageal Junction(GEJ) Cancer With HRR Mutation and MSS. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04592211">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04592211</a>	Nicht E2
23	NCT05311176	A Study of IMU-131 (HER-Vaxx) in Combination With Chemotherapy or Pembrolizumab in Patients With Metastatic HER2/Neu Over-Expressing Gastric Cancer (nextHERIZON). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05311176">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05311176</a>	Nicht E2
24	NCT03488667	Perioperative mFOLFOX Plus Pembrolizumab in Gastroesophageal Junction (GEJ) and Stomach Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03488667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03488667</a>	Nicht E2
25	NCT03724851	Vactosertib in Combination With Pembrolizumab in Metastatic Colorectal or Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724851">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724851</a>	Nicht E2
26	NCT05263492	Study of Lenvatinib w/ Pembro in Black Participants w/Mismatch Repair-Prof Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05263492">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05263492</a>	Nicht E1
27	NCT04379596	Ph1b/2 Study of the Safety and Efficacy of T-DXd Combinations in Advanced HER2+ Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04379596">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04379596</a>	Nicht E2
28	NCT04099641	An Open Label Study of Bavituximab and Pembrolizumab in Advanced Gastric and GEJ Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099641">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099641</a>	Nicht E2
29	NCT04150640	Oxaliplatin and Liposomal Irinotecan (Plus Trastuzumab for HER2-positive Disease) in Advanced Esophageal and Gastric Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150640</a>	Nicht E6
30	NCT04164979	Ph II Study of Cabozantinib With Pembrolizumab in Metastatic Gastric and Gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04164979">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04164979</a>	Nicht E2
31	NCT04001101	Anti-PD-1 +/- RT for MSI-H Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04001101">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04001101</a>	Nicht E7
32	NCT03321630	A Phase II a Study of Lenvatinib, a Multi-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, Combined With Pembrolizumab (PD-1 Inhibitor) for the Treatment of Metastatic Gastroesophageal Cancer Patients Who Have Progressed on First or Subsequent Line Therapies. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321630">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321630</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
33	NCT02563548	A Study of PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase (PEGPH20) With Pembrolizumab in Participants With Selected Hyaluronan High Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563548">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563548</a>	Nicht E2
34	NCT04800627	Pevedistat and Pembrolizumab for the Treatment of dMMR/MSI-H Metastatic or Locally Advanced Unresectable Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04800627">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04800627</a>	Nicht E2
35	NCT03832569	Study of Pembrolizumab Following Surgery in Patients With Microsatellite Instability High (MSI-H) Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832569">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832569</a>	Nicht E6
36	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935</a>	Nicht E2
37	NCT02335411	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (MK-3475-059/KEYNOTE-059). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335411">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335411</a>	Nicht E6
38	NCT04859582	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-859/KEYNOTE-859)-China Extension. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04859582">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04859582</a>	Nicht E2
39	NCT02981524	Study of GVAX (With CY) and Pembrolizumab in MMR-p Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981524">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981524</a>	Nicht E1
40	NCT03675737	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-859/KEYNOTE-859). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03675737">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03675737</a>	Nicht E2
41	NCT02589496	Study of Pembrolizumab in Subjects With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine: Integration of Molecular Subtypes Through Integrative Genomic Analysis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589496">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589496</a>	Nicht E7
42	NCT03615326	Pembrolizumab/Placebo Plus Trastuzumab Plus Chemotherapy in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive (HER2+) Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-811/KEYNOTE-811). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03615326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03615326</a>	Nicht E2
43	NCT02943603	A Study of Perioperative mFOLFOX6 Plus Pembrolizumab in Patients With Potentially Resectable Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction (GEJ) and Stomach. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02943603">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02943603</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
44	NCT03064490	Pembrolizumab, Radiotherapy, and Chemotherapy in Neoadjuvant Treatment of Malignant Esophago-gastric Diseases (PROCEED). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03064490">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03064490</a>	Nicht E1
45	NCT04882241	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants With Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-585/KEYNOTE-585)-China Extension. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04882241">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04882241</a>	Nicht E2
46	NCT05239741	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Chinese Participants With Stage IV Colorectal Cancer (MK-3475-C66). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05239741">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05239741</a>	Nicht E1
47	NCT03221426	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants With Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-585/KEYNOTE-585). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03221426">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03221426</a>	Nicht E1
48	NCT04798781	Safety and Efficacy of Telatinib in Combination With Keytruda in Subjects With Advanced Stomach and Gastroesophageal Junction Cancers or Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04798781">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04798781</a>	Nicht E2
49	NCT03019588	Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel in Asian Participants With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine (MK-3475-063/KEYNOTE-063). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019588">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019588</a>	Nicht E1
50	NCT04104893	A Study of CHECKPOINT Inhibitors in Men With prOgressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Characterized by a Mismatch Repair Deficiency or Biallelic CDK12 Inactivation. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04104893">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04104893</a>	Nicht E1
51	NCT03122548	Safety and Efficacy of CRS-207 With Pembrolizumab in Gastric, Gastroesophageal Junction or Esophageal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122548">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122548</a>	Nicht E2
52	NCT02954536	Phase II Trial of Pembrolizumab With Trastuzumab and Chemotherapy in Advanced HER2 Positive Esophagogastric (EG) Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954536">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954536</a>	Nicht E2
53	NCT04082572	Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Mismatch Repair Deficient Locally Advanced Solid Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082572">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082572</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
54	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437136">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437136</a>	Nicht E1
55	NCT05173987	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Mismatch Repair Deficient (dMMR) Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (MK-3475-C93/KEYNOTE-C93/GOG-3064/ENGOT-en15). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05173987">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05173987</a>	Nicht E1
56	NCT05217446	A Study of Encorafenib Plus Cetuximab Taken Together With Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Alone in People With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05217446">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05217446</a>	Nicht E1
57	NCT05041153	Pembrolizumab and Lenvatinib for the Treatment of Advanced, Unresectable, or Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05041153">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05041153</a>	Nicht E6
58	NCT03918499	IRX-2, Cyclophosphamide, and Pembrolizumab in Treating Participants With Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03918499">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03918499</a>	Nicht E2
59	NCT04089904	Phase II Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab for Patients With Early Stage Gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04089904">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04089904</a>	Nicht E1
60	NCT03505320	A Study to Assess the Antitumor Activity, Safety, Pharmacokinetics and Biomarkers of Zolbetuximab (IMAB362) in Participants With Claudin (CLDN) 18.2 Positive, Metastatic or Advanced Unresectable Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03505320">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03505320</a>	Nicht E2
61	NCT05187182	CA-4948 in Combination With FOLFOX/PD-1 Inhibitor +/- Trastuzumab for Untreated Unresectable Gastric and Esophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05187182">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05187182</a>	Nicht E2
62	NCT04069273	Novel SEQUENCED Immunotherapy With Anti-angiogenesis and Chemotherapy in Advanced gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04069273">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04069273</a>	Nicht E2
63	NCT04508140	Study of BO-112 With Pembrolizumab for Colorectal or Gastric/GEJ Cancer With Liver Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04508140">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04508140</a>	Nicht E2
64	NCT03836352	Study of an Immunotherapeutic, DPX-Survivac, in Combination With Low Dose Cyclophosphamide & Pembrolizumab, in Subjects With Selected Advanced & Recurrent Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836352</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
65	NCT03638297	PD-1 Antibody Combined With COX Inhibitor in MSI-H/dMMR or High TMB Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638297">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638297</a>	Nicht E1
66	NCT05269381	Personalized Neoantigen Peptide-Based Vaccine in Combination With Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors, The PNeoVCA Study. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05269381">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05269381</a>	Nicht E6
67	NCT02460198	Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Participants With Previously-Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (MK-3475-164/KEYNOTE-164). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460198">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460198</a>	Nicht E1
68	NCT02730546	Pembrolizumab, Combination Chemotherapy, and Radiation Therapy Before Surgery in Treating Adult Patients With Locally Advanced Gastroesophageal Junction or Gastric Cardia Cancer That Can Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730546">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730546</a>	Nicht E1
69	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667</a>	Nicht E2
70	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113</a>	Nicht E2
71	NCT04114136	Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136</a>	Nicht E3
72	NCT04997837	Study of Adjuvant Chemotherapy With or Without PD-1 Inhibitors and Chemoradiotherapy in Resected pN3 Gastric (G) or GEJ Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04997837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04997837</a>	Nicht E1
73	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: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722</a>	Nicht E2
74	NCT05197322	NEOadjuvant Pembrolizumab In Stratified Medicine - Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05197322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05197322</a>	Nicht E1
75	NCT04510285	A Single-Arm Pilot Study of Adjuvant Pembrolizumab Plus Trastuzumab in HER2+ Esophagogastric Tumors With Persistent Circulating Tumor DNA Following Curative Resection. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04510285">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04510285</a>	Nicht E2

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
76	NCT04007744	Sonidegib and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007744">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007744</a>	Nicht E2
77	NCT03735290	A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of ILIxadencel Administered Into Tumors in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Patients With ADvanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03735290">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03735290</a>	Nicht E1
78	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110</a>	Nicht E2
79	NCT03395847	Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395847">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395847</a>	Nicht E6
80	NCT02332668	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332668">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332668</a>	Nicht E1
81	NCT03407976	Apatinib With Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407976">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407976</a>	Nicht E2
82	NCT05104567	A Study of SAR444245 Combined With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Participants With Gastrointestinal Cancer (Master Protocol). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05104567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05104567</a>	Nicht E2
83	NCT03511222	Vorolanib (X-82) Combined With Checkpoint Inhibitors in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511222">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511222</a>	Nicht E2
84	NCT02443324	A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443324">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443324</a>	Nicht E2
85	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989</a>	Nicht E2
86	NCT04197219	Pembrolizumab With Axitinib in Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04197219">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04197219</a>	Nicht E1
87	NCT02834052	Pembrolizumab + Poly-ICLC in MRP Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834052">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834052</a>	Nicht E2
88	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872</a>	Nicht E2

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
89	NCT04214067	Testing the Addition of the Immunotherapy Drug, Pembrolizumab, to the Usual Radiation Treatment for Newly Diagnosed Early Stage High Intermediate Risk Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04214067">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04214067</a>	Nicht E1
90	NCT05166577	Nanatinostat Plus Valganciclovir in Patients With Advanced EBV+ Solid Tumors, and in Combination With Pembrolizumab in EBV+ RM-NPC. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05166577">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05166577</a>	Nicht E2
91	NCT02599324	A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599324">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599324</a>	Nicht E2
92	NCT02013154	A Study of DKN-01 in Combination With Paclitaxel or Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013154">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013154</a>	Nicht E2
93	NCT03921021	Phase 2 Study of Telomelysin (OBP-301) in Combination With Pembrolizumab in Esophagogastric Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03921021">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03921021</a>	Nicht E2
94	NCT04430738	Tucatinib Plus Trastuzumab and Oxaliplatin-based Chemotherapy or Pembrolizumab-containing Combinations for HER2+ Gastrointestinal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04430738">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04430738</a>	Nicht E2
95	NCT02628067	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628067">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628067</a>	Nicht E6
96	NCT04198766	Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (Hexavalent OX40 Agonist). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198766">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198766</a>	Nicht E2
97	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393248">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393248</a>	Nicht E2
98	NCT02318901	Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318901">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318901</a>	Nicht E2
99	NCT02757391	CD8+ T Cell Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic Gastrointestinal Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757391">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757391</a>	Nicht E2
100	NCT03809624	Study of INBRX-105 in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809624">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809624</a>	Nicht E6
101	NCT05098132	Phase 1a/1b Study of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05098132">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05098132</a>	Nicht E2



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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
102	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: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04060342">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04060342</a>	Nicht E2
103	NCT02830594	Pembrolizumab and Palliative Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Esophagus, Stomach, or Gastroesophageal Junction Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02830594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02830594</a>	Nicht E2
104	NCT05268510	Chemotherapy and Pembrolizumab, Followed by Pembrolizumab and Olaparib as Firstline Therapy in Her-2 Negative Gastric/GEJ Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05268510">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05268510</a>	Nicht E6
105	NCT05200559	T-regulatory Cell Depletion With E7777 Combined With Pembrolizumab in Recurrent or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05200559">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05200559</a>	Nicht E6
106	NCT04383938	Phase ½ Study of APR-246 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04383938">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04383938</a>	Nicht E2
107	NCT03589339	NBTR3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589339">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589339</a>	Nicht E6
108	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346955">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346955</a>	Nicht E2
109	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850</a>	Nicht E2
110	NCT04519151	A Phase II, Open Label, Single Arm, Trial to Determine Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab for Platinum- Sensitive Recurrent Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04519151">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04519151</a>	Nicht E1
111	NCT04099277	A Study of LY3435151 in Participants With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099277">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099277</a>	Nicht E2
112	NCT04344795	Phase 1a/1b Study of TPST-1495 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04344795">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04344795</a>	Nicht E2
113	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
114	NCT05007106	MK-7684A With or Without Other Anticancer Therapies in Participants With Selected Solid Tumors (MK-7684A-005) (KEYVIBE-005). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05007106">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05007106</a>	Nicht E3
115	NCT04244552	A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04244552">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04244552</a>	Nicht E2
116	NCT03871959	Pembrolizumab In Combination With Debio 1143 In Pancreatic and Colorectal Advanced/Metastatic Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871959">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871959</a>	Nicht E2
117	NCT05215574	Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05215574">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05215574</a>	Nicht E2
118	NCT05311618	Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05311618">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05311618</a>	Nicht E6
119	NCT05093231	Pembrolizumab With Olaparib as Combined Therapy in Metastatic Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05093231">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05093231</a>	Nicht E1
120	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: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03797326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03797326</a>	Nicht E2
121	NCT03621982	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621982">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621982</a>	Nicht E2
122	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914</a>	Nicht E2
123	NCT05070247	A Study of TAK-500 With or Without Pembrolizumab in Adults With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05070247">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05070247</a>	Nicht E2
124	NCT05187338	Triplex Checkpoint Inhibitors Therapy for Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05187338">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05187338</a>	Nicht E2
125	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: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140526">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140526</a>	Nicht E2
126	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329950">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329950</a>	Nicht E2

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
127	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913337">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913337</a>	Nicht E2
128	NCT02635672	Phase I Dose Escalation Study for VIP152 in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635672">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635672</a>	Nicht E6
129	NCT03043664	Study of Pembrolizumab With Lanreotide Depot for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03043664">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03043664</a>	Nicht E2
130	NCT04119830	Rintatolimod and Pembrolizumab for the Treatment of Refractory Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04119830">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04119830</a>	Nicht E2
131	NCT03396926	Pembrolizumab, Capecitabine, and Bevacizumab in Treating Patients With Microsatellite Stable Colorectal Cancer That Is Locally Advanced, Metastatic, or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396926">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396926</a>	Nicht E2
132	NCT02359565	Pembrolizumab in Treating Younger Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory High-Grade Gliomas, Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas, Hypermutated Brain Tumors, Ependymoma or Medulloblastoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02359565">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02359565</a>	Nicht E1
133	NCT05207722	CYNK-101 in Combination With Trastuzumab and Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic HER2-Positive Gastric or Gastroesophageal Junction (G/GEJ) Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05207722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05207722</a>	Nicht E2
134	NCT04116320	Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320</a>	Nicht E2
135	NCT04014530	Pembrolizumab With Ataluren in Patients With Metastatic pMMR and dMMR Colorectal Carcinoma or Metastatic dMMR Endometrial Carcinoma: the ATAPEMBRO Study. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04014530">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04014530</a>	Nicht E2
136	NCT03872947	A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872947">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872947</a>	Nicht E2
137	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352</a>	Nicht E2
138	NCT04157985	Evaluation of the Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985</a>	Nicht E2

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
139	NCT03544723	Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723</a>	Nicht E2
140	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: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460456">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460456</a>	Nicht E2
141	NCT03849469	A Study of XmAb®22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469</a>	Nicht E2
142	NCT03861793	A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Subcutaneously-Administered Cytokine ALKS 4230 (Nemvaleukin Alfa) as a Single Agent and in Combination With Anti-PD-1 Antibody (Pembrolizumab) in Subjects With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors (ARTISTRY-2). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861793">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861793</a>	Nicht E2
143	NCT04336098	Study of SRF617 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04336098">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04336098</a>	Nicht E2
144	NCT04485013	TTX-080 HLA-G Antagonist in Subjects With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04485013">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04485013</a>	Nicht E6
145	NCT04631731	Risk Factors of Immune-Checkpoint Inhibitors Mediated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04631731">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04631731</a>	Nicht E6
146	NCT04847466	Immunotherapy Combination: Irradiated PD-L1 CAR-NK Cells Plus Pembrolizumab Plus N-803 for Subjects With Recurrent/Metastatic Gastric or Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04847466">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04847466</a>	Nicht E6
147	NCT05069935	FT538 in Combination With Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069935</a>	Nicht E6
<b>EU-CTR</b>			
148	2015-002024-89	A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002024-89">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002024-89</a>	Nicht E1
149	2020-005114-18	A Phase 2, Multicenter, Multi Arm, Study to Evaluate MK-1308A (Co-formulated quavonlimab (MK-1308)/pembrolizumab) Versus Other Treatments in Participants with Microsatellite Instability-High (MSI- [...]). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005114-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005114-18</a>	Nicht E1

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
150	2017-004752-34	Study of pembrolizumab combined with ataluren in Patients with metastatic pMMR and dMMR colorectal cancer adenocarcinomas or metastatic dMMR endometrial carcinoma: the ATAPEMBRO study.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004752-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004752-34</a>	Nicht E1
151	2020-005007-40	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Combination With Belzutifan in Multiple Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005007-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005007-40</a>	Nicht E2
152	2018-003009-24	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for First-line Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (LEAP- [...]). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003009-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003009-24</a>	Nicht E1
153	2017-000931-15	PERSEUS1: Phase II Trial of the Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab For Patients Suffering from Metastatic Prostate Cancer.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000931-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000931-15</a>	Nicht E1
154	2018-001441-14	PEMBROLIZUMAB IN MMR-PROFICIENT METASTATIC COLORECTAL CANCER PHARMACOLOGICALLY PRIMED TO TRIGGER DYNAMIC HYPERMUTATION STATUS. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001441-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001441-14</a>	Nicht E1
155	2018-000224-34	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000224-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000224-34</a>	Nicht E2
156	2021-002823-40	A Phase I/IIa, Multicenter, Open-Label Study of Nous-209 Genetic Vaccine for the Treatment of Microsatellite Unstable Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002823-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002823-40</a>	Nicht E6
157	2015-000972-88	A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cispla [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000972-88">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000972-88</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
158	2016-004408-76	A Phase III, Randomized, Double-blind, Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy (XP or FP) versus Placebo plus Chemotherapy (XP or FP) as Neoadjuvant/Adjuvant Treatment for Subje [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004408-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004408-76</a>	Nicht E2
159	2014-002950-38	A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children with advanced melanoma or a PD-L1 positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002950-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002950-38</a>	Nicht E1
160	2017-004387-35	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with A [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004387-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004387-35</a>	Nicht E1
161	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: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001009-56">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001009-56</a>	Nicht E2
162	2018-001757-27	A Phase 3, randomized, double-blind clinical study of pembrolizumab (MK-3475) plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment in participants with HER2 negative, previous [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001757-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001757-27</a>	Nicht E2
163	2021-002181-41	A Phase 2 non-randomized, open-label, multi-cohort, multicenter study assessing the clinical benefit of SAR444245 (THOR-707) combined with other anticancer therapies for the treatment of participa [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002181-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002181-41</a>	Nicht E6
164	2015-001852-32	A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic (Stage IV) Mismatched Repair Deficient or Microsatellite I [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001852-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001852-32</a>	Nicht E1
165	2021-000150-26	Phase IIA trial of short-term chemotherapy and pembrolizumab, followed by Pembrolizumab and Olaparib as firstline therapy in Her-2 negative gastric/gastroesophageal-junction (GEJ) Adenocarcinoma – [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000150-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000150-26</a>	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
166	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: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003747-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003747-37</a>	Nicht E1
167	2019-004624-38	Phase IIa open-label clinical study of intratumoural administration of BO-112 in combination with pembrolizumab in subjects with liver metastasis from colorectal cancer or gastric/gastro-oesophagea [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004624-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004624-38</a>	Nicht E2
168	2020-001990-53	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) plus Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy Compared with Standard of Care Therapy as First-line Int [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001990-53">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001990-53</a>	Nicht E1
169	2018-000187-28	Pembrolizumab in Marginal Zone Lymphoma - a multicenter open label single-arm phase II study. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000187-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000187-28</a>	Nicht E1
170	2021-003185-12	A Phase 3 Randomized, Open-label, Active-comparator Controlled Clinical Study of Pembrolizumab versus Platinum Doublet Chemotherapy in Participants With Mismatch Repair Deficient (dMMR) Advanced or [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003185-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003185-12</a>	Nicht E1
171	2019-000949-13	A Phase 2, multicenter open-label, non-randomized study of bavituximab plus pembrolizumab in patients with advanced gastric or gastroesophageal cancer who have progressed on or after at least one p [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000949-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000949-13</a>	Nicht E2
172	2014-003574-16	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil in Subjects with Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcino [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003574-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003574-16</a>	Nicht E6
173	2015-000681-55	A Phase I/II Study to Assess the Safety and Efficacy of MK-3475 in Combination with Trametinib and Dabrafenib in Subjects with Advanced Melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000681-55">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000681-55</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
174	2020-003424-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination With Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy for the Treatment of Newly Diagnosed High-Risk Endom [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003424-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003424-17</a>	Nicht E1
175	2015-002067-41	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41</a>	Nicht E6
176	2021-001309-60	A Phase 3 study of MK-4280A (coformulated favezelimab [MK-4280] plus pembrolizumab [MK-3475]) Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic PD-L1 positive Colorectal Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001309-60">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001309-60</a>	Nicht E1
177	2021-003715-26	A PHASE 2, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF ENCORA FENIB AND CETUXIMAB PLUS PEMBROLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB ALONE IN PARTICIPANTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED BRAF V600E-MUTANT, MSI-H/DMMR METASTATIC [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003715-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003715-26</a>	Nicht E1
178	2016-003984-20	A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multinational, Multicenter, Parallel-group, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apatinib plus Best Supportive Care [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003984-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003984-20</a>	Nicht E2
179	2019-002006-51	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Participants with Esophageal Carcinoma Receiving Concurrent Definitive Chemoradiotherapy (K [...]). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002006-51">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002006-51</a>	Nicht E1
180	2019-000944-82	A Phase 3 Randomized, Double Blind Study of Pembrolizumab Plus Gemcitabine/Cisplatin versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin as First-Line Therapy in Participants with Advanced and/or Unresectabl [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000944-82">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000944-82</a>	Nicht E2
181	2020-005027-37	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination With Paclitaxel With or Without Bevacizumab for the Treatment of Platinum-resistant Recurrent Ovarian Cancer [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005027-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005027-37</a>	Nicht E1



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
182	2021-003767-10	Phase II trial of Pembrolizumab and Olaparib in homologous-recombination deficient (HRD) advanced colorectal cancer (CRC).. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003767-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003767-10</a>	Nicht E1
183	2017-003323-30	Open-label first line, single-arm phase II study of CisGem combined with pembrolizumab in patients with advanced or metastatic biliary tract cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003323-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003323-30</a>	Nicht E1
184	2019-001879-37	A Phase ½, First-in-Human, Open-label, Dose Escalation Study of GB1275 Monotherapy and in Combination with an Anti-PD-1 Antibody in Patients with Specified Advanced Solid Tumors or in Combination [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001879-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001879-37</a>	Nicht E2
185	2019-002013-20	A Phase ½ Study of ALKS 4230 Administered Subcutaneously as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors (ARTISTRY-2). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002013-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002013-20</a>	Nicht E2
186	2020-000172-38	A randomised, multicentre, open label, Phase I/II study to evaluate the safety (Phase I - safety run in), clinical and biological activity (Phase II) of a humanized monoclonal antibody targeting Ne [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000172-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000172-38</a>	Nicht E1
187	2018-000618-39	A Phase 2, Randomized, Open-Label, Multicenter, Three-Arm Trial of Sym004 versus each of its Component Monoclonal Antibodies, Futuximab and Modotuximab, in Patients with Chemotherapy-Refractory Met [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000618-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000618-39</a>	Nicht E1
188	2019-004483-22	A Phase 1b/2 Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of Trastuzumab Deruxtec [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004483-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004483-22</a>	Nicht E2
189	2020-000138-16	A Phase 2b, Open-label, Single-arm, Multi-centre Study Assessing the Efficacy and Safety of Adavosertib as Treatment for Recurrent or Persistent Uterine Serous Carcinoma (ADAGIO). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000138-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000138-16</a>	Nicht E1

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
190	2017-000958-19	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000958-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000958-19</a>	Nicht E2
191	2018-004003-39	A stratified dual-arm open-label two-stage phase 2 trial of trametinib in patients with advanced pretreated BRAFV600 wild-type melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004003-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004003-39</a>	Nicht E1
192	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: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004706-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004706-10</a>	Nicht E2
193	2017-002824-26	Phase II trial of Pembrolizumab in combination with Doxorubicin in Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer (TOPIC). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002824-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002824-26</a>	Nicht E1
194	2020-000540-60	MOUNTAINEER: A Phase 2, Open Label Study of Tucatinib Combined with Trastuzumab in Patients with HER2+ Metastatic Colorectal Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000540-60">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000540-60</a>	Nicht E1
195	2018-000995-14	A Phase 1/2a Study in 3 Parts (Phase 1a and Phase 1b - Dose Escalations and Phase 2a Expansion Cohorts) to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000995-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000995-14</a>	Nicht E1
196	2019-003847-31	A first-in-human, two-part, open-label, clinical study to assess the safety, tolerability and activity of intravenous doses of ICT01 as monotherapy and in combination with an immune checkpoint inhi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003847-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003847-31</a>	Nicht E2
197	2018-001400-11	A Phase ½, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 510 Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mu [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001400-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001400-11</a>	Nicht E2

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>ICTRP</b>			
198	NCT05215574	Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215574">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215574</a>	Nicht E2
199	NCT05166577	Nanatinostat Plus Valganciclovir in Patients With Advanced EBV+ Solid Tumors, and in Combination With Pembrolizumab in EBV+ RM-NPC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05166577">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05166577</a>	Nicht E2
200	JPRN-jRCT2051210120	An investigator-initiated phase II trial of IMMune checkpoint inhibitor And niraparib for patients with homologous recombination repair GENE-mutated unresectable/recurrent advanced solid tumor. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210120">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210120</a>	Nicht E6
201	EUCTR2021-002181-41-ES	A Phase 2 non-randomized, open-label, multi-cohort, multi-center study assessing the clinical benefit of SAR444245 (THOR-707) combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with advanced and metastatic gastrointestinal cancer (Pegasus Gastrointestinal 203). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-ES</a>	Nicht E6
202	EUCTR2021-002181-41-IT	A study of SAR444245 combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with gastrointestinal cancer (Master protocol). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-IT</a>	Nicht E6
203	EUCTR2021-002181-41-DE	A study of SAR444245 combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with gastrointestinal cancer (Master protocol). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-DE</a>	Nicht E6
204	NCT05070247	A Study of TAK-500 With or Without Pembrolizumab in Adults With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05070247">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05070247</a>	Nicht E2
205	NCT05041153	Pembrolizumab and Lenvatinib for the Treatment of Advanced, Unresectable, or Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05041153">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05041153</a>	Nicht E6
206	EUCTR2021-000150-26-DE	Short-term chemotherapy plus pembrolizumab, followed by Pembrolizumab and Olaparib for patients with Her-2 negative gastric cancer–POLESTAR –. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000150-26-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000150-26-DE</a>	Nicht E6

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
207	JPRN-jRCT2031210174	An Open label Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib with Pembrolizumab in the neoadjuvant / adjuvant treatment for Patients with Gastric Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210174">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210174</a>	Nicht E6
208	EUCTR2020-005007-40-ES	A clinical trial to investigate the safety and efficacy of 3 drug treatments when they are used to treat solid gastric tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005007-40-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005007-40-ES</a>	Nicht E2
209	NCT05035381	PD-1 Inhibitor Combined With Bevacizumab and FOLFIRI Regimen in the Second-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05035381">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05035381</a>	Nicht E1
210	NCT04929392	Chemoradiation and Pembrolizumab Followed by Pembrolizumab and Lenvatinib Before Surgery for the Treatment of Non-metastatic Esophageal or Esophageal/Gastroesophageal Junction Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04929392">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04929392</a>	Nicht E1
211	EUCTR2020-005007-40-NL	A clinical trial to investigate the safety and efficacy of 3 drug treatments when they are used to treat solid gastric tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005007-40-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005007-40-NL</a>	Nicht E2
212	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337</a>	Nicht E2
213	NCT04895722	Evaluation of Co-formulated Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) Versus Other Treatments in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Cancer (CRC) (MK-1308A-008). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04895722">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04895722</a>	Nicht E1
214	NCT04882241	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants With Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-585/KEYNOTE-585)-China Extension. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04882241">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04882241</a>	Nicht E2
215	EUCTR2020-005114-18-PL	Phase 2 Basket study of Pembrolizumab or MK1308A in mCRC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-PL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-PL</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
216	NCT04859582	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-859/KEYNOTE-859)-China Extension. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04859582">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04859582</a>	Nicht E2
217	NCT04847466	Immunotherapy Combination: Irradiated PD-L1 CAR-NK Cells Plus Pembrolizumab Plus N-803 for Subjects With Recurrent/Metastatic Gastric or Head and Neck Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04847466">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04847466</a>	Nicht E6
218	EUCTR2020-005114-18-DE	Phase 2 Basket study of Pembrolizumab or MK1308A in mCRC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-DE</a>	Nicht E1
219	NCT04795661	Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in Perioperative Setting. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04795661">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04795661</a>	Nicht E1
220	NCT04798781	Safety and Efficacy of Telatinib in Combination With Keytruda in Subjects With Advanced Stomach and Gastroesophageal Junction Cancers or Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04798781">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04798781</a>	Nicht E2
221	NCT04768686	FLX475 Combined With Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04768686">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04768686</a>	Nicht E2
222	NCT04745988	An Open Label Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib With Pembrolizumab in the Neoadjuvant / Adjuvant Treatment for Patients With Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04745988">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04745988</a>	Nicht E1
223	PER-089-20	PEMBROLIZUMAB PLUS LENVATINIB PLUS CHEMOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF ADVANCED/METASTATIC HER2 NEGATIVE GASTRIC/GASTROESOPHAGEAL JUNCTION ADENOCARCINOMA. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-089-20">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-089-20</a>	Nicht E2
224	EUCTR2020-004289-20-DE	A Phase 3 Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Participants with Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004289-20-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004289-20-DE</a>	Nicht E1
225	NCT04691375	A Study of PY314 in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04691375">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04691375</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
226	EUCTR2020-001990-53-FR	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) plus Chemotherapy Compared with Standard of Care Therapy as First-line Intervention in Participants with Advanced/Metastatic HER2 Negative Gastric/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (LEAP-015). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001990-53-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001990-53-FR</a>	Nicht E1
227	NCT04592211	Pembrolizumab, Olaparib, Recurrent/Advanced Gastric and Gastro-esophageal Junction(GEJ) Cancer With HRR Mutation and MSS. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04592211">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04592211</a>	Nicht E2
228	NCT04632459	Pembrolizumab Plus Ramucirumab in Metastatic Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04632459">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04632459</a>	Nicht E2
229	NCT04522336	Pembrolizumab and Chemoradiotherapy for the Treatment of Unresectable Gastroesophageal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04522336">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04522336</a>	Nicht E6
230	NCT04510285	A Single-Arm Pilot Study of Adjuvant Pembrolizumab Plus Trastuzumab in HER2+ Esophagogastric Tumors With Persistent Circulating Tumor DNA Following Curative Resection. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04510285">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04510285</a>	Nicht E2
231	NCT04508140	Study of BO-112 With Pembrolizumab for Colorectal or Gastric/GEJ Cancer With Liver Metastasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04508140">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04508140</a>	Nicht E2
232	NCT04519151	A Phase II, Open Label, Single Arm, Trial to Determine Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab for Platinum- Sensitive Recurrent Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04519151">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04519151</a>	Nicht E1
233	NCT04430738	Tucatinib Plus Trastuzumab and Oxaliplatin-based Chemotherapy or Pembrolizumab-containing Combinations for HER2+ Gastrointestinal Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04430738">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04430738</a>	Nicht E2
234	NCT04383938	Phase ½ Study of APR-246 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04383938">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04383938</a>	Nicht E2
235	NCT04379596	Ph1b/2 Study of the Safety and Efficacy of T-DXd Combinations in Advanced HER2+ Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04379596">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04379596</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
236	NCT04344795	Phase 1a/1b Study of TPST-1495 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04344795">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04344795</a>	Nicht E2
237	EUCTR2019-004624-38-ES	Study of BO-112 with pembrolizumab for colorectal or gastric /gastro-oesophageal junction cancer with liver metastasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004624-38-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004624-38-ES</a>	Nicht E2
238	NCT04244552	A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244552">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244552</a>	Nicht E2
239	NCT04249739	Pembrolizumab + Capecitabine/Oxaliplatin (CapeOx) -HER2 Negative and Pembrolizumab + Trastuzumab + Cisplatin/Capecitabine HER2 Positive. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04249739">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04249739</a>	Nicht E2
240	NCT04209686	Paclitaxel, Pembrolizumab and Olaparib in Previously Treated Advanced Gastric Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04209686">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04209686</a>	Nicht E2
241	NCT04210115	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Participants With Esophageal Carcinoma Who Are Receiving Chemotherapy and Radiation Therapy (MK-3475-975/KEYNOTE-975). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04210115">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04210115</a>	Nicht E1
242	NCT04198766	Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (Hexavalent OX40 Agonist). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198766">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198766</a>	Nicht E2
243	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187872">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187872</a>	Nicht E2
244	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113</a>	Nicht E2
245	NCT04164979	Ph II Study of Cabozantinib With Pembrolizumab in Metastatic Gastric and Gastroesophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04164979">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04164979</a>	Nicht E2

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
246	EUCTR2019-002013-20-GB	A Phase ½ Study of ALKS 4230 Administered Subcutaneously as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors (ARTISTRY-2). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002013-20-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002013-20-GB</a>	Nicht E2
247	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: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526</a>	Nicht E2
248	NCT04119830	Rintatolimod and Pembrolizumab for the Treatment of Refractory Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04119830">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04119830</a>	Nicht E2
249	NCT04114136	Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04114136">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04114136</a>	Nicht E3
250	NCT04099277	A Study of LY3435151 in Participants With Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099277">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099277</a>	Nicht E2
251	NCT04099641	An Open Label Study of Bavituximab and Pembrolizumab in Advanced Gastric and GEJ Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099641">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099641</a>	Nicht E2
252	NCT04082572	Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Mismatch Repair Deficient Locally Advanced Solid Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04082572">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04082572</a>	Nicht E1
253	NCT04069273	Novel SEQUENCED Immunotherapy With Anti-angiogenesis and Chemotherapy in Advanced gastroesophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04069273">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04069273</a>	Nicht E2
254	NCT04089904	Phase II Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab for Patients With Early Stage Gastroesophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04089904">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04089904</a>	Nicht E1
255	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: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04060342">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04060342</a>	Nicht E2



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
256	NCT04007744	Sonidegib and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04007744">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04007744</a>	Nicht E2
257	NCT03997448	Abemaciclib and Pembrolizumab in Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-GI18-149. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03997448">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03997448</a>	Nicht E6
258	NCT03872947	A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872947">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872947</a>	Nicht E2
259	NCT03849469	A Study of XmAb@22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469</a>	Nicht E2
260	EUCTR2017-004752-34-NL	Combining Ataluren with immunotherapy for the treatment of colorectal and endometrial cancer: the ATAPEMBRO study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004752-34-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004752-34-NL</a>	Nicht E1
261	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110</a>	Nicht E2
262	NCT03809624	Study of INBRX-105 in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809624">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809624</a>	Nicht E6
263	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: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03797326">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03797326</a>	Nicht E2
264	EUCTR2018-003747-37-DE	Pembrolizumab plus lenvatinib as second-line plus intervention for select solid tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-DE</a>	Nicht E6
265	EUCTR2018-003747-37-FR	Pembrolizumab plus lenvatinib as second-line plus intervention for select solid tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-FR</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
266	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850</a>	Nicht E2
267	NCT03735290	A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of ILixadencel Administered Into Tumors in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Patients With ADvanced Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735290">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735290</a>	Nicht E1
268	NCT03675737	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-859/KEYNOTE-859). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03675737">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03675737</a>	Nicht E2
269	NCT03918499	IRX-2, Cyclophosphamide, and Pembrolizumab in Treating Participants With Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03918499">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03918499</a>	Nicht E2
270	EUCTR2018-001757-27-GB	Pembrolizumab/placebo plus chemotherapy as first-line therapy in participants with HER2 negative advanced gastric or GEJ adenocarcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001757-27-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001757-27-GB</a>	Nicht E2
271	NCT03609359	Lenvatinib and Pembrolizumab Simultaneous Combination Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03609359">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03609359</a>	Nicht E2
272	NCT03621982	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982</a>	Nicht E2
273	EUCTR2018-000224-34-ES	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE 811). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000224-34-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000224-34-ES</a>	Nicht E2
274	EUCTR2018-000224-34-DE	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE 811). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000224-34-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000224-34-DE</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
275	NCT03592407	Epacadostat and Pembrolizumab Before Surgery in Treating Participants With Stage II-III Esophageal or Gastroesophageal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03592407">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03592407</a>	Nicht E2
276	NCT03519997	A Study of Pembrolizumab and Baviximab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03519997">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03519997</a>	Nicht E1
277	NCT03511222	Vorolanib (X-82) Combined With Checkpoint Inhibitors in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511222">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511222</a>	Nicht E2
278	NCT03505320	A Study to Assess the Antitumor Activity, Safety, Pharmacokinetics and Biomarkers of Zolbetuximab (IMAB362) in Participants With Claudin (CLDN) 18.2 Positive, Metastatic or Advanced Unresectable Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03505320">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03505320</a>	Nicht E2
279	NCT03488667	Perioperative mFOLFOX Plus Pembrolizumab in Gastroesophageal Junction (GEJ) and Stomach Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03488667">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03488667</a>	Nicht E2
280	NCT03412877	Administration of Autologous T-Cells Genetically Engineered to Express T-Cell Receptors Reactive Against Neoantigens in People With Metastatic Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03412877">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03412877</a>	Nicht E2
281	NCT03413397	Lenvatinib Mesylate and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Recurrent Gastric or Gastroesophageal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03413397">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03413397</a>	Nicht E2
282	NCT03407976	Apatinib With Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407976">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407976</a>	Nicht E2
283	JPRN-JapicCTI-183829	Phase IIb study of Pembrolizumab in combination with TS-1+Cisplatin or TS-1+Oxaliplatin in GC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183829">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183829</a>	Nicht E2
284	NCT03396926	Pembrolizumab, Capecitabine, and Bevacizumab in Treating Patients With Microsatellite Stable Colorectal Cancer That Is Locally Advanced, Metastatic, or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396926">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396926</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
285	NCT03382600	Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With TS-1+Cisplatin or TS-1+Oxaliplatin as First Line Chemotherapy in Gastric Cancer (MK-3475-659/KEYNOTE-659). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03382600">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03382600</a>	Nicht E2
286	NCT03395847	Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Gastroesophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03395847">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03395847</a>	Nicht E6
287	NCT03342937	KeyLargo: Pembrolizumab + Oxaliplatin + Capecitabine in Gastric Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03342937">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03342937</a>	Nicht E2
288	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950</a>	Nicht E2
289	NCT03321630	A Phase II Study of Lenvatinib, a Multi-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, Combined With Pembrolizumab (PD-1 Inhibitor) for the Treatment of Metastatic Gastroesophageal Cancer Patients Who Have Progressed on First or Subsequent Line Therapies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03321630">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03321630</a>	Nicht E2
290	NCT03291054	Epacadostat and Pembrolizumab in Patients With GIST. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03291054">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03291054</a>	Nicht E1
291	NCT03257163	Pembrolizumab, Capecitabine, and Radiation Therapy in Treating Patients With Mismatch-Repair Deficient and Epstein-Barr Virus Positive Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257163">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257163</a>	Nicht E1
292	NCT03259867	Combination of TATE and PD-1 Inhibitor in Liver Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03259867">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03259867</a>	Nicht E6
293	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667</a>	Nicht E2
294	NCT03196232	Epacadostat and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Gastroesophageal Junction or Gastric Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196232">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196232</a>	Nicht E2

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
295	EUCTR2016-004408-76-DE	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) (SCH-900475) plus Chemotherapy (XP or FP) versus Placebo plus Chemotherapy (XP or FP) as Neoadjuvant/Adjuvant Treatment for Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE-585). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004408-76-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004408-76-DE</a>	Nicht E2
296	NCT03122548	Safety and Efficacy of CRS-207 With Pembrolizumab in Gastric, Gastroesophageal Junction or Esophageal Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122548">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122548</a>	Nicht E2
297	NCT03064490	Pembrolizumab, Radiotherapy, and Chemotherapy in Neoadjuvant Treatment of Malignant Esophago-gastric Diseases (PROCEED). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03064490">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03064490</a>	Nicht E1
298	NCT03043664	Study of Pembrolizumab With Lanreotide Depot for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03043664">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03043664</a>	Nicht E2
299	NCT03019588	Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel in Asian Participants With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine (MK-3475-063/KEYNOTE-063). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03019588">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03019588</a>	Nicht E1
300	NCT02954536	Phase II Trial of Pembrolizumab With Trastuzumab and Chemotherapy in Advanced HER2 Positive Esophagogastric (EG) Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02954536">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02954536</a>	Nicht E2
301	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989</a>	Nicht E2
302	NCT02943603	A Study of Perioperative mFOLFOX6 Plus Pembrolizumab in Patients With Potentially Resectable Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction (GEJ) and Stomach. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02943603">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02943603</a>	Nicht E2
303	NCT02918162	Perioperative Chemo and Pembrolizumab in Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02918162">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02918162</a>	Nicht E1
304	NCT02901301	Pembrolizumab, Trastuzumab, HER2 Positive Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02901301">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02901301</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
305	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903914">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903914</a>	Nicht E2
306	NCT02830594	Pembrolizumab and Palliative Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Esophagus, Stomach, or Gastroesophageal Junction Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02830594">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02830594</a>	Nicht E2
307	NCT02757391	CD8+ T Cell Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic Gastrointestinal Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02757391">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02757391</a>	Nicht E2
308	NCT02730546	Pembrolizumab, Combination Chemotherapy, and Radiation Therapy Before Surgery in Treating Adult Patients With Locally Advanced Gastroesophageal Junction or Gastric Cardia Cancer That Can Be Removed by Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02730546">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02730546</a>	Nicht E1
309	NCT02689284	Combination Margetuximab and Pembrolizumab for Advanced, Metastatic HER2(+) Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689284">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689284</a>	Nicht E2
310	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748</a>	Nicht E2
311	EUCTR2015-002024-89-FI	Pembrolizumab vs Chemotherapy in Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Stage IV Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002024-89-FI">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002024-89-FI</a>	Nicht E1
312	NCT02599324	A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599324">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599324</a>	Nicht E2
313	EUCTR2015-002067-41-DE	PhII Trial of Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002067-41-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002067-41-DE</a>	Nicht E6
314	NCT02589496	Study of Pembrolizumab in Subjects With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine: Integration of Molecular Subtypes Through Integrative Genomic Analysis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02589496">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02589496</a>	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
315	NCT02563002	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563002">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563002</a>	Nicht E1
316	NCT02563548	A Study of PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase (PEGPH20) With Pembrolizumab in Participants With Selected Hyaluronan High Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563548">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563548</a>	Nicht E2
317	NCT02494583	Study of Pembrolizumab (MK-3475) as First-Line Monotherapy and Combination Therapy for Treatment of Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (MK-3475-062/KEYNOTE-062). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02494583">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02494583</a>	Nicht E1
318	PER-017-15	A PHASE II CLINICAL TRIAL OF PEMBROLIZUMAB AS MONOTHERAPY AND IN COMBINATION WITH CISPLATIN+5-FLUOROURACIL IN SUBJECTS WITH RECURRENT OR METASTATIC GASTRIC OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION ADENOCARCINOMA (KEYNOTE-059). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-017-15">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-017-15</a>	Nicht E6
319	EUCTR2015-000972-88-LV	Ph III Trial of Pembrolizumab (MK-3475), pembrolizumab+FP/XP vs. Placebo+FP/XP in Biomarker Select, Advanced Gastric or GEJ Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000972-88-LV">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000972-88-LV</a>	Nicht E1
320	EUCTR2015-000972-88-LT	A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cisplatin+5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma - Pembrolizumab+FP/XP vs. Placebo+FP/XP in Biomarker Select, Advanced Gastric or GEJ Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000972-88-LT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000972-88-LT</a>	Nicht E1
321	NCT02452424	A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452424">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452424</a>	Nicht E2
322	NCT02443324	A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443324">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443324</a>	Nicht E2

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
323	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437136">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437136</a>	Nicht E1
324	NCT02359565	Pembrolizumab in Treating Younger Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory High-Grade Gliomas, Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas, Hypermutated Brain Tumors, Ependymoma or Medulloblastoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02359565">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02359565</a>	Nicht E1
325	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393248">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393248</a>	Nicht E2
326	NCT02335411	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (MK-3475-059/KEYNOTE-059). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02335411">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02335411</a>	Nicht E6
327	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955</a>	Nicht E2
328	NCT02318901	Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Advanced Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318901">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318901</a>	Nicht E2
329	EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA	A Phase I/II trial of MK-3475 (pembrolizumab) in children's solid tumors and lymphoma. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA</a>	Nicht E1
330	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722</a>	Nicht E2
331	NCT02013154	A Study of DKN-01 in Combination With Paclitaxel or Pembrolizumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02013154">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02013154</a>	Nicht E2
332	NCT01876511	Study of MK-3475 in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohorts A, B and C). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01876511">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01876511</a>	Nicht E6



**Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation C2**

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
1	NCT04795661	Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in Perioperative Setting.. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04795661">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04795661</a>	Nicht E1
2	NCT01876511	Study of MK-3475 in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohorts A, B and C). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01876511">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01876511</a>	Nicht E6
3	NCT03257163	Pembrolizumab, Capecitabine, and Radiation Therapy in Treating Patients With Mismatch-Repair Deficient and Epstein-Barr Virus Positive Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257163">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257163</a>	Nicht E1
4	NCT04209686	Paclitaxel, Pembrolizumab and Olaparib in Previously Treated Advanced Gastric Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04209686">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04209686</a>	Nicht E2
5	NCT04768686	FLX475 Combined With Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04768686">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04768686</a>	Nicht E2
6	NCT04745988	An Open Label Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib With Pembrolizumab in the Neoadjuvant / Adjuvant Treatment for Patients With Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04745988">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04745988</a>	Nicht E1
7	NCT02901301	Pembrolizumab, Trastuzumab, HER2 Positive Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02901301">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02901301</a>	Nicht E2
8	NCT03382600	Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With TS-1+Cisplatin or TS-1+Oxaliplatin as First Line Chemotherapy in Gastric Cancer (MK-3475-659/KEYNOTE-659). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03382600">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03382600</a>	Nicht E2
9	NCT03519412	Pembrolizumab in MMR-Proficient Metastatic Colorectal Cancer Pharmacologically Primed to Trigger Hypermutation Status. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03519412">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03519412</a>	Nicht E1
10	NCT04895722	Evaluation of Co-formulated Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) Versus Other Treatments in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Cancer (CRC) (MK-1308A-008). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895722</a>	Nicht E1
11	NCT03609359	Lenvatinib and Pembrolizumab Simultaneous Combination Study. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609359">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609359</a>	Nicht E2
12	NCT04632459	Pembrolizumab Plus Ramucirumab in Metastatic Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04632459">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04632459</a>	Nicht E2

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
13	NCT02563002	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563002">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563002</a>	Nicht E1
14	NCT02918162	Perioperative Chemo and Pembrolizumab in Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02918162">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02918162</a>	Nicht E1
15	NCT03342937	KeyLargo: Pembrolizumab + Oxaliplatin + Capecitabine in Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342937">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342937</a>	Nicht E2
16	NCT05035381	PD-1 Inhibitor Combined With Bevacizumab and FOLFIRI Regimen in the Second-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05035381">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05035381</a>	Nicht E1
17	NCT02689284	Combination Margetuximab and Pembrolizumab for Advanced, Metastatic HER2(+) Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689284">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689284</a>	Nicht E2
18	NCT03196232	Epacadostat and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Gastroesophageal Junction or Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196232">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196232</a>	Nicht E2
19	NCT04098068	Study of MK-3475 (an Antibody That Blocks Negative Signals to T Cells) in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohort D). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04098068">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04098068</a>	Nicht E6
20	NCT04249739	Pembrolizumab + Capecitabine/Oxaliplatin (CapeOx) -HER2 Negative and Pembrolizumab + Trastuzumab + Cisplatin/Capecitabine HER2 Positive. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249739">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249739</a>	Nicht E2
21	NCT02494583	Study of Pembrolizumab (MK-3475) as First-Line Monotherapy and Combination Therapy for Treatment of Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (MK-3475-062/KEYNOTE-062). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494583">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494583</a>	Nicht E1
22	NCT04592211	Pembrolizumab, Olaparib, Recurrent/Advanced Gastric and Gastro-esophageal Junction(GEJ) Cancer With HRR Mutation and MSS. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04592211">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04592211</a>	Nicht E2
23	NCT05311176	A Study of IMU-131 (HER-Vaxx) in Combination With Chemotherapy or Pembrolizumab in Patients With Metastatic HER2/Neu Over-Expressing Gastric Cancer (nextHERIZON). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05311176">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05311176</a>	Nicht E2
24	NCT03488667	Perioperative mFOLFOX Plus Pembrolizumab in Gastroesophageal Junction (GEJ) and Stomach Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03488667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03488667</a>	Nicht E2

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
25	NCT03724851	Vactosertib in Combination With Pembrolizumab in Metastatic Colorectal or Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724851">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724851</a>	Nicht E2
26	NCT05263492	Study of Lenvatinib w/ Pembro in Black Participants w/Mismatch Repair-Prof Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05263492">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05263492</a>	Nicht E1
27	NCT04379596	Ph1b/2 Study of the Safety and Efficacy of T-DXd Combinations in Advanced HER2+ Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04379596">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04379596</a>	Nicht E2
28	NCT04099641	An Open Label Study of Bavituximab and Pembrolizumab in Advanced Gastric and GEJ Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099641">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099641</a>	Nicht E2
29	NCT04150640	Oxaliplatin and Liposomal Irinotecan (Plus Trastuzumab for HER2-positive Disease) in Advanced Esophageal and Gastric Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150640</a>	Nicht E6
30	NCT04164979	Ph II Study of Cabozantinib With Pembrolizumab in Metastatic Gastric and Gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04164979">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04164979</a>	Nicht E2
31	NCT04001101	Anti-PD-1 +/- RT for MSI-H Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04001101">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04001101</a>	Nicht E7
32	NCT03321630	A Phase II a Study of Lenvatinib, a Multi-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, Combined With Pembrolizumab (PD-1 Inhibitor) for the Treatment of Metastatic Gastroesophageal Cancer Patients Who Have Progressed on First or Subsequent Line Therapies. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321630">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321630</a>	Nicht E2
33	NCT02563548	A Study of PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase (PEGPH20) With Pembrolizumab in Participants With Selected Hyaluronan High Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563548">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563548</a>	Nicht E2
34	NCT04800627	Pevonedistat and Pembrolizumab for the Treatment of dMMR/MSI-H Metastatic or Locally Advanced Unresectable Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04800627">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04800627</a>	Nicht E2
35	NCT03832569	Study of Pembrolizumab Following Surgery in Patients With Microsatellite Instability High (MSI-H) Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832569">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832569</a>	Nicht E6
36	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
37	NCT02370498	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel for Participants With Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma That Progressed After Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine (MK-3475-061/KEYNOTE-061). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370498">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370498</a>	Nicht E1
38	NCT02335411	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (MK-3475-059/KEYNOTE-059). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335411">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335411</a>	Nicht E6
39	NCT04859582	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-859/KEYNOTE-859)-China Extension. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04859582">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04859582</a>	Nicht E2
40	NCT02981524	Study of GVAX (With CY) and Pembrolizumab in MMR-p Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981524">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981524</a>	Nicht E1
41	NCT03675737	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-859/KEYNOTE-859). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03675737">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03675737</a>	Nicht E2
42	NCT02589496	Study of Pembrolizumab in Subjects With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine: Integration of Molecular Subtypes Through Integrative Genomic Analysis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589496">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589496</a>	Nicht E7
43	NCT03615326	Pembrolizumab/Placebo Plus Trastuzumab Plus Chemotherapy in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive (HER2+) Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-811/KEYNOTE-811). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03615326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03615326</a>	Nicht E2
44	NCT02943603	A Study of Perioperative mFOLFOX6 Plus Pembrolizumab in Patients With Potentially Resectable Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction (GEJ) and Stomach. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02943603">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02943603</a>	Nicht E2
45	NCT03064490	Pembrolizumab, Radiotherapy, and Chemotherapy in Neoadjuvant Treatment of Malignant Esophago-gastric Diseases (PROCEED). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03064490">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03064490</a>	Nicht E1
46	NCT04882241	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants With Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-585/KEYNOTE-585)-China Extension. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04882241">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04882241</a>	Nicht E2

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
47	NCT05239741	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Chinese Participants With Stage IV Colorectal Cancer (MK-3475-C66). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05239741">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05239741</a>	Nicht E1
48	NCT03221426	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants With Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-585/KEYNOTE-585). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03221426">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03221426</a>	Nicht E1
49	NCT04798781	Safety and Efficacy of Telatinib in Combination With Keytruda in Subjects With Advanced Stomach and Gastroesophageal Junction Cancers or Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04798781">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04798781</a>	Nicht E2
50	NCT03019588	Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel in Asian Participants With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine (MK-3475-063/KEYNOTE-063). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019588">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019588</a>	Nicht E1
51	NCT04104893	A Study of CHeckpoint Inhibitors in Men With prOgressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Characterized by a Mismatch Repair Deficiency or Biallelic CDK12 Inactivation. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04104893">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04104893</a>	Nicht E1
52	NCT03122548	Safety and Efficacy of CRS-207 With Pembrolizumab in Gastric, Gastroesophageal Junction or Esophageal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122548">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122548</a>	Nicht E2
53	NCT02954536	Phase II Trial of Pembrolizumab With Trastuzumab and Chemotherapy in Advanced HER2 Positive Esophagogastric (EG) Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954536">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954536</a>	Nicht E2
54	NCT04082572	Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Mismatch Repair Deficient Locally Advanced Solid Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082572">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082572</a>	Nicht E1
55	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437136">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437136</a>	Nicht E1
56	NCT05173987	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Mismatch Repair Deficient (dMMR) Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (MK-3475-C93/KEYNOTE-C93/GOG-3064/ENGOT-en15). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05173987">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05173987</a>	Nicht E1

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
57	NCT05217446	A Study of Encorafenib Plus Cetuximab Taken Together With Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Alone in People With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05217446">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05217446</a>	Nicht E1
58	NCT05041153	Pembrolizumab and Lenvatinib for the Treatment of Advanced, Unresectable, or Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05041153">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05041153</a>	Nicht E6
59	NCT03918499	IRX-2, Cyclophosphamide, and Pembrolizumab in Treating Participants With Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03918499">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03918499</a>	Nicht E2
60	NCT04089904	Phase II Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab for Patients With Early Stage Gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04089904">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04089904</a>	Nicht E1
61	NCT03505320	A Study to Assess the Antitumor Activity, Safety, Pharmacokinetics and Biomarkers of Zolbetuximab (IMAB362) in Participants With Claudin (CLDN) 18.2 Positive, Metastatic or Advanced Unresectable Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03505320">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03505320</a>	Nicht E2
62	NCT05187182	CA-4948 in Combination With FOLFOX/PD-1 Inhibitor +/- Trastuzumab for Untreated Unresectable Gastric and Esophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05187182">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05187182</a>	Nicht E2
63	NCT04069273	Novel SEQUENCED Immunotherapy With Anti-angiogenesis and Chemotherapy in Advanced gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04069273">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04069273</a>	Nicht E2
64	NCT04508140	Study of BO-112 With Pembrolizumab for Colorectal or Gastric/GEJ Cancer With Liver Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04508140">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04508140</a>	Nicht E2
65	NCT03836352	Study of an Immunotherapeutic, DPX-Survivac, in Combination With Low Dose Cyclophosphamide & Pembrolizumab, in Subjects With Selected Advanced & Recurrent Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836352</a>	Nicht E2
66	NCT03638297	PD-1 Antibody Combined With COX Inhibitor in MSI-H/dMMR or High TMB Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638297">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638297</a>	Nicht E1
67	NCT05269381	Personalized Neoantigen Peptide-Based Vaccine in Combination With Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors, The PNeoVCA Study. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05269381">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05269381</a>	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
68	NCT02460198	Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Participants With Previously-Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (MK-3475-164/KEYNOTE-164). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460198">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460198</a>	Nicht E1
69	NCT02730546	Pembrolizumab, Combination Chemotherapy, and Radiation Therapy Before Surgery in Treating Adult Patients With Locally Advanced Gastroesophageal Junction or Gastric Cardia Cancer That Can Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730546">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730546</a>	Nicht E1
70	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667</a>	Nicht E2
71	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113</a>	Nicht E2
72	NCT04114136	Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136</a>	Nicht E3
73	NCT04997837	Study of Adjuvant Chemotherapy With or Without PD-1 Inhibitors and Chemoradiotherapy in Resected pN3 Gastric (G) or GEJ Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04997837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04997837</a>	Nicht E1
74	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: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722</a>	Nicht E2
75	NCT05197322	NEOadjuvant Pembrolizumab In Stratified Medicine - ColoRectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05197322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05197322</a>	Nicht E1
76	NCT04510285	A Single-Arm Pilot Study of Adjuvant Pembrolizumab Plus Trastuzumab in HER2+ Esophagogastric Tumors With Persistent Circulating Tumor DNA Following Curative Resection. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04510285">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04510285</a>	Nicht E2
77	NCT04007744	Sonidegib and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007744">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007744</a>	Nicht E2
78	NCT03735290	A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of IL1xadenel Administered Into Tumors in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Patients With ADvanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03735290">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03735290</a>	Nicht E1

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
79	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110</a>	Nicht E2
80	NCT03395847	Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395847">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395847</a>	Nicht E6
81	NCT02332668	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332668">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332668</a>	Nicht E1
82	NCT03407976	Apatinib With Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407976">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407976</a>	Nicht E2
83	NCT05104567	A Study of SAR444245 Combined With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Participants With Gastrointestinal Cancer (Master Protocol). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05104567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05104567</a>	Nicht E2
84	NCT03511222	Vorolanib (X-82) Combined With Checkpoint Inhibitors in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511222">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511222</a>	Nicht E2
85	NCT02443324	A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443324">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443324</a>	Nicht E2
86	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989</a>	Nicht E2
87	NCT04197219	Pembrolizumab With Axitinib in Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04197219">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04197219</a>	Nicht E1
88	NCT02834052	Pembrolizumab + Poly-ICLC in MRP Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834052">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834052</a>	Nicht E2
89	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872</a>	Nicht E2
90	NCT04214067	Testing the Addition of the Immunotherapy Drug, Pembrolizumab, to the Usual Radiation Treatment for Newly Diagnosed Early Stage High Intermediate Risk Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04214067">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04214067</a>	Nicht E1
91	NCT05166577	Nanatinostat Plus Valganciclovir in Patients With Advanced EBV+ Solid Tumors, and in Combination With Pembrolizumab in EBV+ RM-NPC. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05166577">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05166577</a>	Nicht E2



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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
92	NCT02599324	A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599324">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599324</a>	Nicht E2
93	NCT02013154	A Study of DKN-01 in Combination With Paclitaxel or Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013154">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013154</a>	Nicht E2
94	NCT03921021	Phase 2 Study of Telomelysin (OBP-301) in Combination With Pembrolizumab in Esophagogastric Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03921021">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03921021</a>	Nicht E2
95	NCT04430738	Tucatinib Plus Trastuzumab and Oxaliplatin-based Chemotherapy or Pembrolizumab-containing Combinations for HER2+ Gastrointestinal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04430738">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04430738</a>	Nicht E2
96	NCT02628067	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628067">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628067</a>	Nicht E6
97	NCT04198766	Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (Hexavalent OX40 Agonist). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198766">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198766</a>	Nicht E2
98	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393248">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393248</a>	Nicht E2
99	NCT02318901	Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318901">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318901</a>	Nicht E2
100	NCT02757391	CD8+ T Cell Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic Gastrointestinal Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757391">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757391</a>	Nicht E2
101	NCT03809624	Study of INBRX-105 in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809624">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809624</a>	Nicht E6
102	NCT05098132	Phase 1a/1b Study of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05098132">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05098132</a>	Nicht E2
103	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: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04060342">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04060342</a>	Nicht E2
104	NCT02830594	Pembrolizumab and Palliative Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Esophagus, Stomach, or Gastroesophageal Junction Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02830594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02830594</a>	Nicht E2

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
105	NCT05268510	Chemotherapy and Pembrolizumab, Followed by Pembrolizumab and Olaparib as Firstline Therapy in Her-2 Negative Gastric/GEJ Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05268510">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05268510</a>	Nicht E6
106	NCT05200559	T-regulatory Cell Depletion With E7777 Combined With Pembrolizumab in Recurrent or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05200559">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05200559</a>	Nicht E6
107	NCT04383938	Phase ½ Study of APR-246 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04383938">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04383938</a>	Nicht E2
108	NCT03589339	NBTXR3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589339">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589339</a>	Nicht E6
109	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346955">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346955</a>	Nicht E2
110	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850</a>	Nicht E2
111	NCT04519151	A Phase II, Open Lable, Single Arm, Trial to Determine Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab for Platinum- Sensitive Recurrent Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04519151">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04519151</a>	Nicht E1
112	NCT04099277	A Study of LY3435151 in Participants With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099277">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099277</a>	Nicht E2
113	NCT04344795	Phase 1a/1b Study of TPST-1495 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04344795">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04344795</a>	Nicht E2
114	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748</a>	Nicht E2
115	NCT05007106	MK-7684A With or Without Other Anticancer Therapies in Participants With Selected Solid Tumors (MK-7684A-005) (KEYVIBE-005). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05007106">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05007106</a>	Nicht E3
116	NCT04244552	A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04244552">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04244552</a>	Nicht E2
117	NCT03871959	Pembrolizumab In Combination With Debio 1143 In Pancreatic and Colorectal Advanced/Metastatic Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871959">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871959</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
118	NCT05215574	Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05215574">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05215574</a>	Nicht E2
119	NCT05311618	Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05311618">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05311618</a>	Nicht E6
120	NCT05093231	Pembrolizumab With Olaparib as Combined Therapy in Metastatic Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05093231">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05093231</a>	Nicht E1
121	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: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03797326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03797326</a>	Nicht E2
122	NCT03621982	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621982">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621982</a>	Nicht E2
123	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914</a>	Nicht E2
124	NCT05070247	A Study of TAK-500 With or Without Pembrolizumab in Adults With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05070247">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05070247</a>	Nicht E2
125	NCT05187338	Triplex Checkpoint Inhibitors Therapy for Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05187338">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05187338</a>	Nicht E2
126	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: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140526">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140526</a>	Nicht E2
127	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329950">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329950</a>	Nicht E2
128	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913337">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913337</a>	Nicht E2
129	NCT02635672	Phase I Dose Escalation Study for VIP152 in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635672">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635672</a>	Nicht E6
130	NCT03043664	Study of Pembrolizumab With Lanreotide Depot for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03043664">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03043664</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
131	NCT04119830	Rintatolimod and Pembrolizumab for the Treatment of Refractory Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04119830">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04119830</a>	Nicht E2
132	NCT03396926	Pembrolizumab, Capecitabine, and Bevacizumab in Treating Patients With Microsatellite Stable Colorectal Cancer That Is Locally Advanced, Metastatic, or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396926">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396926</a>	Nicht E2
133	NCT02359565	Pembrolizumab in Treating Younger Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory High-Grade Gliomas, Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas, Hypermutated Brain Tumors, Ependymoma or Medulloblastoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02359565">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02359565</a>	Nicht E1
134	NCT05207722	CYNK-101 in Combination With Trastuzumab and Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic HER2-Positive Gastric or Gastroesophageal Junction (G/GEJ) Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05207722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05207722</a>	Nicht E2
135	NCT04116320	Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320</a>	Nicht E2
136	NCT04014530	Pembrolizumab With Ataluren in Patients With Metastatic pMMR and dMMR Colorectal Carcinoma or Metastatic dMMR Endometrial Carcinoma: the ATAPEMBRO Study. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04014530">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04014530</a>	Nicht E2
137	NCT03872947	A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872947">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872947</a>	Nicht E2
138	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352</a>	Nicht E2
139	NCT04157985	Evaluation of the Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985</a>	Nicht E2
140	NCT03544723	Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723</a>	Nicht E2
141	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: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460456">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460456</a>	Nicht E2
142	NCT03849469	A Study of XmAb®22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469</a>	Nicht E2

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
143	NCT03861793	A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Subcutaneously-Administered Cytokine ALKS 4230 (Nemvaleukin Alfa) as a Single Agent and in Combination With Anti-PD-1 Antibody (Pembrolizumab) in Subjects With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors (ARTISTRY-2). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861793">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861793</a>	Nicht E2
144	NCT04336098	Study of SRF617 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04336098">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04336098</a>	Nicht E2
145	NCT04485013	TTX-080 HLA-G Antagonist in Subjects With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04485013">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04485013</a>	Nicht E6
146	NCT04631731	Risk Factors of Immune-Checkpoint Inhibitors Mediated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04631731">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04631731</a>	Nicht E6
147	NCT04847466	Immunotherapy Combination: Irradiated PD-L1 CAR-NK Cells Plus Pembrolizumab Plus N-803 for Subjects With Recurrent/Metastatic Gastric or Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04847466">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04847466</a>	Nicht E6
148	NCT05069935	FT538 in Combination With Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069935</a>	Nicht E6
<b>EU-CTR</b>			
149	2015-002024-89	A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002024-89">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002024-89</a>	Nicht E1
150	2020-005114-18	A Phase 2, Multicenter, Multi Arm, Study to Evaluate MK-1308A (Co-formulated quavonlimab (MK-1308)/pembrolizumab) Versus Other Treatments in Participants with Microsatellite Instability-High (MSI- [...]). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005114-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005114-18</a>	Nicht E1
151	2017-004752-34	Study of pembrolizumab combined with ataluren in Patients with metastatic pMMR and dMMR colorectal cancer adenocarcinomas or metastatic dMMR endometrial carcinoma: the ATAPEMBRO study.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004752-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004752-34</a>	Nicht E1
152	2020-005007-40	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Combination With Belzutifan in Multiple Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005007-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005007-40</a>	Nicht E2

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
153	2018-003009-24	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for First-line Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (LEAP- [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003009-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003009-24</a>	Nicht E1
154	2017-000931-15	PERSEUS1: Phase II Trial of the Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab For Patients Suffering from Metastatic Prostate Cancer.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000931-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000931-15</a>	Nicht E1
155	2018-001441-14	PEMBROLIZUMAB IN MMR-PROFICIENT METASTATIC COLORECTAL CANCER PHARMACOLOGICALLY PRIMED TO TRIGGER DYNAMIC HYPERMUTATION STATUS. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001441-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001441-14</a>	Nicht E1
156	2018-000224-34	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000224-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000224-34</a>	Nicht E2
157	2021-002823-40	A Phase I/IIa, Multicenter, Open-Label Study of Nous-209 Genetic Vaccine for the Treatment of Microsatellite Unstable Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002823-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002823-40</a>	Nicht E6
158	2015-000972-88	A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cispla [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000972-88">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000972-88</a>	Nicht E1
159	2016-004408-76	A Phase III, Randomized, Double-blind, Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy (XP or FP) versus Placebo plus Chemotherapy (XP or FP) as Neoadjuvant/Adjuvant Treatment for Subje [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004408-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004408-76</a>	Nicht E2
160	2014-002950-38	A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children with advanced melanoma or a PD-L1 positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002950-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002950-38</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
161	2017-004387-35	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with A [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004387-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004387-35</a>	Nicht E1
162	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: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001009-56">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001009-56</a>	Nicht E2
163	2018-001757-27	A Phase 3, randomized, double-blind clinical study of pembrolizumab (MK-3475) plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment in participants with HER2 negative, previous [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001757-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001757-27</a>	Nicht E2
164	2021-002181-41	A Phase 2 non-randomized, open-label, multi-cohort, multi-center study assessing the clinical benefit of SAR444245 (THOR-707) combined with other anticancer therapies for the treatment of participa [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002181-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002181-41</a>	Nicht E6
165	2015-001852-32	A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic (Stage IV) Mismatched Repair Deficient or Microsatellite I [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001852-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001852-32</a>	Nicht E1
166	2021-000150-26	Phase IIA trial of short-term chemotherapy and pembrolizumab, followed by Pembrolizumab and Olaparib as firstline therapy in Her-2 negative gastric/gastroesophageal-junction (GEJ) Adenocarcinoma – [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000150-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000150-26</a>	Nicht E6
167	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: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003747-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003747-37</a>	Nicht E1
168	2019-004624-38	Phase IIa open-label clinical study of intratumoural administration of BO-112 in combination with pembrolizumab in subjects with liver metastasis from colorectal cancer or gastric/gastro-oesophagea [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004624-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004624-38</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
169	2020-001990-53	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) plus Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy Compared with Standard of Care Therapy as First-line Int [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001990-53">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001990-53</a>	Nicht E1
170	2018-000187-28	Pembrolizumab in Marginal Zone Lymphoma - a multicenter open label single-arm phase II study. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000187-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000187-28</a>	Nicht E1
171	2014-005241-45	A Phase III, Randomized, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma who Progressed after Fi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005241-45">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005241-45</a>	Nicht E1
172	2021-003185-12	A Phase 3 Randomized, Open-label, Active-comparator Controlled Clinical Study of Pembrolizumab versus Platinum Doublet Chemotherapy in Participants With Mismatch Repair Deficient (dMMR) Advanced or [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003185-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003185-12</a>	Nicht E1
173	2019-000949-13	A Phase 2, multicenter open-label, non-randomized study of bavituximab plus pembrolizumab in patients with advanced gastric or gastroesophageal cancer who have progressed on or after at least one p [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000949-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000949-13</a>	Nicht E2
174	2014-003574-16	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil in Subjects with Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcino [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003574-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003574-16</a>	Nicht E6
175	2015-000681-55	A Phase I/II Study to Assess the Safety and Efficacy of MK-3475 in Combination with Trametinib and Dabrafenib in Subjects with Advanced Melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000681-55">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000681-55</a>	Nicht E1
176	2020-003424-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination With Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy for the Treatment of Newly Diagnosed High-Risk Endom [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003424-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003424-17</a>	Nicht E1



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
177	2015-002067-41	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41</a>	Nicht E6
178	2021-001309-60	A Phase 3 study of MK-4280A (coformulated favezelimab [MK-4280] plus pembrolizumab [MK-3475]) Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic PD-L1 positive Colorectal Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001309-60">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001309-60</a>	Nicht E1
179	2021-003715-26	A PHASE 2, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF ENCORA FENIB AND CETUXIMAB PLUS PEMBROLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB ALONE IN PARTICIPANTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED BRAF V600E-MUTANT, MSI-H/DMMR METASTATIC [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003715-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003715-26</a>	Nicht E1
180	2016-003984-20	A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multinational, Multicenter, Parallel-group, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apatinib plus Best Supportive Care [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003984-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003984-20</a>	Nicht E2
181	2019-002006-51	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Participants with Esophageal Carcinoma Receiving Concurrent Definitive Chemoradiotherapy (K [...]). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002006-51">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002006-51</a>	Nicht E1
182	2019-000944-82	A Phase 3 Randomized, Double Blind Study of Pembrolizumab Plus Gemcitabine/Cisplatin versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin as First-Line Therapy in Participants with Advanced and/or Unresectabl [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000944-82">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000944-82</a>	Nicht E2
183	2020-005027-37	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination With Paclitaxel With or Without Bevacizumab for the Treatment of Platinum-resistant Recurrent Ovarian Cancer [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005027-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005027-37</a>	Nicht E1
184	2021-003767-10	Phase II trial of Pembrolizumab and Olaparib in homologous-recombination deficient (HRD) advanced colorectal cancer (CRC).. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003767-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003767-10</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
185	2017-003323-30	Open-label first line, single-arm phase II study of CisGem combined with pembrolizumab in patients with advanced or metastatic biliary tract cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003323-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003323-30</a>	Nicht E1
186	2019-001879-37	A Phase ½, First-in-Human, Open-label, Dose Escalation Study of GB1275 Monotherapy and in Combination with an Anti-PD-1 Antibody in Patients with Specified Advanced Solid Tumors or in Combination [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001879-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001879-37</a>	Nicht E2
187	2019-002013-20	A Phase ½ Study of ALKS 4230 Administered Subcutaneously as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors (ARTISTRY-2). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002013-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002013-20</a>	Nicht E2
188	2020-000172-38	A randomised, multicentre, open label, Phase I/II study to evaluate the safety (Phase I - safety run in), clinical and biological activity (Phase II) of a humanized monoclonal antibody targeting Ne [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000172-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000172-38</a>	Nicht E1
189	2018-000618-39	A Phase 2, Randomized, Open-Label, Multicenter, Three-Arm Trial of Sym004 versus each of its Component Monoclonal Antibodies, Futuximab and Modotuximab, in Patients with Chemotherapy-Refractory Met [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000618-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000618-39</a>	Nicht E1
190	2019-004483-22	A Phase 1b/2 Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of Trastuzumab Deruxtec [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004483-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004483-22</a>	Nicht E2
191	2020-000138-16	A Phase 2b, Open-label, Single-arm, Multi-centre Study Assessing the Efficacy and Safety of Adavosertib as Treatment for Recurrent or Persistent Uterine Serous Carcinoma (ADAGIO). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000138-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000138-16</a>	Nicht E1
192	2017-000958-19	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000958-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000958-19</a>	Nicht E2

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
193	2018-004003-39	A stratified dual-arm open-label two-stage phase 2 trial of trametinib in patients with advanced pretreated BRAFV600 wild-type melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004003-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004003-39</a>	Nicht E1
194	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: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004706-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004706-10</a>	Nicht E2
195	2017-002824-26	Phase II trial of Pembrolizumab in combination with Doxorubicin in Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer (TOPIC). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002824-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002824-26</a>	Nicht E1
196	2020-000540-60	MOUNTAINEER: A Phase 2, Open Label Study of Tucatinib Combined with Trastuzumab in Patients with HER2+ Metastatic Colorectal Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000540-60">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000540-60</a>	Nicht E1
197	2018-000995-14	A Phase 1/2a Study in 3 Parts (Phase 1a and Phase 1b - Dose Escalations and Phase 2a Expansion Cohorts) to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000995-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000995-14</a>	Nicht E1
198	2019-003847-31	A first-in-human, two-part, open-label, clinical study to assess the safety, tolerability and activity of intravenous doses of ICT01 as monotherapy and in combination with an immune checkpoint inhi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003847-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003847-31</a>	Nicht E2
199	2018-001400-11	A Phase ½, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 510 Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mu [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001400-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001400-11</a>	Nicht E2
<b>ICTRP</b>			
200	NCT05215574	Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215574">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215574</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
201	NCT05166577	Nanatinostat Plus Valganciclovir in Patients With Advanced EBV+ Solid Tumors, and in Combination With Pembrolizumab in EBV+ RM-NPC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05166577">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05166577</a>	Nicht E2
202	JPRN-jRCT2051210120	An investigator-initiated phase II trial of IMMune checkpoint inhibitor And niraparib for patients with homologous recombination repair GENE-mutated unresectable/recurrent advanced solid tumor. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210120">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210120</a>	Nicht E6
203	EUCTR2021-002181-41-ES	A Phase 2 non-randomized, open-label, multi-cohort, multi-center study assessing the clinical benefit of SAR444245 (THOR-707) combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with advanced and metastatic gastrointestinal cancer (Pegasus Gastrointestinal 203). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-ES</a>	Nicht E6
204	EUCTR2021-002181-41-IT	A study of SAR444245 combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with gastrointestinal cancer (Master protocol). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-IT</a>	Nicht E6
205	EUCTR2021-002181-41-DE	A study of SAR444245 combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with gastrointestinal cancer (Master protocol). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-DE</a>	Nicht E6
206	NCT05070247	A Study of TAK-500 With or Without Pembrolizumab in Adults With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05070247">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05070247</a>	Nicht E2
207	NCT05041153	Pembrolizumab and Lenvatinib for the Treatment of Advanced, Unresectable, or Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05041153">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05041153</a>	Nicht E6
208	EUCTR2021-000150-26-DE	Short-term chemotherapy plus pembrolizumab, followed by Pembrolizumab and Olaparib for patients with Her-2 negative gastric cancer–POLESTAR –. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000150-26-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000150-26-DE</a>	Nicht E6
209	JPRN-jRCT2031210174	An Open label Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib with Pembrolizumab in the neoadjuvant / adjuvant treatment for Patients with Gastric Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210174">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210174</a>	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
210	EUCTR2020-005007-40-ES	A clinical trial to investigate the safety and efficacy of 3 drug treatments when they are used to treat solid gastric tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005007-40-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005007-40-ES</a>	Nicht E2
211	NCT05035381	PD-1 Inhibitor Combined With Bevacizumab and FOLFIRI Regimen in the Second-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05035381">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05035381</a>	Nicht E1
212	NCT04929392	Chemoradiation and Pembrolizumab Followed by Pembrolizumab and Lenvatinib Before Surgery for the Treatment of Non-metastatic Esophageal or Esophageal/Gastroesophageal Junction Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04929392">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04929392</a>	Nicht E1
213	EUCTR2020-005007-40-NL	A clinical trial to investigate the safety and efficacy of 3 drug treatments when they are used to treat solid gastric tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005007-40-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005007-40-NL</a>	Nicht E2
214	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337</a>	Nicht E2
215	NCT04895722	Evaluation of Co-formulated Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) Versus Other Treatments in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Cancer (CRC) (MK-1308A-008). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04895722">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04895722</a>	Nicht E1
216	NCT04882241	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants With Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-585/KEYNOTE-585)-China Extension. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04882241">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04882241</a>	Nicht E2
217	EUCTR2020-005114-18-PL	Phase 2 Basket study of Pembrolizumab or MK1308A in mCRC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-PL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-PL</a>	Nicht E1
218	NCT04859582	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-859/KEYNOTE-859)-China Extension. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04859582">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04859582</a>	Nicht E2

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
219	NCT04847466	Immunotherapy Combination: Irradiated PD-L1 CAR-NK Cells Plus Pembrolizumab Plus N-803 for Subjects With Recurrent/Metastatic Gastric or Head and Neck Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04847466">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04847466</a>	Nicht E6
220	EUCTR2020-005114-18-DE	Phase 2 Basket study of Pembrolizumab or MK1308A in mCRC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-DE</a>	Nicht E1
221	NCT04795661	Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in Perioperative Setting. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04795661">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04795661</a>	Nicht E1
222	NCT04798781	Safety and Efficacy of Telatinib in Combination With Keytruda in Subjects With Advanced Stomach and Gastroesophageal Junction Cancers or Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04798781">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04798781</a>	Nicht E2
223	NCT04768686	FLX475 Combined With Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04768686">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04768686</a>	Nicht E2
224	NCT04745988	An Open Label Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib With Pembrolizumab in the Neoadjuvant / Adjuvant Treatment for Patients With Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04745988">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04745988</a>	Nicht E1
225	PER-089-20	PEMBROLIZUMAB PLUS LENVATINIB PLUS CHEMOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF ADVANCED/METASTATIC HER2 NEGATIVE GASTRIC/GASTROESOPHAGEAL JUNCTION ADENOCARCINOMA. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-089-20">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-089-20</a>	Nicht E2
226	EUCTR2020-004289-20-DE	A Phase 3 Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Participants with Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004289-20-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004289-20-DE</a>	Nicht E1
227	NCT04691375	A Study of PY314 in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04691375">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04691375</a>	Nicht E2
228	EUCTR2020-001990-53-FR	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) plus Chemotherapy Compared with Standard of Care Therapy as First-line Intervention in Participants with Advanced/Metastatic HER2 Negative Gastric/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (LEAP-015). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001990-53-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001990-53-FR</a>	Nicht E1

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
229	NCT04592211	Pembrolizumab, Olaparib, Recurrent/Advanced Gastric and Gastro-esophageal Junction(GEJ) Cancer With HRR Mutation and MSS. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04592211">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04592211</a>	Nicht E2
230	NCT04632459	Pembrolizumab Plus Ramucirumab in Metastatic Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04632459">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04632459</a>	Nicht E2
231	NCT04522336	Pembrolizumab and Chemoradiotherapy for the Treatment of Unresectable Gastroesophageal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04522336">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04522336</a>	Nicht E6
232	NCT04510285	A Single-Arm Pilot Study of Adjuvant Pembrolizumab Plus Trastuzumab in HER2+ Esophagogastric Tumors With Persistent Circulating Tumor DNA Following Curative Resection. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04510285">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04510285</a>	Nicht E2
233	NCT04508140	Study of BO-112 With Pembrolizumab for Colorectal or Gastric/GEJ Cancer With Liver Metastasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04508140">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04508140</a>	Nicht E2
234	NCT04519151	A Phase II, Open Label, Single Arm, Trial to Determine Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab for Platinum- Sensitive Recurrent Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04519151">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04519151</a>	Nicht E1
235	NCT04430738	Tucatinib Plus Trastuzumab and Oxaliplatin-based Chemotherapy or Pembrolizumab-containing Combinations for HER2+ Gastrointestinal Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04430738">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04430738</a>	Nicht E2
236	NCT04383938	Phase ½ Study of APR-246 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04383938">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04383938</a>	Nicht E2
237	NCT04379596	Ph1b/2 Study of the Safety and Efficacy of T-DXd Combinations in Advanced HER2+ Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04379596">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04379596</a>	Nicht E2
238	NCT04344795	Phase 1a/1b Study of TPST-1495 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04344795">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04344795</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
239	EUCTR2019-004624-38-ES	Study of BO-112 with pembrolizumab for colorectal or gastric /gastro-oesophageal junction cancer with liver metastasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004624-38-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004624-38-ES</a>	Nicht E2
240	NCT04244552	A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244552">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244552</a>	Nicht E2
241	NCT04249739	Pembrolizumab + Capecitabine/Oxaliplatin (CapeOx) -HER2 Negative and Pembrolizumab + Trastuzumab + Cisplatin/Capecitabine HER2 Positive. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04249739">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04249739</a>	Nicht E2
242	NCT04209686	Paclitaxel, Pembrolizumab and Olaparib in Previously Treated Advanced Gastric Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04209686">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04209686</a>	Nicht E2
243	NCT04210115	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Participants With Esophageal Carcinoma Who Are Receiving Chemotherapy and Radiation Therapy (MK-3475-975/KEYNOTE-975). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04210115">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04210115</a>	Nicht E1
244	NCT04198766	Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (Hexavalent OX40 Agonist). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198766">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198766</a>	Nicht E2
245	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187872">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187872</a>	Nicht E2
246	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113</a>	Nicht E2
247	NCT04164979	Ph II Study of Cabozantinib With Pembrolizumab in Metastatic Gastric and Gastroesophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04164979">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04164979</a>	Nicht E2
248	EUCTR2019-002013-20-GB	A Phase ½ Study of ALKS 4230 Administered Subcutaneously as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors (ARTISTRY-2). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002013-20-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002013-20-GB</a>	Nicht E2



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
249	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: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526</a>	Nicht E2
250	NCT04119830	Rintatolimod and Pembrolizumab for the Treatment of Refractory Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04119830">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04119830</a>	Nicht E2
251	NCT04114136	Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04114136">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04114136</a>	Nicht E3
252	NCT04099277	A Study of LY3435151 in Participants With Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099277">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099277</a>	Nicht E2
253	NCT04099641	An Open Label Study of Bavituximab and Pembrolizumab in Advanced Gastric and GEJ Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099641">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099641</a>	Nicht E2
254	NCT04082572	Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Mismatch Repair Deficient Locally Advanced Solid Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04082572">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04082572</a>	Nicht E1
255	NCT04069273	Novel SEQUENCED Immunotherapy With Anti-angiogenesis and Chemotherapy in Advanced gastroesophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04069273">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04069273</a>	Nicht E2
256	NCT04089904	Phase II Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab for Patients With Early Stage Gastroesophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04089904">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04089904</a>	Nicht E1
257	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: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04060342">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04060342</a>	Nicht E2
258	NCT04007744	Sonidegib and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04007744">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04007744</a>	Nicht E2
259	NCT03997448	Abemaciclib and Pembrolizumab in Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-GI18-149. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03997448">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03997448</a>	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
260	NCT03872947	A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872947">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872947</a>	Nicht E2
261	NCT03849469	A Study of XmAb@22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469</a>	Nicht E2
262	EUCTR2017-004752-34-NL	Combining Ataluren with immunotherapy for the treatment of colorectal and endometrial cancer: the ATAPEMBRO study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004752-34-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004752-34-NL</a>	Nicht E1
263	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110</a>	Nicht E2
264	NCT03809624	Study of INBRX-105 in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809624">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809624</a>	Nicht E6
265	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: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03797326">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03797326</a>	Nicht E2
266	EUCTR2018-003747-37-DE	Pembrolizumab plus lenvatinib as second-line plus intervention for select solid tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-DE</a>	Nicht E6
267	EUCTR2018-003747-37-FR	Pembrolizumab plus lenvatinib as second-line plus intervention for select solid tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-FR</a>	Nicht E2
268	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850</a>	Nicht E2
269	NCT03735290	A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of IL1xadencel Administered Into Tumors in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Patients With ADvanced Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735290">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735290</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
270	NCT03675737	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-859/KEYNOTE-859). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03675737">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03675737</a>	Nicht E2
271	NCT03918499	IRX-2, Cyclophosphamide, and Pembrolizumab in Treating Participants With Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03918499">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03918499</a>	Nicht E2
272	EUCTR2018-001757-27-GB	Pembrolizumab/placebo plus chemotherapy as first-line therapy in participants with HER2 negative advanced gastric or GEJ adenocarcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001757-27-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001757-27-GB</a>	Nicht E2
273	NCT03609359	Lenvatinib and Pembrolizumab Simultaneous Combination Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03609359">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03609359</a>	Nicht E2
274	NCT03621982	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982</a>	Nicht E2
275	EUCTR2018-000224-34-ES	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE 811). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000224-34-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000224-34-ES</a>	Nicht E2
276	EUCTR2018-000224-34-DE	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE 811). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000224-34-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000224-34-DE</a>	Nicht E2
277	NCT03592407	Epacadostat and Pembrolizumab Before Surgery in Treating Participants With Stage II-III Esophageal or Gastroesophageal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03592407">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03592407</a>	Nicht E2
278	NCT03519997	A Study of Pembrolizumab and Baviximab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03519997">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03519997</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
279	NCT03511222	Vorolanib (X-82) Combined With Checkpoint Inhibitors in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511222">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511222</a>	Nicht E2
280	NCT03505320	A Study to Assess the Antitumor Activity, Safety, Pharmacokinetics and Biomarkers of Zolbetuximab (IMAB362) in Participants With Claudin (CLDN) 18.2 Positive, Metastatic or Advanced Unresectable Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03505320">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03505320</a>	Nicht E2
281	NCT03488667	Perioperative mFOLFOX Plus Pembrolizumab in Gastroesophageal Junction (GEJ) and Stomach Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03488667">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03488667</a>	Nicht E2
282	NCT03412877	Administration of Autologous T-Cells Genetically Engineered to Express T-Cell Receptors Reactive Against Neoantigens in People With Metastatic Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03412877">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03412877</a>	Nicht E2
283	NCT03413397	Lenvatinib Mesylate and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Recurrent Gastric or Gastroesophageal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03413397">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03413397</a>	Nicht E2
284	NCT03407976	Apatinib With Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407976">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407976</a>	Nicht E2
285	JPRN-JapicCTI-183829	Phase IIb study of Pembrolizumab in combination with TS-1+Cisplatin or TS-1+Oxaliplatin in GC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183829">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183829</a>	Nicht E2
286	NCT03396926	Pembrolizumab, Capecitabine, and Bevacizumab in Treating Patients With Microsatellite Stable Colorectal Cancer That Is Locally Advanced, Metastatic, or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396926">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396926</a>	Nicht E2
287	NCT03382600	Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With TS-1+Cisplatin or TS-1+Oxaliplatin as First Line Chemotherapy in Gastric Cancer (MK-3475-659/KEYNOTE-659). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03382600">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03382600</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
288	NCT03395847	Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Gastroesophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03395847">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03395847</a>	Nicht E6
289	NCT03342937	KeyLargo: Pembrolizumab + Oxaliplatin + Capecitabine in Gastric Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03342937">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03342937</a>	Nicht E2
290	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950</a>	Nicht E2
291	NCT03321630	A Phase II Study of Lenvatinib, a Multi-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, Combined With Pembrolizumab (PD-1 Inhibitor) for the Treatment of Metastatic Gastroesophageal Cancer Patients Who Have Progressed on First or Subsequent Line Therapies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03321630">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03321630</a>	Nicht E2
292	NCT03291054	Epacadostat and Pembrolizumab in Patients With GIST. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03291054">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03291054</a>	Nicht E1
293	NCT03257163	Pembrolizumab, Capecitabine, and Radiation Therapy in Treating Patients With Mismatch-Repair Deficient and Epstein-Barr Virus Positive Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257163">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257163</a>	Nicht E1
294	NCT03259867	Combination of TATE and PD-1 Inhibitor in Liver Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03259867">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03259867</a>	Nicht E6
295	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667</a>	Nicht E2
296	NCT03196232	Epacadostat and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Gastroesophageal Junction or Gastric Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196232">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196232</a>	Nicht E2
297	EUCTR2016-004408-76-DE	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) (SCH-900475) plus Chemotherapy (XP or FP) versus Placebo plus Chemotherapy (XP or FP) as Neoadjuvant/Adjuvant Treatment for Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE-585). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004408-76-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004408-76-DE</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
298	NCT03122548	Safety and Efficacy of CRS-207 With Pembrolizumab in Gastric, Gastroesophageal Junction or Esophageal Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122548">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122548</a>	Nicht E2
299	NCT03064490	Pembrolizumab, Radiotherapy, and Chemotherapy in Neoadjuvant Treatment of Malignant Esophago-gastric Diseases (PROCEED). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03064490">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03064490</a>	Nicht E1
300	NCT03043664	Study of Pembrolizumab With Lanreotide Depot for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03043664">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03043664</a>	Nicht E2
301	NCT03019588	Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel in Asian Participants With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine (MK-3475-063/KEYNOTE-063). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03019588">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03019588</a>	Nicht E1
302	NCT02954536	Phase II Trial of Pembrolizumab With Trastuzumab and Chemotherapy in Advanced HER2 Positive Esophagogastric (EG) Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02954536">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02954536</a>	Nicht E2
303	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989</a>	Nicht E2
304	NCT02943603	A Study of Perioperative mFOLFOX6 Plus Pembrolizumab in Patients With Potentially Resectable Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction (GEJ) and Stomach. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02943603">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02943603</a>	Nicht E2
305	NCT02918162	Perioperative Chemo and Pembrolizumab in Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02918162">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02918162</a>	Nicht E1
306	NCT02901301	Pembrolizumab, Trastuzumab, HER2 Positive Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02901301">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02901301</a>	Nicht E2
307	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903914">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903914</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
308	NCT02830594	Pembrolizumab and Palliative Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Esophagus, Stomach, or Gastroesophageal Junction Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02830594">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02830594</a>	Nicht E2
309	NCT02757391	CD8+ T Cell Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic Gastrointestinal Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02757391">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02757391</a>	Nicht E2
310	NCT02730546	Pembrolizumab, Combination Chemotherapy, and Radiation Therapy Before Surgery in Treating Adult Patients With Locally Advanced Gastroesophageal Junction or Gastric Cardia Cancer That Can Be Removed by Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02730546">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02730546</a>	Nicht E1
311	NCT02689284	Combination Margetuximab and Pembrolizumab for Advanced, Metastatic HER2(+) Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689284">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689284</a>	Nicht E2
312	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748</a>	Nicht E2
313	EUCTR2015-002024-89-FI	Pembrolizumab vs Chemotherapy in Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Stage IV Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002024-89-FI">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002024-89-FI</a>	Nicht E1
314	NCT02599324	A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599324">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599324</a>	Nicht E2
315	EUCTR2015-002067-41-DE	PhII Trial of Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002067-41-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002067-41-DE</a>	Nicht E6
316	NCT02589496	Study of Pembrolizumab in Subjects With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine: Integration of Molecular Subtypes Through Integrative Genomic Analysis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02589496">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02589496</a>	Nicht E6
317	NCT02563002	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563002">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563002</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
318	NCT02563548	A Study of PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase (PEGPH20) With Pembrolizumab in Participants With Selected Hyaluronan High Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563548">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563548</a>	Nicht E2
319	NCT02494583	Study of Pembrolizumab (MK-3475) as First-Line Monotherapy and Combination Therapy for Treatment of Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (MK-3475-062/KEYNOTE-062). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02494583">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02494583</a>	Nicht E1
320	PER-017-15	A PHASE II CLINICAL TRIAL OF PEMBROLIZUMAB AS MONOTHERAPY AND IN COMBINATION WITH CISPLATIN+5-FLUOROURACIL IN SUBJECTS WITH RECURRENT OR METASTATIC GASTRIC OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION ADENOCARCINOMA (KEYNOTE-059). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-017-15">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-017-15</a>	Nicht E6
321	EUCTR2015-000972-88-LV	Ph III Trial of Pembrolizumab (MK-3475), pembrolizumab+FP/XP vs. Placebo+FP/XP in Biomarker Select, Advanced Gastric or GEJ Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000972-88-LV">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000972-88-LV</a>	Nicht E1
322	EUCTR2015-000972-88-LT	A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cisplatin+5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma - Pembrolizumab+FP/XP vs. Placebo+FP/XP in Biomarker Select, Advanced Gastric or GEJ Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000972-88-LT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000972-88-LT</a>	Nicht E1
323	NCT02452424	A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452424">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452424</a>	Nicht E2
324	NCT02443324	A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443324">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443324</a>	Nicht E2
325	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437136">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437136</a>	Nicht E1



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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
326	EUCTR2014-005241-45-FI	A Phase III Study of Pembrolizumab in Subjects with Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005241-45-FI">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005241-45-FI</a>	Nicht E1
327	NCT02359565	Pembrolizumab in Treating Younger Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory High-Grade Gliomas, Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas, Hypermutated Brain Tumors, Ependymoma or Medulloblastoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02359565">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02359565</a>	Nicht E1
328	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393248">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393248</a>	Nicht E2
329	NCT02335411	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (MK-3475-059/KEYNOTE-059). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02335411">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02335411</a>	Nicht E6
330	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955</a>	Nicht E2
331	NCT02318901	Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Advanced Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318901">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318901</a>	Nicht E2
332	EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA	A Phase I/II trial of MK-3475 (pembrolizumab) in children's solid tumors and lymphoma. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA</a>	Nicht E1
333	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722</a>	Nicht E2
334	NCT02013154	A Study of DKN-01 in Combination With Paclitaxel or Pembrolizumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02013154">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02013154</a>	Nicht E2
335	NCT01876511	Study of MK-3475 in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohorts A, B and C). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: ]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01876511">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01876511</a>	Nicht E6

**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*****Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für weitere Untersuchungen – Teilpopulation C2***

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
1	NCT01876511	Study of MK-3475 in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohorts A, B and C). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01876511">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01876511</a>	Nicht E1
2	NCT02013154	A Study of DKN-01 in Combination With Paclitaxel or Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013154">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013154</a>	Nicht E2
3	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: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722</a>	Nicht E2
4	NCT02318901	Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318901">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318901</a>	Nicht E2
5	NCT02332668	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332668">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332668</a>	Nicht E1
6	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346955">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346955</a>	Nicht E2
7	NCT02359565	Pembrolizumab in Treating Younger Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory High-Grade Gliomas, Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas, Hypermutated Brain Tumors, Ependymoma or Medulloblastoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02359565">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02359565</a>	Nicht E1
8	NCT02370498	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel for Participants With Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma That Progressed After Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine (MK-3475-061/KEYNOTE-061). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370498">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370498</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
9	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393248">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393248</a>	Nicht E2
10	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437136">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437136</a>	Nicht E1
11	NCT02443324	A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443324">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443324</a>	Nicht E2
12	NCT02460198	Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Participants With Previously-Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (MK-3475-164/KEYNOTE-164). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460198">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460198</a>	Nicht E1
13	NCT02494583	Study of Pembrolizumab (MK-3475) as First-Line Monotherapy and Combination Therapy for Treatment of Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (MK-3475-062/KEYNOTE-062). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494583">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494583</a>	Nicht E1
14	NCT02563002	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563002">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563002</a>	Nicht E1
15	NCT02563548	A Study of PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase (PEGPH20) With Pembrolizumab in Participants With Selected Hyaluronan High Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563548">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563548</a>	Nicht E2
16	NCT02589496	Study of Pembrolizumab in Subjects With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine: Integration of Molecular Subtypes Through Integrative Genomic Analysis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589496">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589496</a>	Nicht E7
17	NCT02599324	A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599324">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599324</a>	Nicht E2
18	NCT02635672	Phase I Dose Escalation Study for VIP152 in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635672">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635672</a>	Nicht E2
19	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748</a>	Nicht E2

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
20	NCT02689284	Combination Margetuximab and Pembrolizumab for Advanced, Metastatic HER2(+) Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689284">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689284</a>	Nicht E2
21	NCT02730546	Pembrolizumab, Combination Chemotherapy, and Radiation Therapy Before Surgery in Treating Adult Patients With Locally Advanced Gastroesophageal Junction or Gastric Cardia Cancer That Can Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730546">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730546</a>	Nicht E1
22	NCT02757391	CD8+ T Cell Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic Gastrointestinal Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757391">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757391</a>	Nicht E2
23	NCT02830594	Pembrolizumab and Palliative Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Esophagus, Stomach, or Gastroesophageal Junction Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02830594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02830594</a>	Nicht E2
24	NCT02834052	Pembrolizumab + Poly-ICLC in MRP Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834052">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834052</a>	Nicht E2
25	NCT02901301	Pembrolizumab, Trastuzumab, HER2 Positive Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02901301">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02901301</a>	Nicht E2
26	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914</a>	Nicht E2
27	NCT02918162	Perioperative Chemo and Pembrolizumab in Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02918162">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02918162</a>	Nicht E1
28	NCT02943603	A Study of Perioperative mFOLFOX6 Plus Pembrolizumab in Patients With Potentially Resectable Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction (GEJ) and Stomach. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02943603">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02943603</a>	Nicht E2
29	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989</a>	Nicht E2
30	NCT02954536	Phase II Trial of Pembrolizumab With Trastuzumab and Chemotherapy in Advanced HER2 Positive Esophagogastric (EG) Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954536">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954536</a>	Nicht E2
31	NCT02981524	Study of GVAX (With CY) and Pembrolizumab in MMR-p Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981524">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981524</a>	Nicht E1

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
32	NCT03019588	Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel in Asian Participants With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine (MK-3475-063/KEYNOTE-063). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019588">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019588</a>	Nicht E1
33	NCT03043664	Study of Pembrolizumab With Lanreotide Depot for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03043664">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03043664</a>	Nicht E2
34	NCT03064490	Pembrolizumab, Radiotherapy, and Chemotherapy in Neoadjuvant Treatment of Malignant Esophago-gastric Diseases (PROCEED). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03064490">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03064490</a>	Nicht E1
35	NCT03122548	Safety and Efficacy of CRS-207 With Pembrolizumab in Gastric, Gastroesophageal Junction or Esophageal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122548">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122548</a>	Nicht E2
36	NCT03196232	Epacadostat and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Gastroesophageal Junction or Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196232">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196232</a>	Nicht E2
37	NCT03221426	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants With Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-585/KEYNOTE-585). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03221426">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03221426</a>	Nicht E1
38	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667</a>	Nicht E2
39	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935</a>	Nicht E2
40	NCT03257163	Pembrolizumab, Capecitabine, and Radiation Therapy in Treating Patients With Mismatch-Repair Deficient and Epstein-Barr Virus Positive Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257163">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257163</a>	Nicht E1
41	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352</a>	Nicht E2
42	NCT03321630	A Phase II a Study of Lenvatinib, a Multi-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, Combined With Pembrolizumab (PD-1 Inhibitor) for the Treatment of Metastatic Gastroesophageal Cancer Patients Who Have Progressed on First or Subsequent Line Therapies. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321630">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321630</a>	Nicht E2

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
43	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329950">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329950</a>	Nicht E2
44	NCT03342937	KeyLargo: Pembrolizumab + Oxaliplatin + Capecitabine in Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342937">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342937</a>	Nicht E2
45	NCT03382600	Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With TS-1+Cisplatin or TS-1+Oxaliplatin as First Line Chemotherapy in Gastric Cancer (MK-3475-659/KEYNOTE-659). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03382600">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03382600</a>	Nicht E2
46	NCT03395847	Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395847">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395847</a>	Nicht E1
47	NCT03396926	Pembrolizumab, Capecitabine, and Bevacizumab in Treating Patients With Microsatellite Stable Colorectal Cancer That Is Locally Advanced, Metastatic, or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396926">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396926</a>	Nicht E2
48	NCT03407976	Apatinib With Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407976">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407976</a>	Nicht E2
49	NCT03488667	Perioperative mFOLFOX Plus Pembrolizumab in Gastroesophageal Junction (GEJ) and Stomach Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03488667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03488667</a>	Nicht E2
50	NCT03505320	A Study to Assess the Antitumor Activity, Safety, Pharmacokinetics and Biomarkers of Zolbetuximab (IMAB362) in Participants With Claudin (CLDN) 18.2 Positive, Metastatic or Advanced Unresectable Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03505320">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03505320</a>	Nicht E2
51	NCT03511222	Vorolanib (X-82) Combined With Checkpoint Inhibitors in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511222">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511222</a>	Nicht E2
52	NCT03519412	Pembrolizumab in MMR-Proficient Metastatic Colorectal Cancer Pharmacologically Primed to Trigger Hypermutation Status. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03519412">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03519412</a>	Nicht E1
53	NCT03544723	Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723</a>	Nicht E2

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
54	NCT03589339	NBTXR3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589339">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589339</a>	injection of NBTXR3 activated by radiotherapy in combination with anti-PD-1 therapy
55	NCT03609359	Lenvatinib and Pembrolizumab Simultaneous Combination Study. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609359">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609359</a>	Nicht E2
56	NCT03615326	Pembrolizumab/Placebo Plus Trastuzumab Plus Chemotherapy in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive (HER2+) Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-811/KEYNOTE-811). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03615326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03615326</a>	Nicht E2
57	NCT03621982	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621982">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621982</a>	Nicht E2
58	NCT03638297	PD-1 Antibody Combined With COX Inhibitor in MSI-H/dMMR or High TMB Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638297">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638297</a>	Nicht E1
59	NCT03675737	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-859/KEYNOTE-859). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03675737">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03675737</a>	Nicht E2
60	NCT03724851	Vactosertib in Combination With Pembrolizumab in Metastatic Colorectal or Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724851">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724851</a>	Nicht E2
61	NCT03735290	A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of ILIxadencel Administered Into Tumors in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Patients With ADvanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03735290">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03735290</a>	Nicht E1
62	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850</a>	Nicht E2
63	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: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03797326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03797326</a>	Nicht E2
64	NCT03809624	Study of INBRX-105 in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809624">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809624</a>	Nicht E2
65	NCT03832569	Study of Pembrolizumab Following Surgery in Patients With Microsatellite Instability High (MSI-H) Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832569">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832569</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
66	NCT03836352	Study of an Immunotherapeutic, DPX-Survivac, in Combination With Low Dose Cyclophosphamide & Pembrolizumab, in Subjects With Selected Advanced & Recurrent Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836352</a>	Nicht E2
67	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110</a>	Nicht E2
68	NCT03849469	A Study of XmAb@22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469</a>	Nicht E2
69	NCT03861793	A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Subcutaneously-Administered Cytokine ALKS 4230 (Nemvaleukin Alfa) as a Single Agent and in Combination With Anti-PD-1 Antibody (Pembrolizumab) in Subjects With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors (ARTISTRY-2). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861793">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861793</a>	Nicht E2
70	NCT03871959	Pembrolizumab In Combination With Debio 1143 In Pancreatic and Colorectal Advanced/Metastatic Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871959">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871959</a>	Nicht E2
71	NCT03872947	A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872947">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872947</a>	Nicht E2
72	NCT03918499	IRX-2, Cyclophosphamide, and Pembrolizumab in Treating Participants With Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03918499">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03918499</a>	Nicht E2
73	NCT03921021	Phase 2 Study of Telomelysin (OBP-301) in Combination With Pembrolizumab in Esophagogastric Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03921021">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03921021</a>	Nicht E2
74	NCT04001101	Anti-PD-1 +/- RT for MSI-H Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04001101">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04001101</a>	Nicht E7
75	NCT04007744	Sonidegib and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007744">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007744</a>	Nicht E2
76	NCT04014530	Pembrolizumab With Ataluren in Patients With Metastatic pMMR and dMMR Colorectal Carcinoma or Metastatic dMMR Endometrial Carcinoma: the ATAPEMBRO Study. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04014530">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04014530</a>	Nicht E2
77	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: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04060342">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04060342</a>	Nicht E2



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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
78	NCT04069273	Novel SEQUenced Immunotherapy With Anti-angiogenesis and Chemotherapy in Advanced gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04069273">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04069273</a>	Nicht E2
79	NCT04082572	Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Mismatch Repair Deficient Locally Advanced Solid Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082572">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082572</a>	Nicht E1
80	NCT04089904	Phase II Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab for Patients With Early Stage Gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04089904">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04089904</a>	Nicht E1
81	NCT04098068	Study of MK-3475 (an Antibody That Blocks Negative Signals to T Cells) in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohort D). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04098068">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04098068</a>	Nicht E1
82	NCT04099277	A Study of LY3435151 in Participants With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099277">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099277</a>	Nicht E2
83	NCT04099641	An Open Label Study of Bavituximab and Pembrolizumab in Advanced Gastric and GEJ Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099641">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099641</a>	Nicht E2
84	NCT04104893	A Study of CHECKpoint Inhibitors in Men With pROgressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Characterized by a Mismatch Repair Deficiency or Biallelic CDK12 Inactivation. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04104893">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04104893</a>	Nicht E1
85	NCT04114136	Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136</a>	Nicht E7
86	NCT04116320	Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320</a>	Nicht E2
87	NCT04119830	Rintatolimod and Pembrolizumab for the Treatment of Refractory Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04119830">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04119830</a>	Nicht E2
88	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: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140526">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140526</a>	Nicht E2
89	NCT04150640	Oxaliplatin and Liposomal Irinotecan (Plus Trastuzumab for HER2-positive Disease) in Advanced Esophageal and Gastric Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150640</a>	Nicht E2
90	NCT04157985	Evaluation of the Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985</a>	Nicht E2

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
91	NCT04164979	Ph II Study of Cabozantinib With Pembrolizumab in Metastatic Gastric and Gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04164979">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04164979</a>	Nicht E2
92	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872</a>	Nicht E2
93	NCT04197219	Pembrolizumab With Axitinib in Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04197219">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04197219</a>	Nicht E1
94	NCT04198766	Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (Hexavalent OX40 Agonist). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198766">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198766</a>	Nicht E2
95	NCT04209686	Paclitaxel, Pembrolizumab and Olaparib in Previously Treated Advanced Gastric Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04209686">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04209686</a>	Nicht E2
96	NCT04214067	Testing the Addition of the Immunotherapy Drug, Pembrolizumab, to the Usual Radiation Treatment for Newly Diagnosed Early Stage High Intermediate Risk Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04214067">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04214067</a>	Nicht E1
97	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113</a>	Nicht E2
98	NCT04244552	A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04244552">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04244552</a>	Nicht E2
99	NCT04249739	Pembrolizumab + Capecitabine/Oxaliplatin (CapeOx) -HER2 Negative and Pembrolizumab + Trastuzumab + Cisplatin/Capecitabine HER2 Positive. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249739">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249739</a>	Nicht E2
100	NCT04336098	Study of SRF617 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04336098">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04336098</a>	Nicht E2
101	NCT04344795	Phase 1a/1b Study of TPST-1495 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04344795">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04344795</a>	Nicht E2
102	NCT04379596	Ph1b/2 Study of the Safety and Efficacy of T-DXd Combinations in Advanced HER2+ Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04379596">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04379596</a>	Nicht E1
103	NCT04383938	Phase 1/2 Study of APR-246 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04383938">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04383938</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
104	NCT04430738	Tucatinib Plus Trastuzumab and Oxaliplatin-based Chemotherapy or Pembrolizumab-containing Combinations for HER2+ Gastrointestinal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04430738">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04430738</a>	Nicht E1
105	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: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460456">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460456</a>	Nicht E2
106	NCT04485013	TTX-080 HLA-G Antagonist in Subjects With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04485013">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04485013</a>	Nicht E2
107	NCT04508140	Study of BO-112 With Pembrolizumab for Colorectal or Gastric/GEJ Cancer With Liver Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04508140">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04508140</a>	Nicht E2
108	NCT04510285	A Single-Arm Pilot Study of Adjuvant Pembrolizumab Plus Trastuzumab in HER2+ Esophagogastric Tumors With Persistent Circulating Tumor DNA Following Curative Resection. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04510285">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04510285</a>	Nicht E2
109	NCT04519151	A Phase II, Open Label, Single Arm, Trial to Determine Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab for Platinum- Sensitive Recurrent Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04519151">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04519151</a>	Nicht E1
110	NCT04592211	Pembrolizumab, Olaparib, Recurrent/Advanced Gastric and Gastro-esophageal Junction(GEJ) Cancer With HRR Mutation and MSS. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04592211">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04592211</a>	Nicht E2
111	NCT04631731	Risk Factors of Immune-Checkpoint Inhibitors Mediated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04631731">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04631731</a>	Nicht E6
112	NCT04632459	Pembrolizumab Plus Ramucirumab in Metastatic Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04632459">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04632459</a>	Nicht E2
113	NCT04745988	An Open Label Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib With Pembrolizumab in the Neoadjuvant / Adjuvant Treatment for Patients With Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04745988">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04745988</a>	Nicht E1
114	NCT04768686	FLX475 Combined With Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04768686">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04768686</a>	Nicht E2
115	NCT04795661	Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in Perioperative Setting.. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04795661">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04795661</a>	Nicht E1
116	NCT04798781	Safety and Efficacy of Telatinib in Combination With Keytruda in Subjects With Advanced Stomach and Gastroesophageal Junction Cancers or Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04798781">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04798781</a>	Nicht E2

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
117	NCT04800627	Pevedistat and Pembrolizumab for the Treatment of dMMR/MSI-H Metastatic or Locally Advanced Unresectable Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04800627">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04800627</a>	Nicht E2
118	NCT04847466	Immunotherapy Combination: Irradiated PD-L1 CAR-NK Cells Plus Pembrolizumab Plus N-803 for Subjects With Recurrent/Metastatic Gastric or Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04847466">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04847466</a>	Nicht E2
119	NCT04859582	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-859/KEYNOTE-859)-China Extension. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04859582">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04859582</a>	Nicht E2
120	NCT04882241	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants With Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-585/KEYNOTE-585)-China Extension. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04882241">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04882241</a>	Nicht E2
121	NCT04895722	Evaluation of Co-formulated Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) Versus Other Treatments in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Cancer (CRC) (MK-1308A-008). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895722</a>	Nicht E1
122	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913337">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913337</a>	Nicht E2
123	NCT04997837	Study of Adjuvant Chemotherapy With or Without PD-1 Inhibitors and Chemoradiotherapy in Resected pN3 Gastric (G) or GEJ Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04997837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04997837</a>	Nicht E1
124	NCT05007106	MK-7684A With or Without Other Anticancer Therapies in Participants With Selected Solid Tumors (MK-7684A-005) (KEYVIBE-005). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05007106">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05007106</a>	Nicht E2
125	NCT05035381	PD-1 Inhibitor Combined With Bevacizumab and FOLFIRI Regimen in the Second-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05035381">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05035381</a>	Nicht E1
126	NCT05041153	Pembrolizumab and Lenvatinib for the Treatment of Advanced, Unresectable, or Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05041153">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05041153</a>	Nicht E2
127	NCT05069935	FT538 in Combination With Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069935</a>	Nicht E2

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
128	NCT05070247	A Study of TAK-500 With or Without Pembrolizumab in Adults With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05070247">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05070247</a>	Nicht E2
129	NCT05093231	Pembrolizumab With Olaparib as Combined Therapy in Metastatic Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05093231">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05093231</a>	Nicht E1
130	NCT05098132	Phase 1a/1b Study of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05098132">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05098132</a>	Nicht E2
131	NCT05104567	A Study of SAR444245 Combined With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Participants With Gastrointestinal Cancer (Master Protocol). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05104567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05104567</a>	Nicht E2
132	NCT05166577	Nanatinostat Plus Valganciclovir in Patients With Advanced EBV+ Solid Tumors, and in Combination With Pembrolizumab in EBV+ RM-NPC. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05166577">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05166577</a>	Nicht E1
133	NCT05173987	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Mismatch Repair Deficient (dMMR) Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (MK-3475-C93/KEYNOTE-C93/GOG-3064/ENGOT-en15). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05173987">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05173987</a>	Nicht E1
134	NCT05187182	CA-4948 in Combination With FOLFOX/PD-1 Inhibitor +/- Trastuzumab for Untreated Unresectable Gastric and Esophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05187182">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05187182</a>	Nicht E2
135	NCT05187338	Triplex Checkpoint Inhibitors Therapy for Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05187338">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05187338</a>	Nicht E2
136	NCT05197322	NEOadjuvant Pembrolizumab In Stratified Medicine - ColoRectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05197322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05197322</a>	Nicht E1
137	NCT05200559	T-regulatory Cell Depletion With E7777 Combined With Pembrolizumab in Recurrent or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05200559">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05200559</a>	Nicht E2
138	NCT05207722	CYNK-101 in Combination With Trastuzumab and Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic HER2-Positive Gastric or Gastroesophageal Junction (G/GEJ) Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05207722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05207722</a>	Nicht E2
139	NCT05215574	Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05215574">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05215574</a>	Nicht E2

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
140	NCT05217446	A Study of Encorafenib Plus Cetuximab Taken Together With Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Alone in People With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05217446">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05217446</a>	Nicht E1
141	NCT05239741	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Chinese Participants With Stage IV Colorectal Cancer (MK-3475-C66). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05239741">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05239741</a>	Nicht E1
142	NCT05263492	Study of Lenvatinib w/ Pembro in Black Participants w/Mismatch Repair-Prof Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05263492">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05263492</a>	Nicht E1
143	NCT05268510	Chemotherapy and Pembrolizumab, Followed by Pembrolizumab and Olaparib as Firstline Therapy in Her-2 Negative Gastric/GEJ Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05268510">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05268510</a>	Nicht E2
144	NCT05269381	Personalized Neoantigen Peptide-Based Vaccine in Combination With Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors, The PNeoVCA Study. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05269381">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05269381</a>	Nicht E2
145	NCT05311176	A Study of IMU-131 (HER-Vaxx) in Combination With Chemotherapy or Pembrolizumab in Patients With Metastatic HER2/Neu Over-Expressing Gastric Cancer (nextHERIZON). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05311176">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05311176</a>	Nicht E2
146	NCT05311618	Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05311618">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05311618</a>	Nicht E2
<b>EU-CTR</b>			
147	2014-002950-38	A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children with advanced melanoma or a PD-L1 positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002950-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002950-38</a>	Nicht E1
148	2014-005241-45	A Phase III, Randomized, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma who Progressed after Fi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005241-45">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005241-45</a>	Nicht E1
149	2015-000681-55	A Phase I/II Study to Assess the Safety and Efficacy of MK-3475 in Combination with Trametinib and Dabrafenib in Subjects with Advanced Melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000681-55">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000681-55</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
150	2015-000972-88	A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cispla [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000972-88">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000972-88</a>	Nicht E1
151	2015-001852-32	A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic (Stage IV) Mismatched Repair Deficient or Microsatellite I [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001852-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001852-32</a>	Nicht E1
152	2015-002024-89	A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002024-89">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002024-89</a>	Nicht E1
153	2016-003984-20	A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multinational, Multicenter, Parallel-group, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apatinib plus Best Supportive Care [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003984-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003984-20</a>	Nicht E2
154	2016-004408-76	A Phase III, Randomized, Double-blind, Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy (XP or FP) versus Placebo plus Chemotherapy (XP or FP) as Neoadjuvant/Adjuvant Treatment for Subje [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004408-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004408-76</a>	Nicht E2
155	2017-000931-15	PERSEUS1: Phase II Trial of the Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab For Patients Suffering from Metastatic Prostate Cancer.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000931-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000931-15</a>	Nicht E1
156	2017-000958-19	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000958-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000958-19</a>	Nicht E2
157	2017-002824-26	Phase II trial of Pembrolizumab in combination with Doxorubicin in Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer (TOPIC). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002824-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002824-26</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
158	2017-003323-30	Open-label first line, single-arm phase II study of CisGem combined with pembrolizumab in patients with advanced or metastatic biliary tract cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003323-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003323-30</a>	Nicht E1
159	2017-004387-35	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with A [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004387-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004387-35</a>	Nicht E1
160	2017-004752-34	Study of pembrolizumab combined with ataluren in Patients with metastatic pMMR and dMMR colorectal cancer adenocarcinomas or metastatic dMMR endometrial carcinoma: the ATAPEMBRO study.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004752-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004752-34</a>	Nicht E1
161	2018-000187-28	Pembrolizumab in Marginal Zone Lymphoma - a multicenter open label single-arm phase II study. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000187-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000187-28</a>	Nicht E1
162	2018-000224-34	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000224-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000224-34</a>	Nicht E2
163	2018-000618-39	A Phase 2, Randomized, Open-Label, Multicenter, Three-Arm Trial of Sym004 versus each of its Component Monoclonal Antibodies, Futuximab and Modotuximab, in Patients with Chemotherapy-Refractory Met [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000618-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000618-39</a>	Nicht E1
164	2018-000995-14	A Phase 1/2a Study in 3 Parts (Phase 1a and Phase 1b - Dose Escalations and Phase 2a Expansion Cohorts) to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000995-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000995-14</a>	Nicht E1
165	2018-001400-11	A Phase 1/2, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 510 Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mu [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001400-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001400-11</a>	Nicht E2



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
166	2018-001441-14	PEMBROLIZUMAB IN MMR-PROFICIENT METASTATIC COLORECTAL CANCER PHARMACOLOGICALLY PRIMED TO TRIGGER DYNAMIC HYPERMUTATION STATUS. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001441-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001441-14</a>	Nicht E1
167	2018-001757-27	A Phase 3, randomized, double-blind clinical study of pembrolizumab (MK-3475) plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment in participants with HER2 negative, previous [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001757-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001757-27</a>	Nicht E2
168	2018-003009-24	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for First-line Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (LEAP- [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003009-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003009-24</a>	Nicht E1
169	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: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003747-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003747-37</a>	Nicht E2
170	2018-004003-39	A stratified dual-arm open-label two-stage phase 2 trial of trametinib in patients with advanced pretreated BRAFV600 wild-type melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004003-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004003-39</a>	Nicht E1
171	2019-000944-82	A Phase 3 Randomized, Double Blind Study of Pembrolizumab Plus Gemcitabine/Cisplatin versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin as First-Line Therapy in Participants with Advanced and/or Unresectabl [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000944-82">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000944-82</a>	Nicht E2
172	2019-000949-13	A Phase 2, multicenter open-label, non-randomized study of bavituximab plus pembrolizumab in patients with advanced gastric or gastroesophageal cancer who have progressed on or after at least one p [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000949-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000949-13</a>	Nicht E2
173	2019-001879-37	A Phase ½, First-in-Human, Open-label, Dose Escalation Study of GB1275 Monotherapy and in Combination with an Anti-PD-1 Antibody in Patients with Specified Advanced Solid Tumors or in Combination [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001879-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001879-37</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
174	2019-002006-51	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Participants with Esophageal Carcinoma Receiving Concurrent Definitive Chemoradiotherapy (K [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002006-51">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002006-51</a>	Nicht E1
175	2019-002013-20	A Phase ½ Study of ALKS 4230 Administered Subcutaneously as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors (ARTISTRY-2). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002013-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002013-20</a>	Nicht E2
176	2019-003847-31	A first-in-human, two-part, open-label, clinical study to assess the safety, tolerability and activity of intravenous doses of ICT01 as monotherapy and in combination with an immune checkpoint inhi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003847-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003847-31</a>	Nicht E2
177	2019-004483-22	A Phase 1b/2 Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of Trastuzumab Deruxtec [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004483-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004483-22</a>	Nicht E2
178	2019-004624-38	Phase IIa open-label clinical study of intratumoural administration of BO-112 in combination with pembrolizumab in subjects with liver metastasis from colorectal cancer or gastric/gastro-oesophagea [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004624-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004624-38</a>	Nicht E2
179	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: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004706-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004706-10</a>	Nicht E2
180	2020-000138-16	A Phase 2b, Open-label, Single-arm, Multi-centre Study Assessing the Efficacy and Safety of Adavosertib as Treatment for Recurrent or Persistent Uterine Serous Carcinoma (ADAGIO). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000138-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000138-16</a>	Nicht E1
181	2020-000172-38	A randomised, multicentre, open label, Phase I/II study to evaluate the safety (Phase I - safety run in), clinical and biological activity (Phase II) of a humanized monoclonal antibody targeting Ne [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000172-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000172-38</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
182	2020-000540-60	MOUNTAINEER: A Phase 2, Open Label Study of Tucatinib Combined with Trastuzumab in Patients with HER2+ Metastatic Colorectal Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000540-60">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000540-60</a>	Nicht E1
183	2020-001990-53	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) plus Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy Compared with Standard of Care Therapy as First-line Int [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001990-53">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001990-53</a>	Nicht E1
184	2020-003424-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination With Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy for the Treatment of Newly Diagnosed High-Risk Endom [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003424-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003424-17</a>	Nicht E1
185	2020-005007-40	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Combination With Belzutifan in Multiple Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005007-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005007-40</a>	Nicht E2
186	2020-005027-37	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination With Paclitaxel With or Without Bevacizumab for the Treatment of Platinum-resistant Recurrent Ovarian Cancer [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005027-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005027-37</a>	Nicht E1
187	2020-005114-18	A Phase 2, Multicenter, Multi Arm, Study to Evaluate MK-1308A (Co-formulated quavonlimab (MK-1308)/pembrolizumab) Versus Other Treatments in Participants with Microsatellite Instability-High (MSI- [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005114-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005114-18</a>	Nicht E1
188	2021-000150-26	Phase IIA trial of short-term chemotherapy and pembrolizumab, followed by Pembrolizumab and Olaparib as firstline therapy in Her-2 negative gastric/gastroesophageal-junction (GEJ) Adenocarcinoma – [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000150-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000150-26</a>	Nicht E2
189	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: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001009-56">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001009-56</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
190	2021-001309-60	A Phase 3 study of MK-4280A (coformulated favezelimab [MK-4280] plus pembrolizumab [MK-3475]) Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic PD-L1 positive Colorectal Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001309-60">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001309-60</a>	Nicht E1
191	2021-002181-41	A Phase 2 non-randomized, open-label, multi-cohort, multi-center study assessing the clinical benefit of SAR444245 (THOR-707) combined with other anticancer therapies for the treatment of participa [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002181-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002181-41</a>	Nicht E2
192	2021-002823-40	A Phase I/IIa, Multicenter, Open-Label Study of Nous-209 Genetic Vaccine for the Treatment of Microsatellite Unstable Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002823-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002823-40</a>	Nicht E1
193	2021-003185-12	A Phase 3 Randomized, Open-label, Active-comparator Controlled Clinical Study of Pembrolizumab versus Platinum Doublet Chemotherapy in Participants With Mismatch Repair Deficient (dMMR) Advanced or [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003185-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003185-12</a>	Nicht E1
194	2021-003715-26	A PHASE 2, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF ENCORAFENIB AND CETUXIMAB PLUS PEMBROLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB ALONE IN PARTICIPANTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED BRAF V600E-MUTANT, MSI-H/DMMR METASTATIC [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003715-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003715-26</a>	Nicht E1
195	2021-003767-10	Phase II trial of Pembrolizumab and Olaparib in homologous-recombination deficient (HRD) advanced colorectal cancer (CRC).. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003767-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003767-10</a>	Nicht E1
<b>ICTRP</b>			
196	EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA	A Phase I/II trial of MK-3475 (pembrolizumab) in children's solid tumors and lymphoma. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA</a>	Nicht E1
197	EUCTR2014-005241-45-FI	A Phase III Study of Pembrolizumab in Subjects with Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005241-45-FI">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005241-45-FI</a>	Nicht E1

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
198	EUCTR2015-000972-88-LT	A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cisplatin+5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma - Pembrolizumab+FP/XP vs. Placebo+FP/XP in Biomarker Select, Advanced Gastric or GEJ Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000972-88-LT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000972-88-LT</a>	Nicht E1
199	EUCTR2015-000972-88-LV	Ph III Trial of Pembrolizumab (MK-3475), pembrolizumab+FP/XP vs. Placebo+FP/XP in Biomarker Select, Advanced Gastric or GEJ Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000972-88-LV">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000972-88-LV</a>	Nicht E1
200	EUCTR2015-002024-89-FI	Pembrolizumab vs Chemotherapy in Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Stage IV Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002024-89-FI">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002024-89-FI</a>	Nicht E1
201	EUCTR2016-004408-76-DE	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) (SCH-900475) plus Chemotherapy (XP or FP) versus Placebo plus Chemotherapy (XP or FP) as Neoadjuvant/Adjuvant Treatment for Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE-585). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004408-76-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004408-76-DE</a>	Nicht E2
202	EUCTR2017-004752-34-NL	Combining Ataluren with immunotherapy for the treatment of colorectal and endometrial cancer: the ATAPEMBRO study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004752-34-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004752-34-NL</a>	Nicht E1
203	EUCTR2018-000224-34-DE	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE 811). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000224-34-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000224-34-DE</a>	Nicht E2
204	EUCTR2018-000224-34-ES	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE 811). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000224-34-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000224-34-ES</a>	Nicht E2

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
205	EUCTR2018-001757-27-GB	Pembrolizumab/placebo plus chemotherapy as first-line therapy in participants with HER2 negative advanced gastric or GEJ adenocarcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001757-27-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001757-27-GB</a>	Nicht E2
206	EUCTR2018-003747-37-DE	Pembrolizumab plus lenvatinib as second-line plus intervention for select solid tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-DE</a>	Nicht E2
207	EUCTR2018-003747-37-FR	Pembrolizumab plus lenvatinib as second-line plus intervention for select solid tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-FR</a>	Nicht E2
208	EUCTR2019-002013-20-GB	A Phase ½ Study of ALKS 4230 Administered Subcutaneously as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors (ARTISTRY-2). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002013-20-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002013-20-GB</a>	Nicht E2
209	EUCTR2019-004624-38-ES	Study of BO-112 with pembrolizumab for colorectal or gastric/gastro-oesophageal junction cancer with liver metastasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004624-38-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004624-38-ES</a>	Nicht E2
210	EUCTR2020-001990-53-FR	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) plus Chemotherapy Compared with Standard of Care Therapy as First-line Intervention in Participants with Advanced/Metastatic HER2 Negative Gastric/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (LEAP-015). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001990-53-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001990-53-FR</a>	Nicht E1
211	EUCTR2020-004289-20-DE	A Phase 3 Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Participants with Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004289-20-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004289-20-DE</a>	Nicht E1
212	EUCTR2020-005007-40-ES	A clinical trial to investigate the safety and efficacy of 3 drug treatments when they are used to treat solid gastric tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005007-40-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005007-40-ES</a>	Nicht E2
213	EUCTR2020-005007-40-NL	A clinical trial to investigate the safety and efficacy of 3 drug treatments when they are used to treat solid gastric tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005007-40-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005007-40-NL</a>	Nicht E2
214	EUCTR2020-005114-18-DE	Phase 2 Basket study of Pembrolizumab or MK1308A in mCRC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-DE</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
215	EUCTR2020-005114-18-PL	Phase 2 Basket study of Pembrolizumab or MK1308A in mCRC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-PL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-PL</a>	Nicht E1
216	EUCTR2021-000150-26-DE	Short-term chemotherapy plus pembrolizumab, followed by Pembrolizumab and Olaparib for patients with Her-2 negative gastric cancer–POLESTAR –. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000150-26-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000150-26-DE</a>	Nicht E2
217	EUCTR2021-002181-41-DE	A study of SAR444245 combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with gastrointestinal cancer (Master protocol). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-DE</a>	Nicht E2
218	EUCTR2021-002181-41-ES	A Phase 2 non-randomized, open-label, multi-cohort, multi-center study assessing the clinical benefit of SAR444245 (THOR-707) combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with advanced and metastatic gastrointestinal cancer (Pegasus Gastrointestinal 203). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-ES</a>	Nicht E2
219	EUCTR2021-002181-41-IT	A study of SAR444245 combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with gastrointestinal cancer (Master protocol). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-IT</a>	Nicht E2
220	JPRN-JapicCTI-183829	Phase IIb study of Pembrolizumab in combination with TS-1+Cisplatin or TS-1+Oxaliplatin in GC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183829">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183829</a>	Nicht E2
221	JPRN-jRCT2031210174	An Open label Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib with Pembrolizumab in the neoadjuvant / adjuvant treatment for Patients with Gastric Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210174">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210174</a>	Nicht E1
222	JPRN-jRCT2051210120	An investigator-initiated phase II trial of IMMune checkpoint inhibitor And niraparib for patients with homologous recombination repair GENE-mutated unresectable/recurrent advanced solid tumor. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210120">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210120</a>	Nicht E1
223	NCT01876511	Study of MK-3475 in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohorts A, B and C). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01876511">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01876511</a>	Nicht E1

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
224	NCT02013154	A Study of DKN-01 in Combination With Paclitaxel or Pembrolizumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02013154">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02013154</a>	Nicht E2
225	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722</a>	Nicht E2
226	NCT02318901	Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Advanced Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318901">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318901</a>	Nicht E2
227	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955</a>	Nicht E2
228	NCT02359565	Pembrolizumab in Treating Younger Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory High-Grade Gliomas, Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas, Hypermutated Brain Tumors, Ependymoma or Medulloblastoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02359565">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02359565</a>	Nicht E1
229	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393248">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393248</a>	Nicht E2
230	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437136">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437136</a>	Nicht E1
231	NCT02443324	A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443324">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443324</a>	Nicht E2
232	NCT02452424	A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452424">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452424</a>	Nicht E2



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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
233	NCT02494583	Study of Pembrolizumab (MK-3475) as First-Line Monotherapy and Combination Therapy for Treatment of Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (MK-3475-062/KEYNOTE-062). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02494583">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02494583</a>	Nicht E1
234	NCT02563002	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563002">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563002</a>	Nicht E1
235	NCT02563548	A Study of PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase (PEGPH20) With Pembrolizumab in Participants With Selected Hyaluronan High Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563548">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563548</a>	Nicht E2
236	NCT02589496	Study of Pembrolizumab in Subjects With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine: Integration of Molecular Subtypes Through Integrative Genomic Analysis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02589496">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02589496</a>	Nicht E1
237	NCT02599324	A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599324">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599324</a>	Nicht E2
238	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748</a>	Nicht E2
239	NCT02689284	Combination Margetuximab and Pembrolizumab for Advanced, Metastatic HER2(+) Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689284">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689284</a>	Nicht E2
240	NCT02730546	Pembrolizumab, Combination Chemotherapy, and Radiation Therapy Before Surgery in Treating Adult Patients With Locally Advanced Gastroesophageal Junction or Gastric Cardia Cancer That Can Be Removed by Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02730546">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02730546</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
241	NCT02757391	CD8+ T Cell Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic Gastrointestinal Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02757391">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02757391</a>	Nicht E2
242	NCT02830594	Pembrolizumab and Palliative Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Esophagus, Stomach, or Gastroesophageal Junction Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02830594">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02830594</a>	Nicht E2
243	NCT02901301	Pembrolizumab, Trastuzumab, HER2 Positive Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02901301">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02901301</a>	Nicht E2
244	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903914">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903914</a>	Nicht E2
245	NCT02918162	Perioperative Chemo and Pembrolizumab in Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02918162">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02918162</a>	Nicht E1
246	NCT02943603	A Study of Perioperative mFOLFOX6 Plus Pembrolizumab in Patients With Potentially Resectable Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction (GEJ) and Stomach. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02943603">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02943603</a>	Nicht E2
247	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989</a>	Nicht E2
248	NCT02954536	Phase II Trial of Pembrolizumab With Trastuzumab and Chemotherapy in Advanced HER2 Positive Esophagogastric (EG) Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02954536">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02954536</a>	Nicht E2
249	NCT03019588	Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel in Asian Participants With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine (MK-3475-063/KEYNOTE-063). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03019588">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03019588</a>	Nicht E1
250	NCT03043664	Study of Pembrolizumab With Lanreotide Depot for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03043664">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03043664</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
251	NCT03064490	Pembrolizumab, Radiotherapy, and Chemotherapy in Neoadjuvant Treatment of Malignant Esophago-gastric Diseases (PROCEED). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03064490">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03064490</a>	Nicht E1
252	NCT03122548	Safety and Efficacy of CRS-207 With Pembrolizumab in Gastric, Gastroesophageal Junction or Esophageal Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122548">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122548</a>	Nicht E2
253	NCT03196232	Epacadostat and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Gastroesophageal Junction or Gastric Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196232">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196232</a>	Nicht E2
254	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667</a>	Nicht E2
255	NCT03257163	Pembrolizumab, Capecitabine, and Radiation Therapy in Treating Patients With Mismatch-Repair Deficient and Epstein-Barr Virus Positive Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257163">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257163</a>	Nicht E1
256	NCT03259867	Combination of TATE and PD-1 Inhibitor in Liver Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03259867">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03259867</a>	Nicht E2
257	NCT03291054	Epacadostat and Pembrolizumab in Patients With GIST. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03291054">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03291054</a>	Nicht E2
258	NCT03321630	A Phase II Study of Lenvatinib, a Multi-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, Combined With Pembrolizumab (PD-1 Inhibitor) for the Treatment of Metastatic Gastroesophageal Cancer Patients Who Have Progressed on First or Subsequent Line Therapies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03321630">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03321630</a>	Nicht E2
259	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950</a>	Nicht E2
260	NCT03342937	KeyLargo: Pembrolizumab + Oxaliplatin + Capecitabine in Gastric Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03342937">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03342937</a>	Nicht E2

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
261	NCT03382600	Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With TS-1+Cisplatin or TS-1+Oxaliplatin as First Line Chemotherapy in Gastric Cancer (MK-3475-659/KEYNOTE-659). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03382600">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03382600</a>	Nicht E2
262	NCT03395847	Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Gastroesophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03395847">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03395847</a>	Nicht E1
263	NCT03396926	Pembrolizumab, Capecitabine, and Bevacizumab in Treating Patients With Microsatellite Stable Colorectal Cancer That Is Locally Advanced, Metastatic, or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396926">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396926</a>	Nicht E2
264	NCT03407976	Apatinib With Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407976">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407976</a>	Nicht E2
265	NCT03412877	Administration of Autologous T-Cells Genetically Engineered to Express T-Cell Receptors Reactive Against Neoantigens in People With Metastatic Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03412877">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03412877</a>	Nicht E2
266	NCT03413397	Lenvatinib Mesylate and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Recurrent Gastric or Gastroesophageal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03413397">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03413397</a>	Nicht E2
267	NCT03488667	Perioperative mFOLFOX Plus Pembrolizumab in Gastroesophageal Junction (GEJ) and Stomach Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03488667">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03488667</a>	Nicht E2
268	NCT03505320	A Study to Assess the Antitumor Activity, Safety, Pharmacokinetics and Biomarkers of Zolbetuximab (IMAB362) in Participants With Claudin (CLDN) 18.2 Positive, Metastatic or Advanced Unresectable Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03505320">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03505320</a>	Nicht E2
269	NCT03511222	Vorolanib (X-82) Combined With Checkpoint Inhibitors in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511222">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511222</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
270	NCT03519997	A Study of Pembrolizumab and Baviximab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03519997">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03519997</a>	Nicht E2
271	NCT03592407	Epacadostat and Pembrolizumab Before Surgery in Treating Participants With Stage II-III Esophageal or Gastroesophageal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03592407">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03592407</a>	Nicht E1
272	NCT03609359	Lenvatinib and Pembrolizumab Simultaneous Combination Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03609359">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03609359</a>	Nicht E2
273	NCT03621982	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982</a>	Nicht E2
274	NCT03675737	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-859/KEYNOTE-859). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03675737">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03675737</a>	Nicht E2
275	NCT03735290	A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of ILIxadencel Administered Into Tumors in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Patients With ADvanced Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735290">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735290</a>	Nicht E1
276	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850</a>	Nicht E2
277	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: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03797326">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03797326</a>	Nicht E1
278	NCT03809624	Study of INBRX-105 in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809624">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809624</a>	Nicht E2
279	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110</a>	Nicht E2

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
280	NCT03849469	A Study of XmAb@22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469</a>	Nicht E2
281	NCT03872947	A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872947">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872947</a>	Nicht E2
282	NCT03918499	IRX-2, Cyclophosphamide, and Pembrolizumab in Treating Participants With Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03918499">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03918499</a>	Nicht E2
283	NCT03997448	Abemaciclib and Pembrolizumab in Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-GI18-149. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03997448">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03997448</a>	Nicht E2
284	NCT04007744	Sonidegib and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04007744">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04007744</a>	Nicht E2
285	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: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04060342">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04060342</a>	Nicht E2
286	NCT04069273	Novel SEQUENCED Immunotherapy With Anti-angiogenesis and Chemotherapy in Advanced gastroesophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04069273">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04069273</a>	Nicht E2
287	NCT04082572	Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Mismatch Repair Deficient Locally Advanced Solid Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04082572">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04082572</a>	Nicht E1
288	NCT04089904	Phase II Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab for Patients With Early Stage Gastroesophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04089904">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04089904</a>	Nicht E1
289	NCT04099277	A Study of LY3435151 in Participants With Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099277">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099277</a>	Nicht E2

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
290	NCT04099641	An Open Label Study of Bavituximab and Pembrolizumab in Advanced Gastric and GEJ Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099641">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099641</a>	Nicht E2
291	NCT04114136	Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04114136">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04114136</a>	Nicht E7
292	NCT04119830	Rintatolimod and Pembrolizumab for the Treatment of Refractory Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04119830">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04119830</a>	Nicht E2
293	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: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526</a>	Nicht E2
294	NCT04164979	Ph II Study of Cabozantinib With Pembrolizumab in Metastatic Gastric and Gastroesophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04164979">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04164979</a>	Nicht E2
295	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187872">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187872</a>	Nicht E2
296	NCT04198766	Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (Hexavalent OX40 Agonist). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198766">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198766</a>	Nicht E2
297	NCT04209686	Paclitaxel, Pembrolizumab and Olaparib in Previously Treated Advanced Gastric Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04209686">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04209686</a>	Nicht E2
298	NCT04210115	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Participants With Esophageal Carcinoma Who Are Receiving Chemotherapy and Radiation Therapy (MK-3475-975/KEYNOTE-975). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04210115">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04210115</a>	Nicht E1
299	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113</a>	Nicht E2

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
300	NCT04244552	A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244552">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244552</a>	Nicht E2
301	NCT04249739	Pembrolizumab + Capecitabine/Oxaliplatin (CapeOx) -HER2 Negative and Pembrolizumab + Trastuzumab + Cisplatin/Capecitabine HER2 Positive. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04249739">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04249739</a>	Nicht E2
302	NCT04344795	Phase 1a/1b Study of TPST-1495 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04344795">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04344795</a>	Nicht E2
303	NCT04379596	Ph1b/2 Study of the Safety and Efficacy of T-DXd Combinations in Advanced HER2+ Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04379596">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04379596</a>	Nicht E2
304	NCT04383938	Phase ½ Study of APR-246 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04383938">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04383938</a>	Nicht E2
305	NCT04430738	Tucatinib Plus Trastuzumab and Oxaliplatin-based Chemotherapy or Pembrolizumab-containing Combinations for HER2+ Gastrointestinal Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04430738">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04430738</a>	Nicht E2
306	NCT04508140	Study of BO-112 With Pembrolizumab for Colorectal or Gastric/GEJ Cancer With Liver Metastasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04508140">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04508140</a>	Nicht E2
307	NCT04510285	A Single-Arm Pilot Study of Adjuvant Pembrolizumab Plus Trastuzumab in HER2+ Esophagogastric Tumors With Persistent Circulating Tumor DNA Following Curative Resection. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04510285">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04510285</a>	Nicht E2
308	NCT04519151	A Phase II, Open Label, Single Arm, Trial to Determine Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab for Platinum- Sensitive Recurrent Ovarian Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04519151">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04519151</a>	Nicht E1
309	NCT04522336	Pembrolizumab and Chemoradiotherapy for the Treatment of Unresectable Gastroesophageal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04522336">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04522336</a>	Nicht E2



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
310	NCT04592211	Pembrolizumab, Olaparib, Recurrent/Advanced Gastric and Gastro-esophageal Junction(GEJ) Cancer With HRR Mutation and MSS. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04592211">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04592211</a>	Nicht E2
311	NCT04632459	Pembrolizumab Plus Ramucirumab in Metastatic Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04632459">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04632459</a>	Nicht E2
312	NCT04691375	A Study of PY314 in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04691375">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04691375</a>	Nicht E2
313	NCT04745988	An Open Label Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib With Pembrolizumab in the Neoadjuvant / Adjuvant Treatment for Patients With Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04745988">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04745988</a>	Nicht E1
314	NCT04768686	FLX475 Combined With Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04768686">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04768686</a>	Nicht E2
315	NCT04795661	Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in Perioperative Setting. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04795661">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04795661</a>	Nicht E1
316	NCT04798781	Safety and Efficacy of Telatinib in Combination With Keytruda in Subjects With Advanced Stomach and Gastroesophageal Junction Cancers or Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04798781">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04798781</a>	Nicht E2
317	NCT04847466	Immunotherapy Combination: Irradiated PD-L1 CAR-NK Cells Plus Pembrolizumab Plus N-803 for Subjects With Recurrent/Metastatic Gastric or Head and Neck Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04847466">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04847466</a>	Nicht E2
318	NCT04859582	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-859/KEYNOTE-859)-China Extension. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04859582">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04859582</a>	Nicht E2
319	NCT04882241	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants With Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-585/KEYNOTE-585)-China Extension. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04882241">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04882241</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
320	NCT04895722	Evaluation of Co-formulated Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) Versus Other Treatments in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Cancer (CRC) (MK-1308A-008). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04895722">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04895722</a>	Nicht E1
321	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337</a>	Nicht E2
322	NCT04929392	Chemoradiation and Pembrolizumab Followed by Pembrolizumab and Lenvatinib Before Surgery for the Treatment of Non-metastatic Esophageal or Esophageal/Gastroesophageal Junction Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04929392">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04929392</a>	Nicht E1
323	NCT05035381	PD-1 Inhibitor Combined With Bevacizumab and FOLFIRI Regimen in the Second-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05035381">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05035381</a>	Nicht E1
324	NCT05041153	Pembrolizumab and Lenvatinib for the Treatment of Advanced, Unresectable, or Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05041153">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05041153</a>	Nicht E2
325	NCT05070247	A Study of TAK-500 With or Without Pembrolizumab in Adults With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05070247">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05070247</a>	Nicht E2
326	NCT05166577	Nanatinostat Plus Valganciclovir in Patients With Advanced EBV+ Solid Tumors, and in Combination With Pembrolizumab in EBV+ RM-NPC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05166577">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05166577</a>	Nicht E2
327	NCT05215574	Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215574">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215574</a>	Nicht E2
328	PER-089-20	PEMBROLIZUMAB PLUS LENVATINIB PLUS CHEMOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF ADVANCED/METASTATIC HER2 NEGATIVE GASTRIC/GASTROESOPHAGEAL JUNCTION ADENOCARCINOMA. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-089-20">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-089-20</a>	Nicht E2

**Suche nach Studien mit der zVT für weitere Untersuchungen – Teilpopulation C2**

Nr.	Studien-ID	Text	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
1	NCT02500043	Study of TAS-102 or Placebo Plus BSC in Patients With Metastatic Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500043">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500043</a>	Nicht E1
2	NCT03368963	TAS102 in Combination With NAL-IRI in Advanced GI Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03368963">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03368963</a>	Nicht E2
3	NCT03686488	TAS 102 in Combination With Ramucirumab in Advanced, Refractory Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03686488">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03686488</a>	Nicht E2
4	NCT04074343	TAS-102 and Irinotecan in 2L+ Gastric and Gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04074343">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04074343</a>	Nicht E2
5	NCT04517747	Ramucirumab Plus TAS-102 in Patients With Advanced or Metastatic Gastric Adenocarcinoma or the Gastroesophageal Junction. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04517747">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04517747</a>	Nicht E2
6	NCT04660760	Ramucirumab and Trifluridine/Tipiracil or Paclitaxel for the Treatment of Patients With Previously Treated Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04660760">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04660760</a>	Nicht E2
7	NCT04808791	A Phase II Trial of iTTo in Advanced Gastric and GEJ Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04808791">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04808791</a>	Nicht E2
8	NCT04879368	RegoNivo vs Standard of Care Chemotherapy in AGOC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04879368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04879368</a>	Nicht E7
9	NCT05029102	TAS-102 and Anlotinib in $\geq 3$ Lines mGC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 09.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05029102">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05029102</a>	Nicht E2
<b>EU-CTR</b>			
10	2006-004309-24	A PHASE IIIB, RANDOMIZED, ACTIVE CONTROLLED OPEN-LABEL STUDY OF SUNITINIB (SUTENT®) 37.5 MG DAILY VS IMATINIB MESYLATE 800 MG DAILY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS [...]. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004309-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004309-24</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Text	Ausschlussgrund
11	2006-005476-40	PHASE 2 SINGLE-ARM, OPEN LABEL STUDY OF IRINOTECAN IN COMBINATION WITH TEMOZOLOMIDE IN CHILDREN WITH RECURRENT OR REFRACTORY MEDULLOBLASTOMA AND IN CHILDREN WITH NEWLY DIAGNOSED HIGH-GRADE GLIOMA. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005476-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005476-40</a>	Nicht E1
12	2009-016019-39	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY OF S-1 AND CISPLATIN COMPARED WITH 5-FU AND CISPLATIN IN PATIENTS WITH METASTATIC DIFFUSE GASTRIC CANCER PREVIOUSLY UNTREATED WITH CHEMOTHERAPY. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016019-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016019-39</a>	Nicht E2
13	2014-001489-85	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalating, Phase 2a Safety, Tolerability, and Pharmacodynamic Study of Two Doses of an Histone Deacetylase Inhibitor (FRM-0334) in Subjects wit [...]. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001489-85">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001489-85</a>	Nicht E2
14	2015-002683-16	RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PHASE 3 STUDY EVALUATING TAS-102 PLUS BEST SUPPORTIVE CARE (BSC) VERSUS PLACEBO PLUS BSC IN PATIENTS WITH METASTATIC GASTRIC CANCER REFRACTORY TO STANDARD TREATMENTS. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002683-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002683-16</a>	Nicht E1
15	2016-002001-19	A phase II open-label study with the anti-PD-L1 Atezolizumab monoclonal antibody in combination with Bevacizumab in patients with advanced chemotherapy resistant colorectal cancer and MSI-like mole [...]. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002001-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002001-19</a>	Nicht E2
16	2017-001830-24	A Study Of Nivolumab In Combination With Trametinib With Or Without Ipilimumab In Participants With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancers. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001830-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001830-24</a>	Nicht E1
17	2018-000618-39	A Phase 2, Randomized, Open-Label, Multicenter, Three-Arm Trial of Sym004 versus each of its Component Monoclonal Antibodies, Futuximab and Modotuximab, in Patients with Chemotherapy-Refractory Met [...]. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000618-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000618-39</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Text	Ausschlussgrund
18	2018-001600-12	Phase II randomized study evaluating the efficacy of panitumumab (VEctibix) and Trifluridine-Tipiracil (LOnsurf) in pretreated RAS wild type metastatic colorectal cancer patients: the VELO trial. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001600-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001600-12</a>	Nicht E1
19	2018-002936-26	Efficacy and safety of Trifluridine/Tipiracil in combination with Irinotecan as a second line therapy in patients with Cholangiocarcinoma. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002936-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002936-26</a>	Nicht E1
20	2018-004845-18	LON-GAS TRIFLURIDINE/TIPIRACIL (FTD/TPI) with or without Bevacizumab in patients with platinum-refractory esophago-gastric adenocarcinoma. A randomized phase III study. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004845-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004845-18</a>	Nicht E1
21	2019-000674-28	A phase II trial evaluating the activity of cabozantinib in pretreated patients with metastatic colorectal cancer (mCRC).. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000674-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000674-28</a>	Nicht E1
22	2020-000158-88	A Global, Multi Center, Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Fruquintinib Plus Best Supportive Care to Placebo Plus Best Supportive Care in Patients wi [...]. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000158-88">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000158-88</a>	Nicht E1
23	2020-000579-19	A Multi-arm, Adaptive, Group-sequential trial NETwork to evaluate drug efficacy in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000579-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000579-19</a>	0
24	2020-001075-32	RE-ExPEL A pilot study of ramucirumab beyond progression plus TAS-102 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or the gastroesophageal junction, after treatment failure [...]. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001075-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001075-32</a>	Nicht E2
25	2020-004636-25	A phase II study to evaluate the rate of cardiovascular events during trifluridine/tipiracil +/-oxaliplatin treatment in colorectal/oesogastric adenocarcinoma patients that have experienced a pas [...]. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004636-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004636-25</a>	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Text	Ausschlussgrund
26	2021-001309-60	A Phase 3 study of MK-4280A (coformulated favezelimab [MK-4280] plus pembrolizumab [MK-3475]) Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic PD-L1 positive Colorectal Cancer. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001309-60">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001309-60</a>	Nicht E1
27	2021-003799-15	A Randomized, Double-blind Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of ASC-201 Plus Trifluridine/Tipiracil Compared With Trifluridine/Tipiracil in Patients With Adv [...]. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003799-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003799-15</a>	Nicht E7
28	2021-004008-16	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study of Sotorasib and Panitumumab Versus Investigator's Choice (Trifluridine and Tipiracil, or Regorafenib) for the Treatment of Pr [...]. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004008-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004008-16</a>	Nicht E1
<b>ICTRP</b>			
29	EUCTR2018-001600-12-IT	Phase II study of Panitumumab plus Cetuximab in pretreated in patients with metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001600-12-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001600-12-IT</a>	Nicht E1
30	EUCTR2018-004845-18-DK	LON-GAS A randomized study with TRIFLURIDINE/TIPIRACIL (FTD/TPI) with or without Bevacizumab in patients with pre-treated cancer in esophagus or stomach. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004845-18-DK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004845-18-DK</a>	Nicht E1
31	EUCTR2020-001075-32-DE	A pilot study of ramucirumab beyond progression plus TAS-102 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or the gastroesophageal junction, after treatment failure on a ramucirumab based therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001075-32-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001075-32-DE</a>	Nicht E2
32	EUCTR2020-004289-20-DE	A Phase 3 Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Participants with Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004289-20-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004289-20-DE</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Text	Ausschlussgrund
33	EUCTR2020-004636-25-FR	Incidence of cardiovascular events in patients with esophageal/stomach or colorectal cancer treated by trifluridine/tipiracil +/- oxaliplatin after an episode of cardiac angina-related thoracic pain in the adjuvant or metastatic setting. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004636-25-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004636-25-FR</a>	Nicht E1
34	JPRN-jRCTs041210105	Trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) plus ramucirumab (Ram) for advanced gastric cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041210105">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041210105</a>	Nicht E2
35	JPRN-UMIN000007421	Phase II study of TAS-102 in patients with advanced gastric cancer after progression on 1 or 2 prior systemic chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007421">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007421</a>	Nicht E1
36	JPRN-UMIN000031346	A phase I/II trial of TAS-102 in combination with irinotecan in Japanese patients with advanced gastric cancer refractory to standard chemotherapies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031346">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031346</a>	Nicht E2
37	NCT01916447	A Phase I Study of TAS-102 in Patients With Advanced Gastrointestinal Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01916447">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01916447</a>	Nicht E2
38	NCT02500043	Study of TAS-102 or Placebo Plus BSC in Patients With Metastatic Gastric Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02500043">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02500043</a>	Nicht E1
39	NCT03368963	TAS102 in Combination With NAL-IRI in Advanced GI Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03368963">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03368963</a>	Nicht E2
40	NCT03686488	TAS 102 in Combination With Ramucirumab in Advanced, Refractory Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03686488">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03686488</a>	Nicht E2
41	NCT04074343	TAS-102 and Irinotecan in 2L+ Gastric and Gastroesophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04074343">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04074343</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Text	Ausschlussgrund
42	NCT04097028	Use of Trifluridine/Tipiracil and Oxaliplatin as Induction Chemotherapy for the Treatment of Resectable Esophageal or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04097028">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04097028</a>	Nicht E2
43	NCT04511039	Trifluridine/Tipiracil and Talazoparib for the Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic Colorectal or Gastroesophageal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04511039">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04511039</a>	Nicht E2
44	NCT04517747	Ramucirumab Plus TAS-102 in Patients With Advanced or Metastatic Gastric Adenocarcinoma or the Gastroesophageal Junction. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04517747">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04517747</a>	Nicht E2
45	NCT04660760	Ramucirumab and Trifluridine/Tipiracil or Paclitaxel for the Treatment of Patients With Previously Treated Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04660760">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04660760</a>	Nicht E2
46	NCT04808791	A Phase II Trial of iTTo in Advanced Gastric and GEJ Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04808791">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04808791</a>	Nicht E2
47	NCT04879368	RegoNivo vs Standard of Care Chemotherapy in AGOC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04879368">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04879368</a>	Nicht E1
48	NCT05029102	TAS-102 and Anlotinib in =3 Lines mGC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05029102">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05029102</a>	Nicht E2



**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 4-163 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 4-163 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-163 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 061

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäre Studienziele</b> für die Beurteilung von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel bei Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction, GEJ) mit Progress nach einer Erstlinientherapie mit Platin und Fluoropyrimidin sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung des Progressionsfreien Überlebens (PFS bei Patienten mit <u>Programmed cell death-ligand 1 (PD-L1)-positivem</u>, fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee (blinded independent central review, BICR).</li> <li>• Bewertung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit <u>PD-L1-positivem</u>, fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Studienziele</b> für die Beurteilung von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel bei Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Progress nach einer Erstlinientherapie mit Platin und Fluoropyrimidin sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung des PFS nach RECIST 1.1 durch BICR bei <u>allen</u> Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, wenn sie mit Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel behandelt werden.</li> <li>• Bewertung des Gesamtüberlebens <u>aller</u> Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, wenn sie mit Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel behandelt werden.</li> <li>• Bewertung des PFS nach RECIST 1.1 durch den Prüfarzt sowie Bewertung des PFS nach irRECIST durch BICR bei <u>allen</u> Patienten und bei Patienten mit <u>positivem PD-L1-Status</u> die mit Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel behandelt werden.</li> <li>• Bewertung der Zeit bis zum Fortschreiten (time to progression, TTP), Objektive Ansprechrates (objective response rate, ORR) und Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR) gemäß RECIST 1.1 durch zentralen Review von verblindeten Radiologen und gemäß RECIST 1.1 durch den Prüfarzt bei <u>allen</u> Patienten und bei Patienten mit <u>positivem PD-L1-Status</u> die mit Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel behandelt werden.</li> <li>• Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab bei <u>allen</u> Patienten und bei Patienten mit <u>positivem PD-L1-Status</u> im Vergleich zu Paclitaxel.</li> </ul> <p><b>Explorative Studienziele</b> für die Beurteilung von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel bei Patienten mit fortgeschrittenem</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit Progress nach einer Erstlinientherapie mit Platin und Fluoropyrimidin sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Veränderung des Scores der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health related quality of life, HRQoL) unter Verwendung des EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30) und des magenkrebsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-STO22 gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten, die mit Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel behandelt werden.</li> <li>• Charakterisierung des Nutzens unter Verwendung des EQ-5D (EuroQoL-5 Dimensions) bei Patienten, die mit Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel behandelt werden.</li> <li>• Untersuchung des Zusammenhangs zwischen genetischer Variation und Ansprechen auf die verabreichte(n) Behandlung(en). Die genomische Variabilität kann auf einen Zusammenhang mit den in dieser Studie erhobenen klinischen Daten untersucht werden.</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische, offene Phase-III-Studie. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die folgenden Behandlungsgruppen randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab</li> <li>• Paclitaxel</li> </ul>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Amendment 2 (Global)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überarbeitung der Stratifizierungsfaktoren (Ergänzung von Faktoren, die zur Abschätzung des Ansprechens sowie des Gesamtüberlebens beitragen; der ECOG-Leistungsstatus wurde als Faktor gestrichen)</li> </ul> <p><b>Amendment 5 (Global)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Kriterium, das den Ausschluss von unmittelbaren Familienangehörigen betrifft, wurde gestrichen.</li> <li>• Kriterium 8-C wurde gestrichen. Es ist nicht mehr relevant, da die erste Interimsanalyse zur Nutzlosigkeit (Futility) gestrichen wurde.</li> </ul> <p><b>Amendment 7 (Global)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überarbeitung des Textes des Einschlusskriterium Patienten mit negativem PD-L1-Status können ab dem 20. März 2016 nicht mehr in die Studie aufgenommen werden; alle vor dem 20. März 2016 aufgenommenen Patienten können jedoch unabhängig vom PD-L1-Status weiter an der Studie teilnehmen. Ab dem 20. März 2016 werden nur noch Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren in die Studie aufgenommen.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Überarbeitetes Ausschlusskriterium: „Hat eine Vorgeschichte von (nicht-infektiöser) Pneumonitis, die Steroide erforderte oder aktuelle Pneumonitis“.</li> </ul>
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ.</li> <li>• Metastasierte Erkrankung oder lokal fortgeschrittene, nicht resektable Erkrankung</li> <li>• Messbare Erkrankung gemäß der Definition von RECIST 1.1, die vom Prüfarzt ermittelt wurde.</li> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus von 0 oder 1</li> <li>• Dokumentierter objektiver radiologischer oder klinischer Progress während oder nach einer Erstlinientherapie mit jeglicher Platin/Fluoropyrimidin-Doublette</li> <li>• Bereitschaft Gewebe für die PD-L1-Biomarker-Analyse zur Verfügung zu stellen sowie Erlaubnis zur Aufnahme in die Studie vom Kernlabor (in Abhängigkeit von der Qualität der Gewebeprobe für die Bewertung des PD-L1-Status). <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ab 20. März 2016 mussten die Patienten einen positiven PD-L1-Status aufweisen, um in die Studie aufgenommen zu werden.</li> </ul> </li> <li>• Patienten mit menschlicher epidermaler Wachstumsrezeptor 2 (HER2)/neu-negativen Tumoren waren teilnahmeberechtigt. Bei Patienten mit HER2/neu positiven Tumoren oder mit unbekanntem Tumorstatus mussten die folgenden Kriterien erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bei HER2/neu-positiven Patienten muss ein Fortschreiten der Erkrankung unter einer Trastuzumab-haltigen Behandlung dokumentiert sein.</li> <li>○ Bei Patienten mit unbekanntem Status muss der HER2/neu Status lokal bestimmt worden sein. War der HER2/neu Status negativ, war der Patient teilnahmeberechtigt. Bei HER2/neu positiven Patienten muss ein Fortschreiten der Erkrankung unter einer Trastuzumab-haltigen Behandlung dokumentiert sein.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plattenepithelkarzinom oder undifferenziertes Magenkarzinom</li> <li>• Aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten 2 Jahren eine systemische Behandlung erforderlich gemacht hatte. Eine Substitutionstherapie (z. B. Thyroxin, Insulin oder eine physiologische Substitutionstherapie mit Kortikosteroiden bei Nebennieren- oder Hypophyseninsuffizienz) wurde nicht systemische Behandlung betrachtet.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnose einer Immunschwäche oder systemische Steroidtherapie oder eine andere Form der immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung. Die Verwendung physiologischer Kortikosteroiden-Dosen konnte nach Rücksprache mit dem Sponsor genehmigt werden.</li> <li>• Einnahme eines gegen Krebs gerichteten monoklonalen Antikörpers innerhalb von 4 Wochen vor dem ersten Studientag oder Fortbestehen von unerwünschten Ereignissen (d. h. keine Erholung auf <math>\leq</math> Grad 1 oder Ausgangswert), die auf Wirkstoffe zurückzuführen waren, die mehr als 4 Wochen zuvor verabreicht wurden.</li> <li>• Chemotherapie, zielgerichtete Therapie mit kleinen Molekülen oder Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor dem ersten Studientag oder Fortbestehen von unerwünschten Ereignissen (d. h. keine Erholung auf <math>\leq</math> Grad 1 oder Ausgangswert). (Hinweis: Patienten mit einer Neuropathie <math>\leq</math> Grad 2 oder einer Alopezie <math>\leq</math> Grad 2 waren eine Ausnahme von diesem Kriterium und qualifizierten sich für die Studie.) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten mit einem größeren chirurgischen Eingriff müssen sich vor Beginn der Therapie von der Toxizität und/oder den Komplikationen des Eingriffs ausreichend erholt haben.</li> </ul> </li> <li>• Weitere bekannte maligne Erkrankung, die fortgeschritten war oder eine aktive Behandlung erforderte. Zu den Ausnahmen gehörten Basalzellkarzinome der Haut, Plattenepithelkarzinome der Haut oder Gebärmutterhalskrebs in situ, die einer potenziell kurativen Therapie unterzogen worden waren.</li> <li>• Bekannte aktive Metastasen des zentralen Nervensystems und/oder karzinomatöse Meningitis. Patienten mit bereits behandelten Hirnmetastasen konnten teilnehmen, sofern sie stabil waren (d. h. mindestens 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung keine Anzeichen für ein Fortschreiten der Erkrankung in der Bildgebung und Rückgang aller neurologischen Symptome auf den Ausgangswert), keine Anzeichen für neue oder sich vergrößernde Hirnmetastasen vorlagen und mindestens 7 Tage vor der Studienbehandlung keine Einnahme von Steroiden erfolgte. Diese Ausnahme umfasst nicht die karzinomatöse Meningitis, die unabhängig von der klinischen Stabilität ausgeschlossen wurde.</li> <li>• (Nicht-infektiöse) Lungenentzündung in der Vorgeschichte, die Steroide erforderte, oder eine aktuelle Lungenentzündung.</li> <li>• Vorangegangene Immuntherapie mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Wirkstoff oder eine vorangegangene Teilnahme an klinischen Studien von Merck mit Pembrolizumab (MK-3475).</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Es gibt 140 Zentren in den folgenden 30 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Chile, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Guatemala, Hongkong, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Malaysia, Mexiko, Neuseeland, Norwegen, Polen, Puerto Rico, Russland, Singapur, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Türkei, Vereinigte Staaten von Amerika und Vereinigtes Königreich.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<b>Arm 1:</b> Pembrolizumab 200 mg (intravenöse [i. v.] Infusion) Tag 1 eines jeden 3 Wochenzyklus <b>Arm 2:</b> Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> (i. v. Infusion) Tag 1, 8 und 15 eines 28-tägigen (4 Wochenzyklus) Zyklus
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<b>Primäre Studienziele:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS beurteilt gemäß RECIST 1.1 durch BICR bei Patienten mit <u>positivem PD-L1-Status</u></li> <li>• Gesamtüberleben von Patienten mit <u>positivem PD-L1-Status</u></li> </ul> <b>Sekundäre Studienziele:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS beurteilt gemäß RECIST 1.1 durch BICR bei <u>allen</u> Patienten</li> <li>• Gesamtüberleben <u>aller</u> Patienten</li> <li>• PFS beurteilt gemäß RECIST 1.1 durch den Prüfarzt und PFS nach irRECIST durch BICR bei Patienten mit <u>positivem PD-L1-Status</u> und bei <u>allen</u> Patienten</li> <li>• TTP, ORR und DOR beurteilt gemäß RECIST 1.1 durch zentralen Review von verblindeten Radiologen und gemäß RECIST 1.1 durch den Prüfarzt bei Patienten mit <u>positivem PD-L1-Status</u> und bei <u>allen</u> Patienten</li> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit bei Patienten mit <u>positivem PD-L1-Status</u> und bei <u>allen</u> Patienten</li> </ul> <b>Explorative Studienziele:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der HRQoL gegenüber dem Ausgangswert unter Verwendung des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-STO22</li> <li>• Charakterisierung des Nutzens unter Verwendung des EQ-5D</li> <li>• Untersuchung des Zusammenhangs zwischen genetischer Variation und Ansprechen auf die verabreichte(n) Behandlung(en). Die genomische Variabilität kann auf einen Zusammenhang mit den in dieser Studie erhobenen klinischen Daten untersucht werden.</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<b>Amendment 2</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Explorative Studienziele: es wurde das Studienziel für eine geplante genetische Analyse hinzugefügt</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Es wurde eine Ergänzung explorativer Analysen bezüglich der Erhebung von MSI Assays vorgenommen. Daten zum Kolorektalkarzinom aus der Studie KN016, zeigten für Pembrolizumab ein selektives Ansprechen bei Tumoren mit MSI-H.</li> </ul> <p><b>Amendment 9</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Der immunhistochemische Assay für die PD-L1-Expression wurde aus dem Abschnitt der explorativen Biomarker gestrichen. Der Assay ist nicht mehr explorativ sondern wird als primäres und/oder sekundäres Zielkriterium ausgewertet.</li> </ul>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Berechnungen der Fallzahlen und der Power basieren auf den folgenden Annahmen für Patienten mit positivem PD-L1-Status: (1) das Gesamtüberleben folgt einer Exponentialverteilung mit einem Median von 7,5 Monaten im Kontrollarm; (2) Rekrutierungszeitraum von 14 Monaten; (3) die Abbruch-Rate beträgt pro Jahr 2 %.</p> <p>Die Annahme für ein medianes PFS von 3 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 7,5 Monaten im Paclitaxel-Arm basieren auf Schätzern des medianen PFS und des medianen Gesamtüberlebens der Studie RAINBOW.</p> <p>Im Rahmen der Studie werden die Patienten im Verhältnis 1:1 in den Pembrolizumab-Arm und den Paclitaxel-Arm randomisiert. Die Gesamtstichprobe wird bis zu 720 Patienten umfassen (etwa 360 Patienten mit positivem PD-L1-Status und etwa 360 Patienten mit negativem PD-L1-Status). Die Aufnahme der Patienten mit negativem PD-L1-Status wird gestoppt, wenn entweder 360 Patienten mit positivem PD-L1-Status aufgenommen wurden oder wenn 360 Patienten mit negativem PD-L1-Status aufgenommen wurden, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten, die sich bereits in der Screening-Phase befanden, können auch nach Erreichen des maximalen Stichprobenumfangs aufgenommen werden.</p> <p>Basierend auf der Empfehlungen eines externen Ausschusses für Datenüberwachung (external Data Monitoring Committee, eDMC) wurden Patienten mit negativem PD-L1-Status ab dem 20. März 2016 nicht mehr eingeschlossen; alle vor dem 20. März 2016 aufgenommenen Patienten konnten jedoch unabhängig vom PD-L1-Status weiter an der Studie teilnehmen. Daher werden ab dem 20. März 2016 nur noch Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren in die Studie eingeschlossen. Diese Änderung der Rekrutierung hat keinen Einfluss auf den statistischen Analyseplan. Die Rekrutierung wurde am 27. Juli 2016 abgeschlossen.</p> <p>Die finale Analyse der Studie wird durchgeführt, nachdem mindestens 290 Ereignisse für das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) bei den Patienten mit positivem PD-L1-Status beobachtet wurden oder etwa 15 Monate nach der Randomisierung des letzten Patienten, je nachdem, was später eintritt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Für den primären Endpunkt des PFS bei PD-L1-positiven Patienten sollte die primäre PFS-Analyse im Rahmen der Interim-Analyse durchgeführt werden.</p> <p>Kriterien für die Interimsanalyse:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Die Rekrutierung ist abgeschlossen.</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2) Etwa 240 OS-Ereignisse traten bei Patienten mit positivem PD-L1-Status auf.</p> <p>3) Mindestens 260 PFS-Ereignisse traten bei Patienten mit positivem PD-L1-Status auf.</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgt zentral über ein interaktives Sprachdialogsystem/integriertes Web-Response-System (IVRS/IWRS). Es gibt zwei Behandlungsarme. Die Patienten werden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 Pembrolizumab oder Paclitaxel zugewiesen.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wird nach folgenden Faktoren stratifiziert: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Geografische Region (Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien [einschließlich Japan, Korea, Hongkong, Taiwan, Malaysia, Philippinen, Singapur] vs. Rest der Welt [einschließlich Südamerika]).</li> <li>2) Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung unter Erstlinientherapie (&lt; 6 Monate vs. ≥ 6 Monate).</li> <li>3) PD-L1-Status (positiv vs. negativ).</li> </ol>
<b>9</b>	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 Randomisierung erfolgte zentral mittels IVRS/IWRS im Zuteilungsverhältnis 1:1 in die Behandlungsarme der Studie.
<b>10</b>	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?	Die Randomisierung erfolgte zentral mittels IVRS/IWRS im Zuteilungsverhältnis 1:1 in die Behandlungsarme der Studie.  Ein IVRS Dienstleister generiert den Plan für die Zufallszuteilung der Studienmedikation. Der Algorithmus für die Zufallszuteilung der Patienten ist im IVRS implementiert.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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?	Es handelte sich um eine offene Studie; daher waren der Sponsor, der Prüfer und die Patienten nicht verblindet und wussten über die verabreichte Behandlung Bescheid. Unabhängige Radiologen führen einen zentralen Review der Bilder durch, ohne die Zuteilung der Behandlungsgruppe zu kennen. <ol style="list-style-type: none"> <li>a) nein</li> <li>b) nein</li> <li>c) ja</li> </ol>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	-
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analysepopulationen umfassten die Intention-to-Treat (ITT) für die Wirksamkeit und die All-Subjects-as-Treated (ASaT) für die Sicherheit. Die primären und wichtigsten sekundären Hypothesen wurden durch den Vergleich von Pembrolizumab mit Paclitaxel hinsichtlich des PFS nach RECIST 1.1 mittels BICR und des OS unter Verwendung eines stratifizierten Log-Rank-Tests bewertet. Die Schätzung der Hazard Ratio (HR) erfolgte mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell. Die Ereignisraten im Zeitverlauf wurden innerhalb jeder Behandlungsgruppe anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Für die TTP wurde die nichtparametrische Kaplan-Meier-Methode verwendet, um die TTP-Kurve in jeder Behandlungsgruppe zu schätzen, und der Behandlungsunterschied in der TTP wurde mit dem stratifizierten Log-Rank-Test bewertet. Das Ausmaß des Behandlungsunterschieds (d. h. die HR) zwischen den Behandlungsgruppen wurde mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt. Für den Vergleich der Gesamtansprechraten zwischen den Behandlungsarmen wurde die stratifizierte Methode von Miettinen und Nurminen verwendet, und die DOR wurde anhand der Mediane und Quartile nach Kaplan-Meier deskriptiv zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<b>Subgruppenanalysen</b> Für die primären Zielkriterien wurden folgende Subgruppen analysiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (<math>\leq 65</math> Jahre vs. <math>&gt; 65</math> Jahre)</li> <li>• Geschlecht (weiblich vs. männlich)</li> <li>• Geografische Region (Europa/Israel/Nordamerika/Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)</li> <li>• Ethnische Herkunft (hispanisch vs. nicht-hispanisch)</li> <li>• PD-L1-Status (positiv vs. negativ)</li> <li>• ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)</li> <li>• Lokalisation des Primärtumors (Magen vs. GEJ)</li> <li>• Histologischer Subtyp (diffus vs. intestinal vs. gemischt)</li> <li>• Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasiert)</li> <li>• Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung unter Erstlinientherapie (<math>&lt; 6</math> Monate vs. <math>\geq 6</math> Monate)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	Siehe Flow-Chart.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	<b>11. Mai 2015</b> Erster Patient, erste Visite <b>26. Oktober 2017</b> Interimsanalyse: Letzter Patient, letzte Visite <b>10. Juni 2021</b> Finale Analyse: Letzter Patient, letzte Visite
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Diese Studie ist abgeschlossen; die Daten basieren auf der finalen Analyse.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

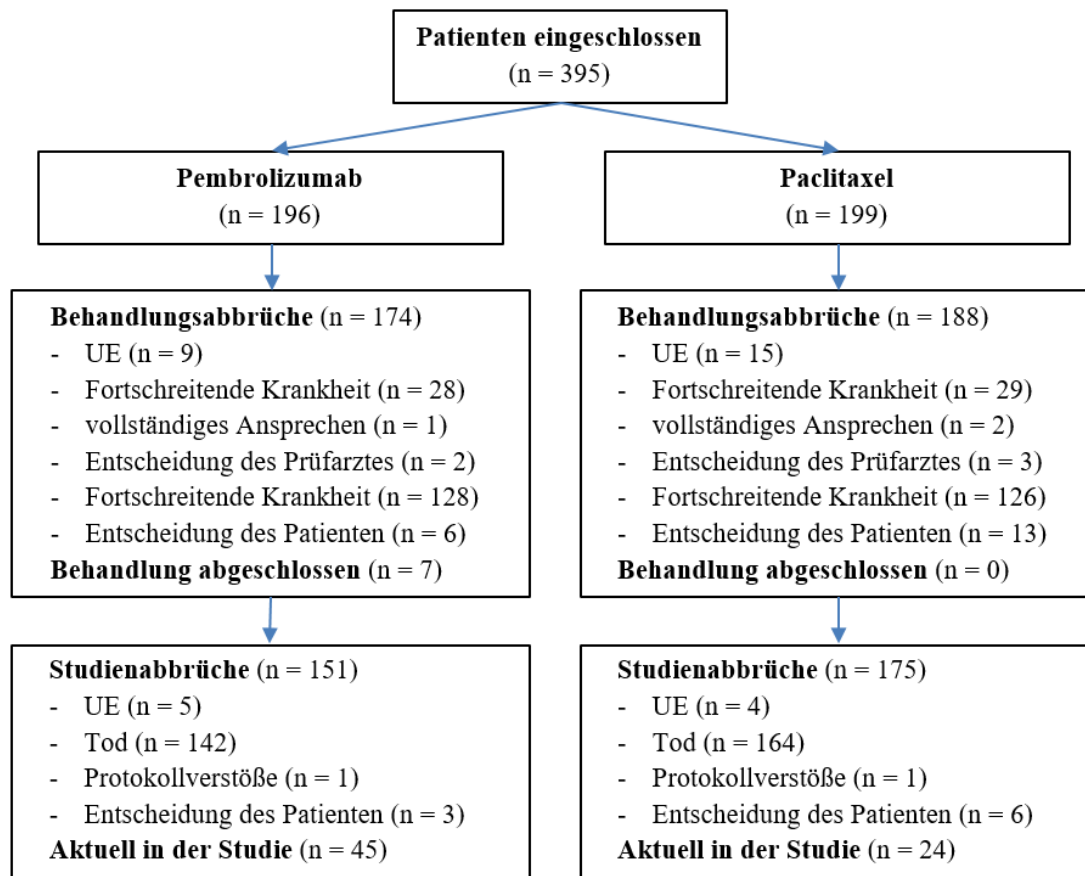


Abbildung 74 (Anhang): Patientenfluss der Studie KEYNOTE 061

Tabelle 4-164 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 158

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation KEYNOTE 158
<b>Studienziel</b>		
1	Titel und Zusammenfassung	Bei der Studie KEYNOTE 158 handelt es sich um eine nicht-randomisierte, multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Multikohortenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die auf prädiktive Biomarker untersucht werden (Kohorten A-M).
2	Hintergrund/Rationale	<p>In die Studie wurden Patienten mit den folgenden Tumorentitäten eingeschlossen:</p> <p><b>Kohorte A:</b> Anales Plattenepithelkarzinom  <b>Kohorte B:</b> Biliäres Adenokarzinom  <b>Kohorte C:</b> Neuroendokriner Tumor  <b>Kohorte D:</b> Endometriumkarzinom  <b>Kohorte E:</b> Plattenepithelkarzinom des Gebärmutterhalses  <b>Kohorte F:</b> Plattenepithelkarzinom der Vulva  <b>Kohorte G:</b> Kleinzelliges Lungenkarzinom  <b>Kohorte H:</b> Mesotheliom  <b>Kohorte I:</b> Schilddrüsenkarzinom  <b>Kohorte J:</b> Speicheldrüsenkarzinom</p> <p>Die Tumorentitäten wurden ausgewählt, weil (1) es sich jeweils um eine seltene bösartige Erkrankung handelt, (2) für jede ein erheblicher medizinischer Bedarf besteht, (3) es erste Hinweise auf ein klinisches Ansprechen auf Pembrolizumab bei diesen Erkrankungen gibt und (4) vorläufige Daten bei diesen seltenen Tumorindikationen (und bei anderen Tumorarten) haben Biomarker identifiziert, die möglicherweise das Ansprechen auf Pembrolizumab vorhersagen können.</p> <p><b>Kohorte K:</b> Patienten mit soliden Tumoren und hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) (mit Ausnahme von Patienten mit Kolorektalkarzinom)  <b>Kohorte L:</b> Patienten aus China mit soliden Tumoren und MSI-H oder dMMR  <b>Kohorte M:</b> Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren und TMB-H (Tumor Mutational Burden – high) (<math>\geq 10</math> mut/Mb), die auf mindestens eine vorherige systemische Therapie nicht angesprochen haben</p>
<b>Methoden</b>		
3a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten, die am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung <math>\geq 18</math> Jahre alt sind.</li> <li>- Patienten, mit histologisch oder zytologisch nachgewiesenem, fortgeschrittenem (metastasiertem und/oder unheilbarem) solidem Tumor, bei dem eine vorherige Standard-Erstlinienbehandlung versagt hat.</li> <li>- Patient hat einen fortgeschrittenen soliden Tumor (außer kolorektales Karzinom [CRC]) mit MSI-H (Kohorte K).</li> <li>- Eine auswertbare Gewebeprobe von einer nicht bestrahlten</li> </ul>

		<p>Tumorläsion zur Biomarkeranalyse.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumor, der positiv für einen oder mehrere der vorab festgelegten primären Biomarker war, die vom Zentrallabor untersucht wurden.</li> <li>- Eine radiologisch messbare Erkrankung auf der Grundlage von RECIST 1.1, die durch eine unabhängige zentrale radiologische Untersuchung bestätigt wurde.</li> <li>- Einen ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1.</li> <li>- Eine Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten.</li> <li>- Nachweis einer angemessenen Organfunktion.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient hat an einer anderen Pembrolizumab-Studie teilgenommen oder eine vorherige Therapie mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2- oder einem anderen immunmodulierenden mAb erhalten.</li> <li>- Innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung wurde eine Immunschwäche diagnostiziert oder eine systemische Steroidtherapie oder eine andere Form der immunsuppressiven Therapie durchgeführt.</li> <li>- Aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten 2 Jahren eine systemische Behandlung erforderte.</li> <li>- Patient hat innerhalb von 4 Wochen vor Studientag 1 einen Antikrebs mAb erhalten oder hat sich nicht von einem unerwünschten Ereignis (UE) erholt (d. h. <math>\leq</math> Grad 1 oder zur Baseline), die auf mAbs zurückzuführen war, die mehr als 4 Wochen zuvor verabreicht wurden.</li> <li>- Vorangegangene Chemotherapie, zielgerichtete niedermolekulare Therapie oder Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor Studientag 1 oder keine Genesung (d. h. <math>\leq</math> Grad 1 oder Baseline) von einem UE aufgrund eines zuvor verabreichten Mittels.</li> <li>- Bekanntwerden einer weiteren bösartigen Erkrankung innerhalb von 2 Jahren vor der Aufnahme in die Studie.</li> </ul> <p>1. Aktive Zentrales Nervensystem (ZNS)-Metastasen und/oder eine karzinomatöse Meningitis bekannt.</p>
<b>3b</b>	Methoden der Rekrutierung	-
<b>3c</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	54 Zentren in 18 Ländern: Australien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Republik Korea, Russische Föderation, Spanien, Südafrika und Vereinigte Staaten von Amerika.
<b>4</b> <b>ü</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen (Q3W) Außer für Kohorte M, hier gilt: Pembrolizumab 400 mg alle 6 Wochen (Q6W)

5	Zielsetzung	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie bei Patienten mit zuvor behandeltem lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom (Stadium IV) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder MSI-H
6	Primäre und sekundäre Zielkriterien	<p><b>Primäre Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluierung der ORR von Pembrolizumab, gemäß RECIST 1.1, bewertet durch ein unabhängiges Review-Komitee, bei Biomarker-unabhängigen Patienten mit fortgeschrittenen (metastasierten und/oder nicht resezierbaren) soliden Tumoren (Kohorten A bis J).</li> <li>- Evaluierung der ORR bei Pembrolizumab (MK-3475) gemäß RECIST 1.1, bewertet durch einen unabhängigen zentralen radiologischen Review, bei Biomarker selektierten Patienten mit einem der verschiedenen Arten von fortgeschrittenen (metastasierten und/oder nicht resezierbaren) soliden Tumoren (Kohorten A-K). Die primären Biomarker, die bewertet werden sollen, sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>• (1) die Tumorexpression von PD-L1 durch Immunhistochemie (IHC) (Kohorten A bis J),</li> <li>• (2) das Tumor-Genexpressionsprofil (GEP) durch Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid, RNA)-Analyse (Kohorten A bis J)</li> <li>• (3) MSI-H Status (Kohorten A bis K).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bewertung der Dauer des Ansprechens (DOR) (gemäß RECIST 1.1, bewertet durch ein unabhängiges Review-Komitee) bei Patienten, die Pembrolizumab erhalten und des Verhältnisses zwischen DOR und Tumor-PD-L1-Expression und GEP-Score.</li> <li>- Bewertung des progressionsfreien Überlebens (PFS) (gemäß RECIST 1.1, bewertet durch ein unabhängiges Review-Komitee) bei Patienten, die Pembrolizumab erhalten und des Verhältnisses zwischen PFS und Tumor-PD-L1-Expression und GEP-Score.</li> <li>- Bewertung des Gesamtüberlebens (OS) bei Patienten, die Pembrolizumab erhalten und des Verhältnisses zwischen OS und Tumor-PD-L1-Expression und GEP-Score.</li> <li>- Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab.</li> <li>- Bewertung der DOR (gemäß RECIST 1.1 bewertet durch ein unabhängiges Review-Komitee [IRC]) bei Patienten, die Pembrolizumab erhalten und des Verhältnisses zwischen DOR und MSI-H-Status des Tumors.</li> <li>- Bewertung des PFS (gemäß RECIST 1.1, bewertet durch das IRC) bei Patienten, die Pembrolizumab erhalten und des Verhältnisses zwischen PFS und MSI-H-Status des Tumors.</li> <li>- Bewertung des OS bei Patienten, die Pembrolizumab erhalten und des Verhältnisses zwischen dem MSI-H-Status des Tumors.</li> <li>- (Kohorte L): Bewertung von DOR und PFS (gemäß</li> </ul>

		<p>RECIST 1.1, bewertet durch den zentralen Bildgebungsanbieter) sowie OS bei Patienten, die Pembrolizumab erhalten und deren Beziehung zum MSI-H-Status des Tumors.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- (Kohorte L): Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab.</li> <li>- (Kohorte M): Bewertung von DOR und PFS (gemäß RECIST 1.1, bewertet durch einen zentralen Bildgebungsanbieter) sowie OS bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, bei denen mindestens eine Therapielinie versagt hat und ein TMB-H (<math>\geq 10</math> mut/Mb, FICDx-Assay) vorliegt, ausgenommen dMMR/MSI-H-Tumoren.</li> </ul> <p>(Kohorte M): Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab.</p>
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Ursprünglich sollten über einen Zeitraum von etwa 20 Monaten mindestens 200 und maximal 1.100 Patienten in diese Studie aufgenommen werden. Aufgrund der schnellen Rekrutierung wurde die Biomarker-Anreicherung nicht implementiert und die Rekrutierung in den Kohorten A-J wird fortgesetzt, bis etwa 100 Patienten in jeder Kohorte eingeschlossen sind. Darüber hinaus können etwa 350 Patienten in die MSI-H-Kohorte K aufgenommen werden. Zum Stichtag für diesen Bericht wurden 351 Patienten der Kohorte K zugeordnet.</p> <p>Bei einer Mindestzahl von 200 eingeschlossenen Patienten liegt die Wahrscheinlichkeit, im 95 %-KI der ORR-Punktschätzung ohne die SOC-ORR zu liegen, bei <math>&gt; 99</math> %, wenn die zugrunde liegende ORR in einer über alle Tumorarten gepoolten Population 25 % beträgt. Die Ansprechrate von 10 % basiert auf der Annahme, dass die Population für jede Tumorart voraussichtlich aus Patienten mit unheilbaren soliden Tumoren besteht, bei denen die Standardtherapie versagt hat und für die keine anderen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Die ORR für die begrenzten Behandlungsmöglichkeiten, die für diese Patientenpopulationen zur Verfügung stehen, liegt im Allgemeinen bei <math>&lt; 10</math> %. Die alternative objektive Ansprechrate wird als klinisch bedeutsame Verbesserung betrachtet, wenn das Ansprechen nachweislich dauerhaft ist.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Die Studie hat ein adaptives Design, bei dem mehrere Zwischenanalysen durchgeführt werden können. Da es sich um eine adaptive Studie handelt, werden die Wirksamkeits-/Unbedenklichkeitsdaten laufend überprüft.</p> <p>Für die Patienten der Gruppen A-J wurden zunächst alle Patienten (d. h. Patienten ohne Biomarker-Selektion) innerhalb jeder Tumorart aufgenommen.</p> <p>Die erste Zwischenanalyse von KEYNOTE 158 als Ganzes war zu dem Zeitpunkt geplant, an dem etwa 200 Patienten (unabhängig vom Biomarker-Status) für alle Tumorarten eingeschlossen und mindestens 18 Wochen lang auf Ansprechen bzw. Fortschreiten der Behandlung beobachtet worden waren. Die Obergrenze für alle Patienten innerhalb jeder Tumorart lag ursprünglich bei 50 Patienten, konnte aber auf Grundlage der Ergebnisse dieser oder einer anderen Zwischenanalyse erhöht werden. Aufgrund der schnellen Rekrutierung wurde die Strategie der Biomarker-Anreicherung anhand der Ergebnisse von</p>

		<p>Zwischenanalysen jedoch nicht in der ursprünglichen Gruppe von etwa 50 Patienten in jeder Kohorte durchgeführt, wie im Protokoll festgelegt. Die Studie setzte die Rekrutierung unabhängig vom Biomarker-Status in den Gruppen A-J fort.</p> <p>Im Anschluss an die erste Zwischenanalyse sind etwa vierteljährlich weitere Zwischenanalysen geplant, die Gruppen von Patienten aller Tumorarten einschließen, bei denen das Ansprechen bzw. der Fortschritt der Behandlung über mindestens einen bestimmten Zeitraum (z. B. mindestens 18 Wochen) beobachtet wurde. Darüber hinaus wird eine abschließende Analyse durchgeführt, wenn alle Patienten mehr als 45 Wochen lang in die Studie eingeschlossen waren.</p> <p>In jeder Zwischenanalyse sind die entsprechende objektive Ansprechrate und die Dauer des Ansprechens zu bewerten und in den folgenden Populationen (Unterpopulationen) zusammenzufassen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alle Patienten (d. h. Patienten ohne Biomarker-Selektion), gepoolt über alle Tumorarten</li> <li>2. Biomarker-selektierte Patienten, gepoolt über alle Tumorarten</li> <li>3. Alle Patienten innerhalb eines einzelnen Tumortyps</li> <li>4. Biomarker-ausgewählte Patienten innerhalb eines einzelnen Tumortyps.</li> </ol> <p>Zu den Biomarkern gehören PD-L1, GEP, MSI-H und TMB-H.</p> <p>Aufgrund der schnellen Rekrutierung in dieser Studie wurden jedoch weiterhin alle Teilnehmer bis zu etwa 100 Patienten innerhalb jeder Kohorte für die Gruppen A bis J in die Studie aufgenommen.</p> <p>Für die Patienten der Gruppe K (MSI-H) war ursprünglich geplant, bis zu etwa 100 Patienten mit MSI-H bei fortgeschrittenen soliden Tumoren mit Ausnahme des CRC in die Studie aufzunehmen. Die in den Gruppen A-J eingeschlossenen Patienten mit MSI-H werden zum Zweck der Analyse in die Gruppe K aufgenommen. Eine erste Zwischenanalyse wurde durchgeführt, nachdem 19 Patienten der Gruppe K mindestens 9 Wochen lang beobachtet worden. Diese Zwischenanalyse fasste die Daten von Patienten mit MSI-H in den Gruppen A-K zusammen und wurde durchgeführt, um die Einreichung eines ergänzenden Zulassungsantrags für Biologika (sBLA) für Pembrolizumab als Monotherapie zur Behandlung von Krebs mit MSI-H zu unterstützen.</p> <p>Damit die Wirksamkeit bei Patienten mit MSI-H in einem breiten Spektrum von Tumorarten weiter untersucht werden kann, wurde das Protokoll geändert (Änderung 158-07), um die Rekrutierung in Kohorte K auf etwa 350 Patienten und die Gesamtrekrutierung auf etwa 1.350 Patienten auszuweiten.</p>
<b>8</b>	Zuweisungsmethode (oder: Behandlungszuteilung)	
<b>9</b>	Verblindung	Es handelt sich um eine offene Studie: Sponsor, Prüfarzt und Proband sind nicht verblindet.
<b>10</b>	Analyseeinheit	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Studienteilnehmer
<b>11</b>	Statistische Methoden	Die Wirksamkeitsanalysen basierten auf der ASaT (All Subjects as Treated)-Population, welche alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis Pembrolizumab erhielten und bei denen die Möglichkeit bestand,



		<p>diese 6 Monate lang vor dem Daten-Cut-off zu beobachten. Der Punktschätzer und das 95%-KI für die ORR, basierend auf der IRC-Überprüfung gemäß RECIST 1.1, wurden unter Verwendung einer exakten Binomialverteilung (Methode von Clopper- und Pearson) angegeben. Patienten ohne Response-Daten wurden als Non-Responder gezählt.</p> <p>DOR und PFS, basierend auf der IRC-Überprüfung gemäß RECIST 1.1, wurden nach der Kaplan-Meier (KM)-Methode zusammengefasst. Das OS wurde ebenfalls nach der KM-Methode zusammengefasst. Die Patienten wurden bei der letzten Bewertung zensiert, wenn es kein PFS- oder OS-Ereignis gab.</p> <p>Die Sicherheitsanalysen basierten auf der ASaT-Population und umfassten alle Patienten mit MSI-H-Tumoren in Kohorte K, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p>
<b>Resultate</b>		
<b>12</b>	Patientenfluss	Siehe Flow-Chart.
<b>13</b>	Aufnahme/Rekrutierung (oder: nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung)	<p><b>1. Februar 2016</b></p> <p>Erste Visite erster Patient</p> <p>Studie laufend.</p>
<b>a: nach TREND 2004.</b>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

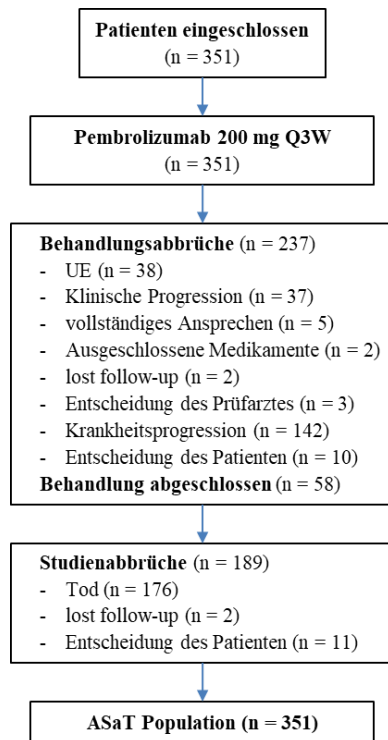


Abbildung 75 (Anhang): Patientenfluss der Studie KEYNOTE 158

Tabelle 4-165 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 059

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation KEYNOTE 059
<b>Studienziel</b>		
1	Titel und Zusammenfassung	<p>Bei der Studie KEYNOTE 059 handelt es sich um eine nicht-randomisierte, multizentrische, offene, einarmige Phase-II, Kohortenstudie (3 Kohorten) zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom im Magen oder gastroösophagealem Übergang die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben.</p> <p>Die Patienten wurden in drei Kohorten eingeschlossen:</p> <p>Kohorte 1: Patienten mit Fortschreiten der Erkrankung nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien für die fortgeschrittene Erkrankung erhielten Pembrolizumab Monotherapie.</p> <p>Kohorte 2: Patienten ohne Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhielten Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin, 5-Fluorouracil (5-FU) oder Capecitabin (nur für Patienten die in Japan eingeschlossen wurden).</p> <p>Kohorte 3: Patienten mit PD-L1 positivem Tumor ohne Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhielten Pembrolizumab Monotherapie.</p>
2	Hintergrund/Rationale	<p>Die Behandlungsoptionen für Patienten mit Magenkarzinom die bereits zwei vorherige Therapien erhalten haben sind begrenzt. Es liegen nur wenige Daten zum Ansprechen auf die Behandlung bei Patienten in dieser Behandlungslinie oder später vor. Basierend auf den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 012 wird erwartet, dass Pembrolizumab, sowohl in frühen als auch späten Therapielinien, beim Magenkarzinom eine bedeutende Aktivität aufweist. In Kohorte 1 der Studie werden daher Patienten mit Fortschreiten der Erkrankung nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien für die fortgeschrittene Erkrankung eingeschlossen. Patienten in Kohorte 1 werden mit einer Pembrolizumab Monotherapie behandelt.</p> <p>Gegenwärtige Erstlinienbehandlungen für metastasierenden Magenkrebs bestehen aus einer Kombinationschemotherapie, meist aus einem Platin-Wirkstoff und einen Fluoropyrimidin-Wirkstoff. Zusätzlich kann bei Patienten in gutem Gesundheitszustand ein Arzneimittel aus einer dritten Klasse (z. B. Taxan oder Anthrazyklin) hinzugefügt werden. Es wird daher erwartet, dass Pembrolizumab in Kombination mit einer Kombinationschemotherapie in der Erstlinie zum Behandlungserfolg bei Patienten mit Magenkarzinom beiträgt.</p> <p>Kohorte 2 dieser Studie ist ausgelegt, die Sicherheit und Verträglichkeit dieses Kombinationsschemas mit Cisplatin und 5-FU als Erstlinienbehandlung für die fortgeschrittene Erkrankung zu untersuchen. Standorte in Japan werden auch Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin erhalten.</p> <p>Kohorte 3 umfasst Patienten mit PD-L1-positivem Tumor ohne Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung. Diese Patienten erhalten eine Pembrolizumab-Monotherapie als Erstlinienbehandlung für die fortgeschrittene Erkrankung.</p>

<b>Methoden</b>		
<b>3a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Männliche/weibliche Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs werden in diese Studie aufgenommen. Um für die Teilnahme an dieser Studie in Frage zu kommen, muss der Patient folgende <b>Einschlusskriterien</b> erfüllen:</p> <p><b>Kohorte 1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progress nach mindestens zwei frühere Chemotherapien Für die Zwecke dieser Studie zählen perioperative, neoadjuvante und adjuvante Chemotherapien nicht als vorherige Therapien, es sei denn, der Patient hat während der adjuvanten Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach der adjuvanten Behandlung einen Progress erlitten. Das Datum des Progresses sowie die Art und Weise, wie das Fortschreiten festgestellt wurde, müssen bekannt sein und es müssen Unterlagen vorliegen, die das Fortschreiten während oder nach der Behandlung bestätigen. Frühere Therapieregime müssen ein Fluoropyrimidin- und Platindoublette enthalten haben (entweder als Teil einer Therapielinie oder einer adjuvanten Behandlung).</li> <li>• HER2/neu negativ oder im Falle von HER2 positiven Patienten musste eine vorangegangene Trastuzumab-Therapie erfolgt sein (Hinweis: Wenn der HER2/neu Status zuvor bestimmt wurde, ist dieses Ergebnis akzeptabel, aber der Status muss dokumentiert sein; bei Patienten mit unbekanntem Status wird der HER2/neu Status vor Ort bestimmt. Dokumentation einer vorangegangenen Therapie mit Trastuzumab war verfügbar.</li> </ul> <p><b>Kohorte 2 oder 3:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HER2/neu negativ.</li> <li>• Keine vorherige systemische Krebstherapie für metastasiertes oder fortgeschrittenes Adenokarzinom des Magens oder des GEJ. Für die Zwecke dieser Studie zählen perioperative, neoadjuvante und adjuvante Chemotherapien nicht als vorherige Therapien, es sei denn, die Krankheit ist während oder innerhalb von 6 Monaten nach der adjuvanten Chemotherapie fortgeschritten.</li> </ul> <p><b>Alle Kohorten:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Patient muss bereit und in der Lage sein, eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung für die Studie zu geben. Der Patient kann auch in die zukünftige biomedizinische Forschung einwilligen. Der Patient kann an der Hauptstudie teilnehmen, ohne an der zukünftigen biomedizinischen Forschung teilzunehmen.</li> <li>2. Am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung 18 ≥ Jahre alt.</li> <li>3. Histologisch oder zytologisch bestätigtes rezidivierendes oder metastasierendes Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, das durch lokale Therapien als nicht heilbar erachtet wird.</li> <li>4. Bereitschaft, neu gewonnenes oder archivierte Gewebe für die PD-L1-Biomarkeranalyse zur Verfügung zu stellen und Erhalt der Information über die Teilnahmeberechtigung (basierend auf der Qualität der Gewebeprobe für die Bewertung des PD-L1-Status) vor der nicht zufälligen Zuweisung. Neu gewonnenes Gewebe wird aus dem Magen und/oder dem GEJ (endoskopische Tumorbiopsie) oder</li> </ol>

		<p>aus einer metastatischen Lokalisation, FALLS im Rahmen der normalen klinischen Praxis entnommen. Wiederholte Proben können erforderlich sein, wenn kein adäquates Gewebe zur Verfügung gestellt wird.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. PD-L1-positiv, wenn der Patient einer Kohorte zugewiesen wird, die zum Zeitpunkt der Aufnahme nur Patienten mit positivem PD-L1-Status aufnimmt</li> <li>6. Messbare Erkrankung gemäß RECIST 1.1, die von einem zentralen Anbieter für Bildgebung bestimmt wurde. Tumorläsionen, die sich in einem zuvor bestrahlten Bereich befinden, gelten als messbar, wenn in diesen Läsionen ein Progress nachgewiesen wurde.</li> <li>7. ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 innerhalb von 3 Tagen vor der ersten Dosis der Studientherapie.</li> <li>8. Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten.</li> <li>9. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter sollten bereit sein, zwei Methoden der Geburtenkontrolle anzuwenden oder waren chirurgisch steril oder enthielten sich von heterosexuellen Aktivitäten während des gesamten Studienzeitraums bis 120 oder 180 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments. Die Dauer der Anwendung wird festgelegt, wenn die Patientin der Behandlung zugewiesen wird. Als gebärfähige Personen gelten diejenigen, die nicht chirurgisch sterilisiert waren oder deren letzte Menstruation nicht mehr als ein Jahr zurückliegt.</li> </ol> <p>Männliche Patienten sollten zustimmen, ab der ersten Dosis der Studientherapie bis 120 oder 180 Tage nach der letzten Dosis der Studientherapie eine angemessene Verhütungsmethode anzuwenden. Die Dauer wird festgelegt, wenn der Patient der Behandlung zugewiesen wird.</p> <p>Abstinenz ist akzeptabel, wenn dies der übliche Lebensstil und die bevorzugte Verhütungsmethode des Patienten ist.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>10. Nachweis einer adäquaten Organfunktion. Alle Laboruntersuchungen (Screening) sollten innerhalb von 3 Tagen vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden.</li> <li>11. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen innerhalb von 72 Stunden vor der ersten Dosis der Studienmedikation einen negativen Urin- oder Serumschwangerschaftstest vorweisen. Wenn der Urintest positiv ist oder nicht als negativ bestätigt werden kann, wird ein Serumschwangerschaftstest verlangt.</li> </ol> <p>Patienten müssen von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden, wenn die sie eines der folgenden <b>Ausschlusskriterien</b> erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gewichtsverlust &gt; 10 % innerhalb von 2 Monaten vor der ersten Dosis der Studientherapie.</li> <li>2. Bei der körperlichen Untersuchung gibt es klinische Anzeichen für Aszites.</li> <li>3. Nimmt derzeit an einer Studie teil und erhält eine Studientherapie oder hat an einer Studie mit einem Prüfpräparat teilgenommen und innerhalb von 4 Wochen nach der ersten Behandlungsdosis eine Studientherapie erhalten oder ein Prüfpräparat verwendet.</li> </ol>
--	--	---

		<ol style="list-style-type: none"> <li>4. Aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten 2 Jahren eine systemische Behandlung erfordert hat (d. h. mit krankheitsmodifizierenden Mitteln, Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten). Eine Ersatztherapie (z. B. Thyroxin, Insulin oder physiologische Kortikosteroidersatztherapie bei Nebennieren- oder Hypophyseninsuffizienz usw.) gilt nicht als systemische Behandlung.</li> <li>5. Haben eine Diagnose einer Immunschwäche oder innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung eine systemische Steroidtherapie oder eine andere Form der immunsuppressiven Therapie erhalten. Die Verwendung physiologischer Dosen von Kortikosteroiden (Prednison 10 mg oder Äquivalent) kann nach Rücksprache mit dem Sponsor genehmigt werden.</li> <li>6. Haben innerhalb von 4 Wochen vor dem ersten Studientag einen monoklonalen Antikörper (mAb) gegen Krebs erhalten oder sich nicht von unerwünschten Ereignissen erholt (d. h. <math>\leq</math> Grad 1 oder bei Studienbeginn), die auf Mittel zurückzuführen sind, die mehr als 4 Wochen zuvor verabreicht wurden.</li> <li>7. Die innerhalb von 2 Wochen vor dem ersten Studientag eine Chemotherapie, eine zielgerichtete niedermolekulare Therapie oder eine Strahlentherapie erhalten haben oder die sich nicht von unerwünschten Ereignissen aufgrund eines zuvor verabreichten Mittels erholt haben (d. h. <math>\leq</math> Grad 1 oder bei Studienbeginn).       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. <i>Hinweis:</i> Patienten mit einer Neuropathie <math>\leq</math> Grad 2 oder Alopezie <math>\leq</math> Grad 2 beim Screening sind Ausgenommen von diesem Kriterium sind Personen, die sich für die Studie qualifizieren können.</li> <li>b. <i>Hinweis:</i> Wenn der Patient einen größeren chirurgischen Eingriff erhalten hat, muss er sich nach dem Ermessen des Prüfarztes von der Toxizität und/oder den Komplikationen vor Beginn der Therapie ausreichend erholt haben.</li> </ol> </li> <li>8. Hat eine weitere bekannte bösartige Erkrankung, die fortschreitet oder eine aktive Behandlung erfordert. Zu den Ausnahmen gehören Basalzellkarzinome der Haut oder Plattenepithelkarzinome der Haut, die einer potenziell kurativen Therapie unterzogen wurden oder Gebärmutterhalskrebs in situ.</li> <li>9. Es sind aktive Metastasen des zentralen Nervensystems und/oder karzinomatöse Meningitis bekannt. Patienten mit bereits behandelten Hirnmetastasen können an der Studie teilnehmen, sofern sie stabil sind (ohne Anzeichen für ein Fortschreiten der Erkrankung anhand von bildgebenden Verfahren mindestens 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung und alle neurologischen Symptome sind auf den Ausgangswert zurückgegangen), keine Anzeichen für neue oder sich vergrößernde Hirnmetastasen aufweisen und mindestens 7 Tage vor der Studienbehandlung keine Steroide einnehmen. Diese Ausnahme gilt nicht für eine karzinomatöse Meningitis, die unabhängig von der klinischen Stabilität ausgeschlossen ist.</li> </ol>
--	--	---

		<p>10. Eine bekannte Vorgeschichte oder Anzeichen einer aktiven, nicht-infektiösen Pneumonitis.</p> <p>11. Sie haben eine aktive Infektion, die eine systemische Therapie erfordert.</p> <p>12. Vorgeschichte oder aktuelle Anzeichen einer Erkrankung (z. B. bekannter Mangel des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase), einer Therapie oder einer Laboranomalie, die die Ergebnisse der Studie verfälschen, die Teilnahme des Patienten während der gesamten Dauer der Studie beeinträchtigen könnte (klinische oder endoskopische Anzeichen einer tumorbedingten Obstruktion) oder deren Teilnahme nicht im besten Interesse des Patienten liegt (z. B. eine Kontraindikation für die Anwendung von Cisplatin, 5-FU oder Capecitabin bei Patienten in Japan) nach Ansicht des behandelnden Prüfers.</p> <p>13. Bekannte psychiatrische Störungen oder Drogenmissbrauch, die die Kooperation mit den Anforderungen der Studie beeinträchtigen würden.</p> <p>14. Schwanger oder stillend oder innerhalb der voraussichtlichen Dauer der Studie, beginnend mit dem Screening bis 120 bzw. 180 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung, ein Kind erwartet oder zeugt. Die Dauer richtet sich nach der Kohorte, der der Patient zugewiesen werden soll.</p> <p>15. Vorangegangene Therapie mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Wirkstoff.</p> <p>16. Bekannte Vorgeschichte mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) (HIV 1/2-Antikörper).</p> <p>17. Bekannte chronische oder akute Hepatitis B (z. B. HBsAg-reaktiv) oder Hepatitis C Infektion (z. B. Nachweis von HCV-RNA [qualitativ]).</p> <p>18. Impfung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor dem geplanten Beginn der Studientherapie.</p> <p style="padding-left: 20px;">a. <i>Hinweis:</i> Bei den saisonalen Grippeimpfstoffen zur Injektion handelt es sich in der Regel um inaktivierte Grippeimpfstoffe, die zugelassen sind; bei den intranasalen Grippeimpfstoffen (z. B. Flu-Mist®) handelt es sich jedoch um attenuierte Lebendimpfstoffe, die nicht zugelassen sind.</p> <p>2. Ein unmittelbares Familienmitglied (z. B. Ehepartner, Elternteil, Erziehungsberechtigter, Geschwister oder Kind) ist oder hat, das in der Prüfstation oder beim Sponsor direkt an dieser Prüfung beteiligt ist, es sei denn, die Ethikkommission (institutional review board, IRB) hat eine Genehmigung (durch den Vorsitzenden oder einen Beauftragten) erteilt, die eine Ausnahme von diesem Kriterium für einen bestimmten Patienten erlaubt.</p>
<b>3b</b>	Methoden der Rekrutierung	-
<b>3c</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Es gibt 67 Zentren in den folgenden 17 Ländern: Australien, Chile, Estland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Litauen, Peru, Portugal, Rumänien, Russland, Südkorea, Vereinigte Staaten von Amerika und Vereinigtes Königreich.

4	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Kohorte 1:</b> Pembrolizumab 200 mg (intravenöse [i. v.] Infusion) Tag 1 eines jeden 3-Wochenzyklus</p> <p><b>Kohorte 2:</b> Pembrolizumab 200 mg (i. v. Infusion) Tag 1 eines jeden 3-Wochenzyklus + Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> (i. v. Infusion) Tag 1 eines jeden 3-Wochenzyklus für 6 Zyklen + 5-FU<sup>a</sup> 800 mg/m<sup>2</sup> (kontinuierliche i. v. Infusion über 120 Stunden) Tag 1-5 eines jeden 3-Wochenzyklus</p> <p><b>Kohorte 3:</b> Pembrolizumab 200 mg (i. v. Infusion) Tag 1 eines jeden 3 Wochenzyklus</p> <p><sup>a</sup> In Kohorte 2 wird in japanischen Zentren Cisplatin in Kombination mit 5-FU oder Capecitabin verabreichen. Dabei werden 1.000 mg/m<sup>2</sup> Capecitabin zweimal täglich (BID) (oral) an Tag 1-14 eines jeden 3 Wochenzyklus gegeben.</p>
5	Zielsetzung	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom im Magen oder gastroösophagealem Übergang die mindestens 2 Vortherapien erhalten haben.
6	Primäre und sekundäre Zielkriterien	<p><b>Primäre Studienziele</b> für die Beurteilung von Pembrolizumab als Monotherapie und in Kombination mit Cisplatin + 5-Fluorouracil (5-FU) oder in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin bei Patienten mit rezidiertem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) sind:</p> <p><b>Alle Kohorten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen (Q3W) als Monotherapie und in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin.</li> </ul> <p><b>Kohorte 1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Objektiven Ansprechrate (objective response rate, ORR) bei <u>allen</u> Patienten und bei Patienten mit <u>positivem PD-L1-Status</u> gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 beurteilt durch die zentrale Radiologie.</li> </ul> <p><b>Kohorte 3:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der ORR gemäß RECIST 1.1 bewertet durch die zentrale Radiologie.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Studienziele</b> für die Beurteilung von Pembrolizumab als Monotherapie und in Kombination mit Cisplatin + 5-FU bei Patienten mit rezidiertem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ sind:</p> <p><b>Alle Kohorten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem PD-L1-Status und Wirksamkeitsendpunkten bei Patienten mit rezidiertem und/oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder GEJ, die Pembrolizumab (als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie) erhalten.</li> </ul> <p><b>Kohorte 1:</b></p>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR) gemäß RECIST 1.1 durch zentrale radiologische Beurteilung bei <u>allen</u> Patienten und bei Patienten mit <u>positivem PD-L1-Status</u>.</li> <li>• Bewertung der ORR und DOR gemäß irRECIST durch zentrale radiologische Beurteilung bei <u>allen</u> Patienten und bei Patienten mit <u>positivem PD-L1-Status</u>.</li> <li>• Bewertung der Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR) gemäß RECIST 1.1 und irRECIST durch zentrale radiologische Beurteilung.</li> <li>• Bewertung des PFS und Gesamtüberlebens (OS) bei <u>allen</u> Patienten und bei Patienten mit <u>positivem PD-L1-Status</u>.</li> </ul> <p><b>Kohorte 2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Antitumoraktivität anhand ORR gemäß RECIST 1.1 durch zentrale radiologische Beurteilung für <u>alle</u> Patienten und bei Patienten mit <u>positivem PD-L1-Status</u>.</li> <li>• Bewertung der ORR gemäß irRECIST durch zentrale radiologische Beurteilung bei <u>allen</u> Patienten und Patienten mit <u>positivem PD-L1-Status</u>.</li> <li>• Bewertung von DOR, DCR, PFS und OS gemäß RECIST 1.1 und irRECIST durch zentrale radiologische Beurteilung bei <u>allen</u> Patienten und bei Patienten mit <u>positivem PD-L1-Status</u>.</li> </ul> <p><b>Kohorte 3:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der DOR gemäß RECIST 1.1 durch zentrale radiologische Beurteilung bei Patienten mit <u>positivem PD-L1-Status</u>.</li> <li>• Bewertung von ORR und DOR gemäß irRECIST durch zentrale radiologische Beurteilung bei Patienten mit <u>positivem PD-L1-Status</u>.</li> <li>• Bewertung von DCR, PFS und OS gemäß RECIST 1.1 und irRECIST durch zentrale radiologische Beurteilung bei Patienten mit <u>positivem PD-L1-Status</u>.</li> </ul> <p><b>Explorative Studienziele</b> für die Beurteilung der Wirksamkeit von Pembrolizumab als Monotherapie und in Kombination mit Cisplatin + 5-FU bei Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ sind:</p> <p><b>Alle Kohorten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung pharmakokinetischer Parameter und bezüglich des Vorliegens von Antikörpern gegen das Arzneimittel nach intravenöser Verabreichung von Pembrolizumab 200 mg Q3W als Monotherapie und in Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Cisplatin und Capecitabin.</li> <li>• Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Behandlung mit Pembrolizumab und Biomarkern, die das Ansprechen vorhersagen (z. B. genetische Variation, sPDL1 im Serum), unter Verwendung von neu gewonnenem oder archiviertem, in Formaldehyd und Paraffin fixiertem Tumorgewebe und/oder Blut (einschließlich Vollblut, Serum und Plasma).</li> </ul> <p>Vergleich der Performance des PD-L1-Tests bezüglich neu gewonnener und archivierter Gewebeproben.</p>
--	--

<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><b>Kohorte 1:</b></p> <p>Die Gesamtstichprobengröße wird auf etwa 210 geschätzt. Die untere Grenze des 95%-KI der ORR liegt bei über 10 %, wenn von 210 Patienten mindestens 31 Patienten ansprechen.</p> <p>Unter der Annahme, dass die Prävalenz von PD-L1-positiven Patienten auf der Grundlage der Zwischenanalyse 50 % beträgt und etwa 33 Patienten mit positivem PD-L1-Status während des Zeitraums eingeschlossen werden, in dem nur PD-L1-positiv Patienten rekrutiert werden, ergibt sich eine Gesamtzahl von etwa 120 Patienten mit positivem PD-L1-Status in Kohorte 1.</p> <p><b>Kohorte 2:</b></p> <p>Für die „All-Comer“-Population werden etwa 18 Patienten eingeschlossen.</p> <p><b>Kohorte 3:</b></p> <p>Es werden etwa 25 Patienten mit positivem PD-L1-Status eingeschlossen. Unter Verwendung von Bayes'schen Stichprobenmethoden und unter der Annahme eines einheitlichen Priors für die Ansprechrate (Beta-Binomial-Prior mit Beta (1, 1)) ergibt sich bei der Beobachtung von nicht mehr als 8 Patienten mit Ansprechen (Responder) (d. h. beobachtete ORR <math>\leq</math> 32 %) eine Posteriorwahrscheinlichkeit von <math>\geq</math> 77 %, dass die wahre ORR unter 40 % liegt (ORR für die Standardtherapie).</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalyse (<b>Kohorte 1</b>)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die Rekrutierung beginnt mit der „All-Comer“-Population. Nachdem ~40 Patienten aufgenommen wurden und der PD-L1-Assay verfügbar ist, wird die Aufnahme von Patienten mit positivem PD-L1-Status fortgesetzt und die Aufnahme von Patienten mit negativem PD-L1-Status pausiert.</li> <li>2. Eine Interimsanalyse (überprüft von der externen DMC) wird durchgeführt, wenn die Bewertung des Ansprechens der ursprünglich aufgenommenen „All-Comer“-Patienten (n ~40) vorliegt. Der Zweck dieser Interimsanalyse ist die Überprüfung der Nutzlosigkeit (Futility) der Behandlung bei den Patienten mit negativem PD-L1-Status. Es wird geschätzt, dass etwa 25 Patienten mit negativem PD-L1-Status in diese Interimsanalyse einbezogen werden.</li> </ol> <p>Wenn das Futility-Kriterium nicht überschritten ist, wird die Rekrutierung von Patienten mit negativem PD-L1-Status weitergeführt. Die Rekrutierung der Studie endet, wenn mindestens 80 Patienten, die die überarbeiteten Einschlusskriterien erfüllen, in die Studie aufgenommen wurden. Wenn das Futility-Kriterium für Patienten mit negativem PD-L1-Status überschritten ist, werden nur noch Patienten mit positivem PD-L1-Status in die Studie aufgenommen, bis mindestens 90 Patienten mit negativem PD-L1-Status eingeschlossen wurden.</p>
<b>8</b>	Zuweisungsmethode (oder: Behandlungszuteilung)	
<b>9</b>	Verblindung	Es handelt sich um eine offene Studie: Sponsor, Prüfarzt und Proband sind nicht verblindet.
<b>10</b>	Analyseeinheit	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Studienteilnehmer

11	Statistische Methoden	<p>Für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte (ORR, DCR, PFS, OS) wurde die Population aller behandelten Patienten (All Subjects as Treated, ASaT) verwendet. Diese Population umfasst alle zugewiesenen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben.</p> <p>Für die Analyse der Sicherheit wurde die ASaT-Population verwendet.</p> <p><b>Kohorte 1:</b></p> <p>Zur Überprüfung der Hypothese wird die ORR der Patienten mit positivem PD-L1-Status bzw. die ORR aller Patienten mit historischen Daten für die ORR verglichen. Der Punktschätzer und das 95 %-KI für die ORR wird anhand des exakten Binomialtests geschätzt (Clopper &amp; Pearson 1934).</p> <p><b>Kohorte 2:</b></p> <p>Der primäre Endpunkt ist die Analyse der Sicherheit. Der sekundäre Endpunkt ist die Schätzung der ORR, das 95 % KI für die ORR wird anhand des exakten Binomialtests ermittelt. Es gibt keine statistische Hypothese.</p> <p><b>Kohorte 3:</b></p> <p>Der primäre Endpunkt ist die ORR. Der Punktschätzer und das 95 %-KI für die ORR wird anhand des exakten Binomialtests ermittelt (Clopper &amp; Pearson 1934). Es gibt keine statistische Hypothese.</p> <p><b>Kohorte 1 und 3:</b></p> <p>Patienten in der primären Analysepopulation (ASaT) ohne ORR-Daten wurden als Non-Responder gezählt.</p> <p>Für die DOR werden Kaplan-Meier-Kurven und geschätzte Mediane aus den Kaplan-Meier-Kurven angegeben, sofern sinnvoll.</p> <p>Für Sicherheit und Verträglichkeit werden die Anzahl und die prozentualen Anteile der Patienten mit unerwünschten Ereignissen berichtet.</p>
<b>Resultate</b>		
12	Patientenfluss	Siehe Flow-Chart.
13	Aufnahme/Rekrutierung (oder: nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung)	<p><b>3. Februar 2015</b></p> <p>Erster Patient, erste Visite</p> <p><b>21. April 2017</b></p> <p>Letzter Patientenbesuch, Cutoff (Daten)</p> <p><b>23. Juli 2021</b></p> <p>Finale Analyse: Letzter Patient, letzte Visite</p>
<b>a: nach TREND 2004.</b>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

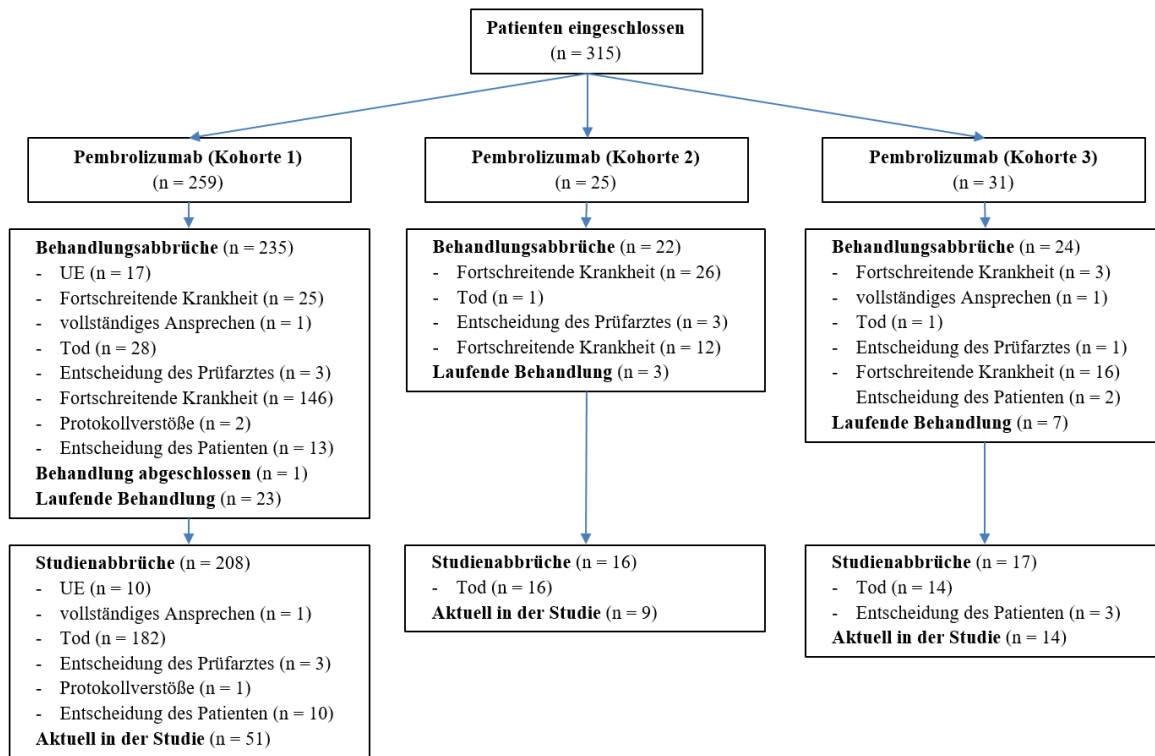


Abbildung 76 (Anhang): Patientenfluss der Studie KEYNOTE 059

Tabelle 4-166 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TAGS (54)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Trifluridin/Tipiraci + BSC mit Placebo + BSC in Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom und mindestens zwei Vortherapien für das fortgeschrittene Stadium
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte, Phase-III-Studie mit zwei parallelen Gruppen (Trifluridin/Tipiracil + BSC versus Placebo + BSC)
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine
<b>4</b>	Probanden/Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorliegende schriftliche Einverständniserklärung</li> <li>2. Histologisch bestätigtes nicht resektables, metastasiertes Adenokarzinom des Magens einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs gemäß Klassifikation der American Joint Committee on Cancer in der 7. Auflage. Dokumentation der Tumorphistologie (Primärtumor oder Metastase) musste vor Einschluss in die Studie vorliegen. Die Beteiligung des gastroösophagealen Übergangs wurde endoskopisch, radiologisch, chirurgisch oder pathologisch dokumentiert.</li> <li>3. Patienten mussten mindestens zwei Vortherapien (mit mindestens einem Therapiezyklus pro Therapieregime) für das fortgeschrittene Stadium erhalten haben und auf die vorherige Therapie nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Vorherige Therapie(n) musste(n) ein Fluoropyrimidin, Platin und entweder ein Taxan und/oder Irinotecan-haltiges Therapieregime umfassen; sofern verfügbar mussten Patienten mit HER2-positivem Tumor eine Anti-HER2-Therapie erhalten haben.</li> <li>b. Patienten mit, mittels bildgebender Verfahren bestätigtem, Progression während oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Dosis der zuletzt verabreichten Therapie.</li> <li>c. Patienten die ihre letzte vorherige Therapie aufgrund von unerwünschten Toxizitäten, welche einen Therapieabbruch gerechtfertigt haben, abgebrochen haben, und die daher nicht erneut mit demselben Arzneimittel behandelt werden dürfen, durften an der Studie teilnehmen.</li> <li>d. Bei Patienten mit Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss einer postoperativen</li> </ol> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>adjuvanten Chemotherapie oder Chemoradiotherapie, wurde die adjuvante Therapie als eine einzige Therapie für das fortgeschrittene Stadium gewertet. Bei Patienten die sowohl eine prä- als auch eine postoperative adjuvante Chemotherapie erhalten haben und während oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss dieser Therapie ein Rezidiv entwickelt haben, wurde die adjuvante Therapie nur als eine einzelne Therapie für das fortgeschrittene Stadium gewertet, sofern bei der prä- und postoperativen Therapie dasselbe Therapieregime verabreicht wurde.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Messbare oder nicht messbare Läsionen gemäß RECIST 1.1.</li> <li>5. Fähig die Studienmedikation oral einzunehmen (Studienmedikation wurde nicht über eine Ernährungssonde verabreicht).</li> <li>6. Mindestens 18 Jahre alt (<math>\geq 20</math> Jahre für Patienten in Japan).</li> <li>7. ECOG-Leistungsstatus 0 oder 1 zum Zeitpunkt der Randomisierung.</li> <li>8. Adäquate Organfunktion festgelegt durch folgende Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Absolute Neutrophilenzahl <math>\geq 1.500/\text{mm}^3</math> (entspricht <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> internationale Einheit, IE).</li> <li>b. Thrombozytenzahl <math>\geq 100.000/\text{mm}^3</math> (entspricht <math>\geq 100 \times 10^9/l</math> IE).</li> <li>c. Hämoglobinwert <math>\geq 9,0</math> g/dl vor der Randomisierung basierend auf Messungen von vor 2 Wochen nach der letzten Transfusion.</li> <li>d. Aspartataminotransferase und Alaninaminotransferase innerhalb des <math>\leq 3,0</math>-fachen des oberen Normwerts; bei gestörter Leberfunktion aufgrund von Lebermetastasen innerhalb des <math>\leq 5</math>-fachen des oberen Normwerts.</li> <li>e. Gesamtbilirubin innerhalb des <math>\leq 1,5</math>-fachen des oberen Normwerts (außer für Grad 1 Hyperbilirubinämie aufgrund Gilbert Syndrom).</li> <li>f. Serumkreatinin <math>\leq 1,5</math> mg/dl</li> </ol> </li> <li>9. Fähig und einverstanden, sich den angestrebten Visiten und Prozeduren zu unterziehen.</li> <li>10. Gebärfähige Frauen benötigten innerhalb von sieben Tagen vor der ersten Einnahme der Studienmedikation einen negativen Schwangerschaftstest (Urin oder Serum). Männer und Frauen mussten zustimmen vor der ersten Einnahme der Studienmedikation und bis 6 Monate nach der letzten Dosis eine effektive Verhütungsmethode anzuwenden. Frauen nach Gebärmutterentfernung oder ausgebliebener Regelblutung über 12 aufeinander folgende Monate ohne medizinische Ursache benötigten keinen Schwangerschaftstest oder Verhütungsmethode.</li> </ol> <p><u>Ausschlusskriterien:</u> Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, wenn einer der folgenden Punkte zutraf:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Schwere Erkrankung oder gesundheitliche Beschwerden, einschließlich, jedoch nicht ausschließlich, folgende: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Andere gleichzeitig vorliegende aktive bösartige Erkrankungen. Hiervon ausgenommen sind Patienten mit einer bösartigen Erkrankung, die seit mehr als 5 Jahren krankheitsfrei sind oder Patienten mit einem durch eine angemessene Behandlung als geheilt geltenden in-situ Karzinom.</li> <li>b. Bekannte Hirnmetastasen oder leptomeningeale Metastasen.</li> <li>c. Aktive Infektion (d. h. infektionsbedingte erhöhte Körpertemperatur von <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>) einschließlich einer aktiven oder nicht ausgeheilten Pneumonie/Pneumonitis.</li> <li>d. Darmverschluss, pulmonale Fibrose, Nierenversagen, Leberversagen oder zerebrovaskuläre Störung.</li> <li>e. Unkontrollierter Diabetes.</li> <li>f. Myokardinfarkt innerhalb von 12 Monaten vor der Randomisierung, schwere/instabile Angina, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz im Stadium III oder IV gemäß Klassifikation der New York Heart Association.</li> <li>g. Gastrointestinale Blutungen (Grad <math>\geq 3</math>) innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung.</li> <li>h. Bekannte HIV-Infektion, Erkrankungen die mit dem Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) zusammenhängen oder eine chronische oder akute Hepatitis B-oder Hepatitis C-Erkrankung.</li> <li>i. Patienten mit Autoimmunerkrankungen oder Patienten, die für eine frühere Organtransplantation eine immunsuppressive Therapie erhalten.</li> <li>j. Psychiatrische Erkrankung, die das mit der Studienteilnahme oder der Einnahme der Studienmedikation einhergehende Risiko erhöhen könnte oder die Interpretation der Studienergebnisse behindern könnte.</li> </ol> </li> <li>2. Patienten, auf die Folgendes innerhalb des angegebenen Zeitraums in Bezug auf die Randomisierung zutrifft: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Großer chirurgischer Eingriff innerhalb von 4 Wochen (vor der ersten Gabe der Studienmedikation musste die Operationsnarbe vollständig verheilt sein).</li> <li>b. Einnahme jeglicher Krebstherapie innerhalb von 3 Wochen.</li> <li>c. Großflächige Bestrahlung innerhalb von 4 Wochen oder lokale Bestrahlung innerhalb von 2 Wochen.</li> <li>d. Einnahme jeglichen Arzneimittels oder Medizinprodukts, welches sich in der klinischen Entwicklung befindet, innerhalb von 4 Wochen.</li> </ol> </li> <li>3. Vorherige Einnahme von Trifluridin/Tipiracil.</li> <li>4. Bestehende Toxizität vom CTCAE-Grad <math>\geq 2</math>, welche auf eine vorherige Therapie zurückzuführen ist</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		(ausgenommen Anämie, Alopezie, Hautpigmentierung und platininduzierte Neurotoxizität). 5. Schwangere oder stillende Frauen. 6. Patient ist aus Sicht des Prüfarztes ungeeignet für die Teilnahme an der Studie. 7. Bekannte oder vermutete Hypersensitivität gegenüber Trifluridin/Tipiracil oder eines seiner Zusatzstoffe.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 110 Zentren in 17 Ländern (Anzahl der Zentren): Italien (14), USA (12), Türkei (11), Frankreich (9), Japan (9), Portugal (9), UK (7), Israel (6), Spanien (6), Russische Föderation (5), Tschechische Republik (4), Deutschland (4), Polen (4), Weißrussland (3), Belgien (3), Irland (3), Rumänien (1)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Intervention:</u> Die initiale Dosis von Trifluridin/Tipiracil beträgt morgens und abends 35 mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche, eingenommen jeweils nach den Mahlzeiten über zwei Wochen jeweils für fünf Tage gefolgt von zwei Tagen Pause. Dieser Behandlung folgt eine zweiwöchige Pause (entspricht einem vier-wöchigen Zyklus). Der gesamte Behandlungszyklus wird wiederholt bis zum Erreichen eines der Abbruchkriterien. Der Wirkstoff liegt in zwei Dosierungen vor; 15 mg (15 mg Trifluridin/7,065 mg Tipiracil: weiße, runde Filmtabletten) und 20 mg (20 mg Trifluridin/9,42 mg Tipiracil: hellrote, runde Filmtabletten).  <u>Kontrolle:</u> Das Behandlungsschema sowie Aussehen und Zusammensetzung bis auf den Wirkstoff der Tabletten entspricht dem der Interventionsgruppe.
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	<u>Primäre Zielkriterien:</u> Vergleich des Gesamtüberlebens definiert als Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod in der Interventionsgruppe mit der Kontrollgruppe.  <u>Wesentliche sekundäre Zielkriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vergleich des progressionsfreien Überlebens definiert als Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder Tod jedweder Ursache. Patienten, die ohne radiologisch diagnostiziertes Fortschreiten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums am Leben waren, wurden zum letzten radiologisch erhobenen Befund zensiert. Patienten die vor der Progression eine andere Antikrebstherapie erhalten haben oder Patienten mit klinischer Progression wurden zum letzten radiologisch erhobenen Befund vor dem Beginn der Antikrebstherapie zensiert.</li> <li>Sicherheit und Verträglichkeit</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Andere sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtansprechrare: Die Gesamtansprechrare ist der Anteil der Patienten, die der Einschätzung des Prüfarztes nach (an Hand der radiologischen Befunde mittels der RECIST-Kriterien Version 1.1) auf die Studienbehandlung ansprechen (komplettes oder partielles Ansprechen). Die Auswertung der Gesamtansprechrare wurde mit der ITT-Population durchgeführt, beschränkt auf Patienten mit mindestens einer Target-Läsion. Die Einteilung der Patienten für die Analyse erfolgte anhand des besten Ansprechens (komplettes oder partielles Ansprechen). Falls zutreffend, wurde ein Ansprechen nach einer vorausgegangenen radiologischen Progression oder nach der Gabe anderer Antikrebstherapie ausgeschlossen.</li> <li>• Krankheitskontrollrate: Die Krankheitskontrollrate ist definiert als der Anteil der Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen oder stabiler Erkrankung (falls diese über mindestens sechs Wochen anhielt).</li> <li>• Dauer des Ansprechens: Für alle Patienten, die ein komplettes oder partielles Ansprechen aufweisen: Zeit vom ersten Ansprechen (komplettes oder partielles Ansprechen) bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod gleich aus welchem Grund. Lebende Patienten ohne Anzeichen einer Krankheitsprogression wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor dem Beginn jedweder anderen antitumoralen Therapie zensiert.</li> <li>• Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-Leistungsstatus bis zu einem Wert von <math>\geq 2</math>, definiert als Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum erstmaligen Eintreten eines ECOG-Leistungsstatus <math>\geq 2</math>. Patienten die keinen ECOG-Leistungsstatus von 2 oder mehr erreichen, wurden zum letzten erhobenen ECOG-Leistungsstatus zensiert.</li> <li>• Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und STO22</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wurden 500 Patienten im Zuteilungsverhältnis von 2 : 1 (Trifluridin/Tipiracil:Placebo) randomisiert.</p> <p>Die Fallzahl wurde ausgehend von einem Behandlungseffekt von 0,70 (HR) für Tod, unter der Annahme einer Power von 90 % und einem einseitigen Signifikanzniveau <math>\alpha</math> von 2,5 % festgelegt. Es wurde eine Rekrutierungszeit von 18 Monaten und einer Sterberate von 5 % pro Jahr für die Schätzung angenommen.</p> <p>Die finale Analyse des Gesamtüberlebens sollte nach dem Eintreten von 384 Todesfällen durchgeführt werden.</p> <p>Unter der Annahme einer medianen Überlebenszeit von 5 Monaten im Kontrollarm wurde die primäre Analyse nach etwa 8 Monaten nach der Randomisierung des letzten Patienten erwartet. Die mediane Überlebenszeit im Kontrollarm wurde</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		anhand der in den Studien REGARD (Zweitlinientherapie mit Ramucirumab, Phase-III-Studie) und GRANITE (Zweit- und Drittlinientherapie mit Everolimus, Phase-III-Studie) beobachteten medianen Gesamtüberlebenszeiten von 3,8 bzw. 4,3 Monaten geschätzt. Diese Schätzung wurde um 5 Monate erhöht, um den höheren Median im Gesamtüberleben im Kontrollarm zu berücksichtigen.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war eine Interimsanalyse nach dem Eintreten der Hälfte der geplanten Ereignisse (192 Todesfälle) geplant. Die Interimsanalyse wurde am 31.08.2017 basierend auf 220 Ereignissen durchgeführt. Eine Sensitivitätsanalyse wurde basierend auf 192 Ereignissen durchgeführt.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Geeignete Patienten wurden zufällig und verblindet im Verhältnis 2 : 1 in die Interventionsgruppe und die Kontrollgruppe eingeteilt. Die Randomisierung erfolgte zentral über ein Interaktives Voice/Web Response System (IXRS) basierend auf einer dynamischen Allokationsmethode.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Region (Japan versus Rest der Welt)</li> <li>• ECOG-Leistungsstatus (0 versus 1)</li> <li>• Vorherige Ramucirumab-Behandlung (Ja versus Nein)</li> </ul>
<b>9</b>	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 Geheimhaltung der Behandlungsfolge wurde durch das zentrale Randomisierungsverfahren und die zentrale Vergabe der Patientennummern über das IXRS gewährleistet.
<b>10</b>	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?	Zentrales Randomisierungsverfahren, das von den Studienzentren über IXRS abgerufen wurde.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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	a) ja b) ja c) ja Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, d. h. weder Patient noch Prüfarzt oder Sponsor wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Trifluridin/Tipiracil und Placebo waren identisch im Aussehen

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	und die Menge der einzunehmenden Tabletten richtete sich in der gleichen Art und Weise nach der Körperoberfläche des Patienten. Die Verpackung trug nur die Packungsnummer, die mittels des IXRS dem Patienten zugeordnet war.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Interventionen waren identisch.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>ITT-Population: alle Patienten, die randomisiert und den Behandlungsgruppen zugeteilt wurden.</p> <p>AT-Population: alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Auswertungen beziehen sich auf die tatsächlich erhaltene Medikation. Diese Population wird für die Analyse der Sicherheitsendpunkte verwendet. Alle Analysen bezüglich dieser Population basieren auf der mittels des IXRS vergebenen Zuordnung der Behandlungsmethode.</p> <p>Tumor Response-Population: alle Patienten, der ITT-Population, mit messbarer Erkrankung (mindestens eine Zielläsion zur Baseline) sowie mindestens einer Tumorevaluation während der Studienbehandlung. Patienten mit fortschreitender Erkrankung oder aufgrund der Krebserkrankung verstorbene Patienten wurden ebenfalls in dieser Population evaluiert. Alle Analysen bezüglich dieser Population basieren auf der mittels des IXRS vergebenen Zuordnung der Behandlungsmethode.</p> <p>Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-Leistungsstatus bis zu einem Wert von <math>\geq 2</math> und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit der ITT-Population durchgeführt. Für die Analyse des Gesamtansprechens und der Krankheitskontrollrate wurde die TR-Population verwendet.</p> <p><u>Gesamtüberleben:</u></p> <p>Der Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit den Faktoren Behandlung (ja/nein) und den drei Stratifizierungsfaktoren durchgeführt. Kaplan-Meier-Schätzungen für das Gesamtüberleben und Kaplan-Meier-Überlebenskurven wurden für jede der Behandlungsgruppen dargestellt. Der Median der Kaplan-Meier-Schätzungen zu den Zeitpunkten 3, 6, 9 und 12 Monaten zusammen mit den zweiseitigen 95 %-KI(nach Brookmeyer and Crowley) dargestellt. Schätzer für die Konfidenzintervalle des Gesamtüberlebens wurden mit einer log-log-Transformation berechnet.</p> <p>Unterstützende Analysen in der ITT-Population zum Gesamtüberleben beinhalteten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einen unstratifizierten Log-Rank-Test, eine Auswertung mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell nur mit der Behandlung als Faktor</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Multivariate Analysen mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells, mit den drei Stratifizierungsfaktoren sowie den potenziellen prognostischen/prädiktiven Faktoren Alter (&lt;65, ≥65), ethnische Zugehörigkeit (Kaukasier/weißer Hautfarbe, asiatisch/orientalisch, andere), Geschlecht, Anzahl der vorhergehenden Therapien (≤2, 3+), Art der vorherigen Therapie (Taxane: ja, nein; Irinotecan: ja, nein), vorherige Gastrektomie, Beteiligung des gastroösophagealen Übergangs, peritoneale Metastasen, Lebermetastasen, Lungenmetastasen, Anzahl der von Metastasen befallenen Organen (1-2, 3+), Zeit ab bestätigter Metastase bis zur Randomisierung, messbare Läsion (ja, nein), histologischer Subtyp (diffus, intestinal) und HER2-Status zu Baseline.</li> </ul> <p>Die in das Cox-Proportional-Hazards-Modell eingeschlossenen Faktoren wurden auf Kollinearität untersucht und durch eine Variablenselektion (Faktoren signifikant bei alpha = 0.1) reduziert. Zu dem selektierten Modell wurde die Behandlungsgruppe als Faktor hinzugefügt, um den Behandlungseffekt beurteilen zu können. In einer explorativen Analyse wurde die Interaktion des Behandlungseffekts mit den selektierten Faktoren untersucht.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusätzliche Sensitivitätsanalyse: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eine Analyse analog zur Primäranalyse ohne diejenigen Patienten, die die Einschlusskriterien bezüglich des rezidivierten metastasierten Magenkarzinoms nicht erfüllen (Einschlusskriterien #2 und #3)</li> <li>- Eine Analyse analog zur Primäranalyse ohne Patienten mit schwerwiegenden Protokollverletzungen</li> <li>- Ein stratifizierter Test für die final im Case Report Form (CRF) aufgezeichneten Stratifizierungen</li> <li>- Eine Analyse analog zur Primäranalyse ohne Berücksichtigung von Zentren mit hoher Rekrutierungsrate (&gt; 25 Patienten) (900, 153)</li> <li>- Eine Analyse analog zur Primäranalyse basierend auf Daten vom 30. 04. 2018</li> <li>- Analyse des Gesamtüberlebens basierend auf der AT-Population.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Progressionsfreies Überleben:</u> Analyse analog zu der des primären Zielkriteriums. Zusätzliche Sensitivitätsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse mit klinischer Progression zusätzlich zur radiologischen Progression.</li> <li>• Analyse inklusive klinischer Progression, in welcher der Start einer Antikrebstherapie als Progressionsereignis gezählt wird.</li> <li>• Analyse, in der alle Todesfälle und Ansprechkriterien berücksichtigt werden (ohne Zensierung von fehlenden Visiten), bei der folgendes berücksichtigt wird: radiologische Progression, klinische Progression, Beginn einer anderen Antikrebstherapie und Tod über das Datum für den Cut-off für das Gesamtüberleben hinaus.</li> </ul>
--	--	---

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse der Zeit bis zur ersten, zweiten und dritten Tumorbegutachtung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung.</li> <li>• Eine Analyse analog zur oben beschriebenen Analyse ohne Berücksichtigung von Zentren mit hoher Rekrutierungsrate (&gt; 25 Patienten) (900, 153)</li> </ul> <p><u>Gesamtansprechrage:</u> Vergleich der beiden Behandlungsgruppen mittels exakten Tests nach Fisher in der TR-Population sowie dem zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI. Für die Schätzung der Anteile anhand der Clopper-Pearson-Methode für die Schätzung der Differenz zwischen den Gruppen mittels der Normalverteilungsapproximation.</p> <p><u>Krankheitskontrollrate:</u> Analyse analog zu der Gesamtansprechrage.</p> <p><u>Verschlechterung des ECOG-Leistungsstatus <math>\geq 2</math>:</u> Analyse analog zu der des primären Zielkriteriums. Eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt, in der nur Befunde zum ECOG-Leistungsstatus während der Behandlungsphase berücksichtigt wurden.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</u> Analyse gemäß EORTC QLQ-C30- und QLQ-STO22-Handbuch.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für alle Endpunkte wurden Subgruppenanalysen für die Stratifizierungsfaktoren durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Region 1 (Japan, Rest der Welt)</li> <li>• ECOG-Leistungsstatus (0, 1) (per IXRS)</li> <li>• Vorherige Ramucirumab Behandlung (Ja, Nein) (per IXRS)</li> </ul> <p>Für das Gesamtüberleben und die wesentlichen sekundären Zielkriterien wurden folgenden Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (weiblich, männlich)</li> <li>• Altersgruppe 1 (&lt; 65, <math>\geq 65</math>)</li> <li>• Altersgruppe 2 (&lt; 65, <math>\leq 65</math>-&lt; 75, <math>\geq 75</math>)</li> <li>• Ethnische Zugehörigkeit</li> <li>• Region 2 (USA, Europa (prädefiniert), Japan)</li> <li>• Vorherige Behandlung mit Irinotecan (Ja, Nein)</li> <li>• Vorherige Behandlung mit Taxanen (Ja, Nein)</li> <li>• Vorherige Immunotherapie (Ja, Nein)</li> <li>• Anzahl der vorherigen Therapien (2, 3, <math>\geq 4</math>)</li> <li>• Zeit ab der Diagnose von Metastasen (&lt; 24 months, <math>\geq 24</math> months)</li> <li>• Vorherige Gastrektomie (Ja, Nein)</li> <li>• Beteiligung des gastroösophagealen Übergangs (Ja, Nein)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumorgrading (gut/mäßig/schlecht differenziert)</li> <li>• Peritoneale Metastasen (Ja, Nein)</li> <li>• Lebermetastasen (Ja, Nein)</li> <li>• Lungenmetastasen (Ja, Nein)</li> <li>• Anzahl der von Metastasen befallenen Organen (1 – 2, ≥ 3)</li> <li>• Messbare Läsion (Ja, Nein)</li> <li>• Histologischer Subtyp (diffus, intestinal)</li> <li>• HER2-Status (positiv, negativ)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	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	a. Trifluridin/Tipiracil + BSC: N = 337 Placebo + BSC: N = 170 b) Trifluridin/Tipiracil + BSC: N = 335 Placebo + BSC: N = 168 c) wie a)
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 24.02.2016 randomisiert. Abschluss der Datenerhebung war für das Gesamtüberleben der 31.03.2018 (Beobachtung des 384. Todesfalls), für alle anderen klinischen Daten der 30.04.2018.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Erreichen des primären Endpunkts (Beobachtung des 384. Todesfalls).
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

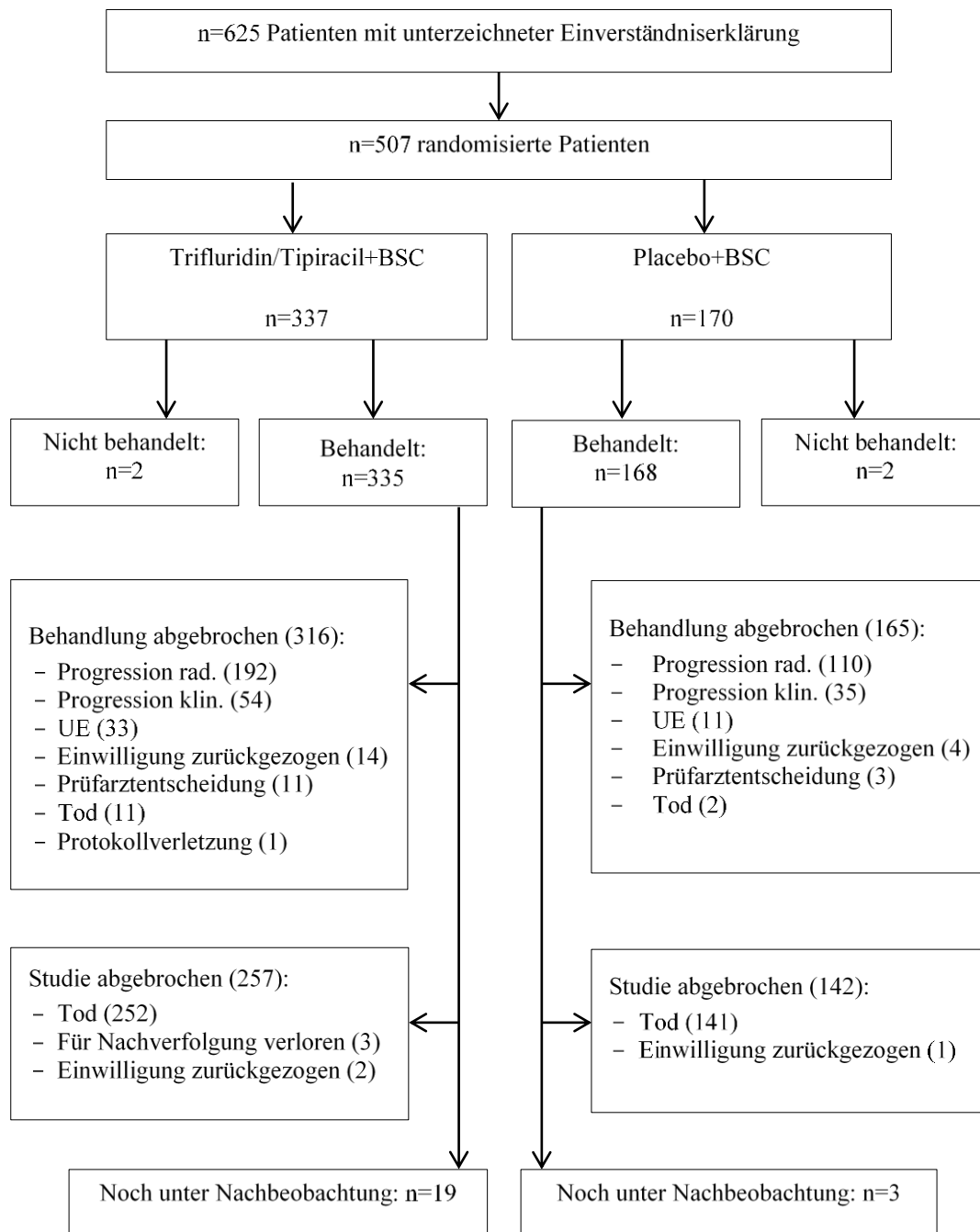


Abbildung 77 (Anhang): Patientenfluss der Studie TAGS (54)

**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 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 061

**Studie: KEYNOTE 061**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Merck & Co. Inc., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 061 (P061V01MK3475): A Phase III, Randomized, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma who Progressed after First-Line Therapy with Platinum and Fluoropyrimidine. 2018.	A

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

##### **für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### **für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

##### **für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In dieser offenen Studie waren Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In dieser offenen Studie waren Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

## Begründung für die Einstufung:

---

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 061 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser offenen Studie waren Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 061 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 061 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen objektiven Endpunkt (12). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit als niedrig anzusehen.

---

**Endpunkt: Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In dieser offenen Studie waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) erfolgte durch den unverblindeten Patienten. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die Rücklaufquoten betragen beim EORTC QLQ-C30 in der Regel um die 70 %. Ab Woche 18 lagen die Rücklaufquoten erstmals deutlich unter 70 % in beiden Behandlungsarmen. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ C30 befindet sich in Anhang 4-G.

Trotz Verwendung geeigneter Analysemethoden besteht Potenzial für eine informative Zensierung, sodass insgesamt das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30) als hoch eingestuft wird.

---

**Endpunkt: Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ STO22)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In dieser offenen Studie waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ STO22) erfolgte durch den unverblindeten Patienten. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die Rücklaufquoten betragen beim EORTC QLQ STO22 in der Regel um die 70 %. Ab Woche 18 lagen die Rücklaufquoten erstmals deutlich unter 70 % in beiden Behandlungsarmen. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ STO22 befindet sich in Anhang 4-G.

Trotz Verwendung geeigneter Analysemethoden besteht Potenzial für eine informative Zensierung, sodass insgesamt das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-STO22) als hoch eingestuft wird.

---



**Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In dieser offenen Studie waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Einschätzung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) erfolgte durch den unverblindeten Patienten. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die Rücklaufquoten betragen bei der EQ-5D VAS in der Regel um die 70 %. Ab Woche 18 lagen die Rücklaufquoten erstmals deutlich unter 70 % in beiden Behandlungsarmen. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EQ-5D VAS befindet sich in Anhang 4-G.

Trotz Verwendung geeigneter Analysemethoden besteht Potenzial für eine informative Zensierung, sodass insgesamt das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ 5D VAS) als hoch eingestuft wird.

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In dieser offenen Studie waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 061 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (12). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für das Progressionsfreie Überleben ist somit als niedrig anzusehen.

---

**Endpunkt: Objektive Ansprechrate****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In dieser offenen Studie waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 061 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (12). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für die Objektive Ansprechrate ist somit als niedrig anzusehen.

---

**Endpunkt: Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In dieser offenen Studie waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 061 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (12). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für die Zeit bis zum Ansprechen und die Dauer des Ansprechens ist somit als niedrig anzusehen.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ C30)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In dieser offenen Studie waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Einschätzung der Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) erfolgte durch den unverblindeten Patienten. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die Rücklaufquoten betragen beim EORTC QLQ-C30 in der Regel um die 70 %. Ab Woche 18 lagen die Rücklaufquoten erstmals deutlich unter 70 % in beiden Behandlungsarmen. Eine detaillierte Übersicht der

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

Trotz Verwendung geeigneter Analysemethoden besteht Potenzial für eine informative Zensierung, sodass insgesamt das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) als hoch eingestuft wird.

---

**Endpunkt: Nebenwirkungen (Gesamtraten, AEOSI)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In dieser offenen Studie waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 061 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (12). Der Endpunkt Nebenwirkungen (Gesamtraten, 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 Nebenwirkungen (Gesamtraten, AEOSI) ist somit als niedrig anzusehen.

---



**Endpunkt: Nebenwirkungen (gegliedert nach SOC und PT)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In dieser offenen Studie waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahlen werden keine TTE-Analysen durchgeführt, sondern deskriptiv die relativen Häufigkeiten berichtet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wird aufgrund dessen nicht bewertet.

---

Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 158

Studie: **KEYNOTE 158**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Merck & Co. Inc., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 158 (P158V10MK3475): A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE-158). 2021.	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

- ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend bei dem vorliegenden einarmigen Studiendesign.

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:

---

Adäquate Berücksichtigung der MSI-H bzw. dMMR als prognostisch relevanter Faktor.

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene Studie.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene 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     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene Studie. Aufgrund des Studiendesigns muss von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

---

**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 nicht randomisierte, offene 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:

**Endpunkt: Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene 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:

**Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene 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:

**Endpunkt: Objektive Ansprechrage****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene 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:



**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene 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:

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene 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:

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene 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:

Tabelle 4-169 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TAGS

**Studie:** TAGS

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Mansoor W, Arkenau HT, Alsina M, Shitara K, Thuss-Patience P, Cuffe S, et al. Trifluridine/tipiracil in patients with metastatic gastroesophageal junction cancer: a subgroup analysis from the phase 3 TAGS study. <i>Gastric Cancer</i> . 2021;24(4):970-7.	A
Taiho Pharmaceutical Co. Ltd., Taiho Oncology Inc. Clinical Study Report - Synopsis - TAS-102-302. 2018. Verfügbar unter: <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2712328-1-0-53F523-20191202114836.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2712328-1-0-53F523-20191202114836.pdf</a>	B
Servier Deutschland GmbH. Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) - Modul 4 A. Monotherapie mit Trifluridin/Tipiracil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind. Stand: 02.10.2019. 2019. Verfügbar unter: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3384/b26ef5ca3b5625d96ff6cc3a40fa5825/2019-10-02_Modul4A_Trifluridin-Tipiracil.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3384/b26ef5ca3b5625d96ff6cc3a40fa5825/2019-10-02_Modul4A_Trifluridin-Tipiracil.pdf</a>	C
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 864. Trifluridin/Tipiracil (Magenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 5.02.2020. 2020. Verfügbar unter: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3385/8e4f5f7c8314fdff153b5d09ad80f7e9/2019-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_V1-1_Trifluridin-Tipiracil-D-493.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3385/8e4f5f7c8314fdff153b5d09ad80f7e9/2019-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_V1-1_Trifluridin-Tipiracil-D-493.pdf</a>	D

**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     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl der Patient als auch die behandelnde Person waren verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl der Patient als auch die behandelnde Person waren verblindet.

---

**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       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie TAGS ist eine internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte zentral im Verhältnis 2:1. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch die Verwendung einer Interactive Response Technology (Interactive Voice/Web Response System, IXRS) gewährleistet. Der Patient sowie der behandelnde Arzt blieben über die Beobachtungsdauer verblindet. Alle relevanten Analysen wurden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie TAGS als niedrig bewertet.

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Durch das doppelblinde Studiendesign war die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Durch das doppelblinde Studiendesign ist eine Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder weitere, das Verzerrungspotenzial

beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben wird demnach für die Studie TAGS als niedrig bewertet.

---



**Endpunkt: Objektive Ansprechrate****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Durch das doppelblinde Studiendesign war die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Bewertung des Ansprechens wird in der Studie TAGS anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt beurteilt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Objektive Ansprechrate wird demnach als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Durch das doppelblinde Studiendesign war die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Bewertung des Progressionsfreien Überleben wird in der Studie TAGS anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt beurteilt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben wird demnach als niedrig bewertet.

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (Schwerwiegende und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5))****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Durch das doppelblinde Studiendesign war die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird demnach als niedrig bewertet.

---

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: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.



- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse**

Siehe separates Dokument.