

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4 E

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	23
4.2.1 Fragestellung.....	23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	26
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	31
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	31
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	32
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	33
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	34
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	36
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	38
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	38
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	38
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	39
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	39
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden.....	42
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	44
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	45
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	46
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	47
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	51
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	51
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	52
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	54
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	55
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	57
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	59
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	61
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	61

4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	66
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	68
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	69
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	69
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	69
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	69
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	70
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	70
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	73
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	73
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	74
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	74
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	74
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	75
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	75
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	77
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	77
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	78
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	78
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	78
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	79
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	83
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	84
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT.....	86
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	88
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	88
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	101
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus Weiteren Untersuchungen	102
4.3.2.3.3.1	Mortalität – Weitere Untersuchungen	103
4.3.2.3.3.2	Morbidität – Weitere Untersuchungen	107
4.3.2.3.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Weitere Untersuchungen	134
4.3.2.3.3.4	Nebenwirkungen – Weitere Untersuchungen.....	148
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – Weitere Untersuchungen	163
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	163
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	165
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	165
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	166
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	170
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	171
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	171

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und Weiterer Untersuchungen.....	171
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	172
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....	172
4.6 Referenzliste.....	173
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	177
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	183
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	187
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	188
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT und Weitere Untersuchungen	225
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	243
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse	269

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	28
Tabelle 4-2 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Zusatznutzen....	30
Tabelle 4-3 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren nach Studien für einen naiven indirekten Vergleich mit der zVT zum medizinischen Zusatznutzen.....	31
Tabelle 4-4: Übersicht der durchgeführten Auswertungen im vorliegenden Anwendungsgebiet.....	42
Tabelle 4-5: Übersicht der verwendeten Daten und dargestellten indirekten Vergleiche im vorliegenden Anwendungsgebiet	49
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	64
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	67
Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	67

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	70
Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	70
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	71
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	71
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	72
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	75
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	75
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	76
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	76
Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen.....	79
Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen	79
Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT	84
Tabelle 4-33: Suchbegriffe für die Suche auf der Internetseite des G-BA für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT.....	85
Tabelle 4-34: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT.....	85
Tabelle 4-35: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT	88
Tabelle 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen....	90
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen	93
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Teilpopulation E – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 158).....	94
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Teilpopulation E – weitere Untersuchungen für indirekte Vergleiche (KEYNOTE 158 vs. Studie ABC-06)	95
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Teilpopulation E (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 158)	96
Tabelle 4-41: Übersicht zu den durchgeführten Datenschnitten der Studie KEYNOTE 158	100
Tabelle 4-42: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen.....	101
Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	102

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – Weitere Untersuchungen.....	103
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in Weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158.....	104
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben - KEYNOTE 158 vs. ABC-06	105
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Weitere Untersuchungen	107
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-50: Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-51: Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline).....	109
Tabelle 4-52: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-53: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline).....	111
Tabelle 4-54: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline)	112
Tabelle 4-55: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline).....	113
Tabelle 4-56: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline)	114
Tabelle 4-57: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline).....	115
Tabelle 4-58: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline)	116
Tabelle 4-59: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline).....	116
Tabelle 4-60: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline)	118

Tabelle 4-61: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline).....	118
Tabelle 4-62: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline)	120
Tabelle 4-63: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline).....	120
Tabelle 4-64: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline)	122
Tabelle 4-65: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline).....	122
Tabelle 4-66: Auswertung des Gesundheitszustandes zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten der EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline).....	123
Tabelle 4-67: Auswertung des Gesundheitszustandes zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten der EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline).....	124
Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunkts Objektive Ansprechrate – Weitere Untersuchungen.....	126
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Objektive Ansprechrate in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158	127
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158.....	128
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158 v. ABC-06.....	129
Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben – Weitere Untersuchungen.....	130
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158	132
Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Weitere Untersuchungen	134
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135

Tabelle 4-78: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline)	135
Tabelle 4-79: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline).....	136
Tabelle 4-80: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline)	137
Tabelle 4-81: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline)	138
Tabelle 4-82: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline)	139
Tabelle 4-83: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline).....	139
Tabelle 4-84: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline)	141
Tabelle 4-85: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline)	141
Tabelle 4-86: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline)	143
Tabelle 4-87: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline)	143
Tabelle 4-88: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline)	145
Tabelle 4-89: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline)	145
Tabelle 4-90: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – Weitere Untersuchungen.....	148
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158.....	150

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158 v. ABC-06	154
Tabelle 4-94: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – Weitere Untersuchungen.....	155
Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in Weitere Untersuchungen (gegliedert nach SOC und PT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen	156
Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen	159
Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen	159
Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen	160
Tabelle 4-100: Operationalisierung von Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – Weitere Untersuchungen.....	161
Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)	162
Tabelle 4-103: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte des naiven indirekten Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der Studie ABC-06	167
Tabelle 4-104: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	171
Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 158	226
Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ABC-06.....	233
Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 158	244
Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ABC-06	254

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT BSC, operationalisiert als ASC in Kombination mit systemischer antineoplastischer Therapie	82
Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 158	105
Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 158 und der Studie ABC-06	106
Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 158	132
Abbildung 7: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 158	151
Abbildung 8: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 158	152
Abbildung 9: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 158	153
Abbildung 10: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 158	154
Abbildung 11: Patientenfluss innerhalb der Studie KEYNOTE 158	232
Abbildung 12: Patientenfluss innerhalb der Studie ABC-06	242

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AD	Aggregierte Daten
AEOSI	Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ANC	Absolute neutrophil count (absolute Neutrophilenzahl)
APaT	All-Participants-as-Treated
ASaT	All Subjects as Treated
ASC	Active Symptom Control (aktive Symptomkontrolle)
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BOR	Best Overall Response (bestes Gesamtansprechen)
BSC	Best Supportive Care
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPS	Combined Positive Score
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CRC	Colorectal cancer (Kolorektalkarzinom)
CRF	Case Report Form (Prüfbogen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
DOR	Duration of response (Dauer des Ansprechens)
DTPA	Diethylenetriaminepentaacetic acid (Diethylentriaminpentaessigsäure)

Abkürzung	Bedeutung
ECOG / ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group / Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (Leistungsstatus)
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic Acid (Ethylendiamintetraessigsäure)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FAS	Full-Analysis-Set
FOLFIRI	5-FU + Folinsäure + Irinotecan
FOLFOX	5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEP	Tumor-Genexpressionsprofil
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GP	General Practitioner (Allgemeinmediziner)
HR	Hazard Ratio
ICR/IRC	Independent Central Radiologist Review (unabhängiges zentrales Review-Komitee)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent Data-Monitoring Committee (unabhängiges Datenüberwachungskomitee)
IHC	Immunhistochemie
IPD	Individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
i. v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
mAb	Monoclonal Antibody (monoklonaler Antikörper)
Mb	Megabasenpaare
MCTU	Manchester Clinical Trials Unit

Abkürzung	Bedeutung
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
MSI-H	Microsatellite Instability-High (hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
mut	Mutation
NA	Not Available
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
Q3W	Alle 3 Wochen
Q6W	Alle 6 Wochen
QALY	Quality-Adjusted Life Year (Qualitätsbereinigtes Lebensjahr)
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
QoL	Quality of Life
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)
PRO	Patient-reported outcome
PT	Preferred Term
RCT	Randomized Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria for Solid Tumors
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
RR	Relatives Risiko
sBLA	Supplemental Biologics License Application (ergänzender Zulassungsantrag für Biologika)

Abkürzung	Bedeutung
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Fachinformation)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
TMB-H	Tumor Mutational Burden (Tumormutationslast) – High
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
ULN	Upper Limit of Normal (oberer Normwert)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WBC	White Blood Cells (Leukozyten)
XELIRI	Capecitabin + Irinotecan
XELOX	Capecitabin + Oxaliplatin
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden 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 (Microsatellite Instability-High, MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (Deficient Mismatch Repair, dMMR).

Das vorliegende Modul 4E bezieht sich auf das Teil-Anwendungsgebiet E des nicht resezierbaren oder metastasierenden **biliären Karzinoms** 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 E wie folgt:

„Best-Supportive-Care“ (1)

Im Zuge des Beratungsgespräches führte der G-BA aus:

„Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im Rahmen einer klinischen Studie hält der G-BA auch eine Anwendung von systemischen antineoplastischen Therapien im Rahmen der Definition einer Best-Supportive-Care mit dem Ziel einer Symptomkontrolle für sachgerecht.“ (1).

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT. Das vorliegende Anwendungsgebiet von Pembrolizumab schließt Patienten mit ein, die im klinischen Behandlungsalltag noch eine systemische antineoplastische Therapie bekommen können. MSD erachtet daher eine Operationalisierung von Best Supportive Care (BSC) im vorliegenden Anwendungsgebiet als aktive Symptomkontrolle (Active Symptom Control, ASC) in Kombination mit den in Leitlinien empfohlenen systemischen antineoplastischen Therapien als sachgerechte Umsetzung der zVT. Als Operationalisierung von BSC wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nach Studien gesucht, die einen Vergleich von Pembrolizumab gegenüber ASC in Kombination mit einer systemischen antineoplastischen Therapie ermöglichen.

Die Bewertung des Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der ausgewählten zVT wird auf Grundlage eines naiven indirekten Vergleichs zwischen der einarmigen, zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 158 und einer Studie mit der zVT unter Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz vorgenommen (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt anhand der patientenrelevanten 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 MEDLINE, EMBASE EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Suchportal durchgeführt. Des Weiteren wurden die Internetseite des G-BA, das Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet konnten durch die Suchen nach direkt gegen die zVT vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den herangezogenen Datenquellen keine relevanten Studien identifiziert werden. Daher wurden zusätzliche Suchen für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Bei der Suche nach Studien für indirekte Vergleiche konnte die einarmige Zulassungsstudie KEYNOTE 158 identifiziert werden. Bei der Selektion der Suche nach der zVT konnte keine relevante Studie identifiziert, welche auch den MSI-H-Status der Tumore berücksichtigt. Eine Re-Evaluierung der in der Suche ausgeschlossenen Studien führte zum Einschluss der Studie ABC-06.

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 RCT gesucht, die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Pembrolizumab mit der vom G-BA definierten zVT darstellen. Da keine 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 Patientenpopulation, 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

Da ausschließlich eine nicht randomisierte Studie und/oder einzelne Arme aus randomisierten Studien in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, ist ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorhanden.

Unabhängig davon wurden Verzerrungsaspekte endpunktspezifisch bewertet. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte, Studienprotokolle und/oder publizierter Berichte. Das Design und die Methodik für randomisierte Studien wird 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 Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für das Teil-Anwendungsgebiet E steht ein naiver indirekter Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 auf Seite der Intervention und der Studie ABC-06 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 erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die auf prädiktive Biomarker untersucht werden (Kohorten A-M). Für das Teil-Anwendungsgebiet E ist eine Teilpopulation der Kohorte K nutzenbewertungsrelevant; diese umfasst 22 Patienten.

Die Studie ABC-06 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von ASC in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) versus ASC alleine bei Patienten mit biliärem Karzinom (2). Beide Behandlungsarme würden theoretisch eine sachgerechte Umsetzung der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen. Die Studie zeigte, dass die Hinzunahme von FOLFOX zu ASC einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten bietet. MSD wählt daher die wirksamere Therapiekombination „ASC + FOLFOX“ aus der Studie ABC-06 für einen indirekten Vergleich von Pembrolizumab. Der MSI-H- bzw. dMMR-Status der Patienten ist in dieser Studie unbekannt.

Es liegen patientenrelevante Ergebnisse auf Basis eines naiven indirekten Vergleichs von Pembrolizumab mit der zVT für die Endpunkte Gesamtüberleben, Objektive Ansprechraten und Schwere unerwünschte Ereignisse vor. Neben den Ergebnissen aus naiven indirekten Vergleichen werden Ergebnisse der KEYNOTE 158 zur Krankheitssymptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen ergänzend dargestellt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Tabelle 4-A: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte des naiven indirekten Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der Studie ABC-06

Studien: KEYNOTE 158 vs. ABC-06	Pembrolizumab			ASC + FOLFOX			Pembrolizumab vs. ASC + FOLFOX	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI]	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Mortalität								
Gesamtüberleben	22	16 (72,7)	19,4 [6,5; 44,8]	81	75 (92,6)	6,2 [5,4; 7,6]	HR: 0,31 [0,17; 0,57]	< 0,001
Morbidität								
Objektive Ansprechrate	20	9 (45,0)		81	4 (5,0)		RR: 9,1 [3,1; 26,6]	< 0,001
Nebenwirkungen (deskriptiver Vergleich)								
<i>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</i>								
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	22	9 (40,9)		81	56 (69,1)			
Weiterführende Informationen zu den statistischen Berechnungen, Datenschnitten und Patientenpopulationen befinden sich in Abschnitt 4.3 5-FU: 5-Fluorouracil; ASC: aktive Symptomkontrolle; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko								

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den naiven indirekten Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der Studie ABC-06 zeigt sich für die relevante Teil-Anwendungsgebiet E für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,31 [0,17; 0,57]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Überlebenszeit betrug bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, 19,4 Monate und bei Patienten, die ASC + FOLFOX erhalten haben, 6,2 Monate; dies entspricht einem medianen Überlebensvorteil für Pembrolizumab im Vergleich zu ASC + FOLFOX von 13,2 Monaten.

Dies entspricht einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer durch eine Therapie mit Pembrolizumab und damit eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

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

Morbidität

Objektive Ansprechrate

Der Anteil der Patienten der Teil-Anwendungsgebiet E mit objektivem Ansprechen lag in der Studie KEYNOTE 158 für Pembrolizumab bei 45,0 %. Das objektive Ansprechen lag unter ASC + FOLFOX bei 5,0 %. Das Relative Risiko (RR) [95 %-KI] beträgt 9,1 [3,1; 26,6]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab.

Die objektive Ansprechrates 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 das Teil-Anwendungsgebiet E kann bei der objektiven Ansprechrates eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten 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 Ansprechrates ergibt sich ein **erheblicher** Zusatznutzen für Pembrolizumab gegenüber der zVT.

Patientenberichtete Endpunkte: Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Rahmen der Studie KEYNOTE 158 wurde die Krankheitssymptomatik sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Fragebogen European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 (QLQ-C30) erhoben. Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala des EuroQoL-5 Dimensions Fragebogens (EQ-5D VAS) bewertet.

Die Änderung zum Ausgangswert über den Zeitverlauf wird ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Ergebnisse aus naiven indirekten Vergleichen werden nicht dargestellt, da hierzu keine Daten aus der Studie ABC-06 vorliegen.

Aufgrund der sinkenden Rücklaufquoten nach Woche 18 und der fehlenden Kontrollgruppe sind die Ergebnisse nur eingeschränkt interpretierbar. Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass sich eine Behandlung mit Pembrolizumab nicht negativ auf die Krankheitssymptomatik, den Gesundheitszustand oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirkt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Schwere unerwünschte Ereignisse)

Für das Teil-Anwendungsgebiet E sind Daten für schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5) für einen deskriptiven, naiven indirekten Vergleich verfügbar.

Bei 40,9 % der Patienten trat mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) unter Pembrolizumab auf. Bei 69,1 % der Patienten trat unter ASC + FOLFOX mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) auf. Damit ist die Rate der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) unter Pembrolizumab niedriger im

Vergleich zu ASC + FOLFOX. Das Ergebnis ist darüber hinaus im Hinblick auf die erheblichen Unterschiede im medianen Gesamtüberleben von 13,2 Monaten und einer damit verbundenen, angenommenen unterschiedlichen Beobachtungsdauer zuungunsten von Pembrolizumab verzerrt.

Gesamtfazit Biliäres Karzinom in Teil-Anwendungsgebiet E

Die Ableitung des Zusatznutzens für Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit Tumoren mit MSI-H oder dMMR im Teil-Anwendungsgebiet E des nicht resezierbaren oder metastasierenden **biliären Karzinoms** mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie basiert auf einem naiven indirekten Vergleich gegenüber der zVT BSC, operationalisiert als ASC in Kombination mit systemischer antineoplastischer Therapie.

Für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom nach einer systemischen Vortherapie gibt es einen hohen medizinischen Bedarf. Der Verlauf der Erkrankung ist aggressiv und die 5-Jahres-Überlebensrate wird allgemein in diesem Stadium mit 17 % bis 20 % 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. Mit der Zulassung von Pembrolizumab steht nun endlich für die Patienten im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet eine sehr wirksame und sichere Therapieoption zur Verfügung.

Im Rahmen einer klinischen Studie erachtet der G-BA eine antineoplastische Therapie als Bestandteil von BSC mit dem Ziel der Symptomkontrolle für sachgerecht. Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie ABC-06 zeigte, dass eine Behandlung mit FOLFOX in Kombination mit ASC im Vergleich zur ASC alleine einen signifikanten Überlebensvorteil bei vortherapierten Patienten mit biliären Karzinomen erreichen konnte. Eine medikamentöse Zweitlinientherapie mit FOLFOX kann gemäß der im Jahr 2021 aktualisierten S3-Leitlinie Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand nach Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie angeboten werden. Daher ist ein Vergleich von Pembrolizumab gegenüber FOLFOX in Kombination mit ASC aus Sicht von MSD ein Vergleich gegenüber dem aktuellen Therapiestandard und eine angemessene Operationalisierung der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Im naiven indirekten Vergleich bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben zeigt sich eine Verringerung des Sterberisikos um 69 % im Vergleich zur zVT; die Effektstärke liegt im Bereich eines erheblichen Ausmaßes, was als eine nachhaltige und eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens angesehen werden kann. Fast die Hälfte (45 %) der untersuchten Patienten sprachen auf die Therapie mit Pembrolizumab an, wohingegen nur 5 % auf eine Therapie mit ASC und Chemotherapie ansprachen. Die Effektstärke für die objektive Ansprechrates der Teilpopulation E liegt zudem im Bereich eines **dramatischen** Effekts und ist klinisch höchstrelevant. Es ist daher davon auszugehen, dass die

beobachteten Effekte klinisch relevant und aussagekräftig sind und nicht allein durch Störgrößen oder Zufallsbefunde erklärbar sind. Die beobachteten Vorteile von Pembrolizumab bei der Mortalität und Morbidität werden zudem durch die Ergebnisse bei den schweren unerwünschten Ereignissen gestützt, hier traten weniger Ereignisse bei einer Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zu ASC+FOLFOX auf (40,9 % vs. 69,1 %). Alle vorliegenden Ergebnisse untermauern die langanhaltende Wirksamkeit von Pembrolizumab im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet und bestätigen den klinisch relevanten Effekt im Vergleich zu einer ASC in Kombination mit Chemotherapie.

Bei indirekten Vergleichen ist per se von einem hohen Verzerrungspotential 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 ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Pembrolizumab im Vergleich zur zVT BSC, operationalisiert als ASC in Kombination mit systemischer antineoplastischer Therapie.

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 (3).

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 (4, 5). 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 (Colorectal carcinoma, CRC) mit MSI-H oder dMMR nach Vorbehandlung mit Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan (6).

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 CRC 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 bei CRC in der Erstlinientherapie bzw. beim Endometriumkarzinom in Kombination mit Lenvatinib 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 den bisherigen Standard-of-Care Chemotherapien in diesen Entitäten eine besondere Rolle. Diese 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 (7).

Für die neuen Teil-Anwendungsgebiete von Pembrolizumab bei MSI-H- oder dMMR-Tumoren wurde keine übergreifende zVT vom 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 MSD 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 4 E bezieht sich auf das Teil-Anwendungsgebiet E des nicht resezierbaren oder metastasierenden **biliären Karzinoms** 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 **biliäres Karzinom**). 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 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 (3).

Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-410 die zVT für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet E **biliäres Karzinom** wie folgt fest (1):

„Best-Supportive-Care“

Im Zuge des Beratungsgesprächs führte der G-BA aus:

„Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im Rahmen einer klinischen Studie hält der G-BA auch eine Anwendung von systemischen antineoplastischen Therapien im Rahmen der Definition einer Best-Supportive-Care mit dem Ziel einer Symptomkontrolle für sachgerecht.“ (1).

Der G-BA führte weiterhin aus, dass sich im Rahmen der systematischen Recherche im vorliegenden Anwendungsgebiet ein äußerst limitierter Evidenzkörper zur Zweitlinie bzw. zu späteren Therapielinien aufzeigte. Die vorliegenden Leitlinien ließen keine eindeutige Therapieempfehlung erkennen. Die Behandlungsoptionen wären in der Tat limitiert, es gibt keine zugelassenen Therapien im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet E von Pembrolizumab. Das vorliegende Anwendungsgebiet von Pembrolizumab schließt Patienten mit ein, die im klinischen Behandlungsalltag noch eine systemische antineoplastische Therapie bekommen können. Laut Leitlinien kommen verschiedene systemische antineoplastische Therapien in Betracht (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2). MSD erachtet daher eine Operationalisierung von BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet als ASC in Kombination mit einer systemischen antineoplastischen Therapie als sachgerechte Umsetzung der zVT.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt BSC als zVT im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet E „**biliäres Karzinom**“. Als Operationalisierung von BSC wird für die vorliegende Nutzenbewertung nach Studien gesucht, die einen Vergleich von Pembrolizumab gegenüber ASC in Kombination mit einer systemischen antineoplastischen Therapie ermöglichen.

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.2.3). 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“ (8). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patienten beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (9).

Studientypen

Die Bewertung erfolgt auf Grundlage der bestverfügbaren Evidenz.

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 Teil-Anwendungsgebieten der vorliegenden Nutzenbewertung wird nach der für das jeweilige Teil-Anwendungsgebiet bestverfügbaren Evidenz für den Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzen 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- 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, erfolgt im dritten Schritt eine Re-Selektion und Re-Evaluierung der im zweiten Schritt ausgeschlossenen Studien bzw. Publikationen ohne diese Einschränkung.

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 E des nicht resezierbaren oder metastasierenden **biliären Karzinoms** nach vorheriger 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 (3).

Vergleichsintervention

MSD folgt grundsätzlich der Entscheidung des G-BA und wählt BSC als zVT im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet E „**biliäres Karzinom**“. Als Operationalisierung von BSC wird für die vorliegende Nutzenbewertung nach Studien gesucht, die einen Vergleich von Pembrolizumab gegenüber ASC in Kombination mit einer systemischen antineoplastischen Therapie ermöglichen.

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 (3).

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 (siehe Tabelle 4-1).

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

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom mit MSI-H oder einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie	Nicht E1
E2 Prüflintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Monotherapie 200 mg intravenös (i. v.) alle drei Wochen oder 400 mg i. v. alle sechs Wochen als 30-minütige Infusion (3)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	BSC, operationalisiert als ASC in Kombination mit systemischer antineoplastischer Therapie	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studiendauer / Behandlungsdauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^a

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<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>BSC: Best Supportive Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; i. v.: intravenös; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p>	

Zweiter Schritt: Suche nach Studien für den naiven 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 E des nicht resezierbaren oder metastasierenden **biliären Karzinoms** nach vorheriger Therapie.

Prüfintervention

Für die Suche nach Studien für indirekte Vergleiche werden separate Suchen für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT vorgenommen.

- Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel: Die Intervention 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 (3).
- Suche nach der zVT: MSD folgt grundsätzlich der Entscheidung des G-BA (siehe Abschnitt 4.2.1) und wählt BSC als zVT im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet E. Als Operationalisierung von BSC wird für die vorliegende Nutzenbewertung nach Studien gesucht, die einen Vergleich von Pembrolizumab gegenüber ASC in Kombination mit einer systemischen antineoplastischen Therapie ermöglichen.

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 (3).

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 4-2 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinom bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR und Fortschreiten der Erkrankung nach vorheriger Therapie	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 (3)	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"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studiendauer / Behandlungsdauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Alle Studientypen	Nicht E6 ^a
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^b
<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 4-3 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren nach Studien für einen naiven indirekten Vergleich mit der zVT zum medizinischen Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinom bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR und Fortschreiten der Erkrankung nach vorheriger Therapie	Nicht E1
E2 Prüfintervention	BSC, operationalisiert als ASC in Kombination mit systemischer antineoplastischer Therapie	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"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studiendauer / Behandlungsdauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Alle Studientypen	Nicht E6 ^a
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^b

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
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
BSC: Best Supportive Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken

- EMBASE
- MEDLINE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp

(RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (10). Die 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 Literaturrecherchen ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 und 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://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

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

- ClinicalTrials.gov
- EU-CTR
- ICTRP

Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Die Ergebnisse der Suchen in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 und 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 die 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 –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

Die identifizierten, für die vorliegende Bewertung relevanten Bewertungsverfahren werden auf relevante Informationen in den Modulen 4, in den Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G BA durchsucht. Relevante Studien werden im Abschnitt 4.3.1.1.4 (RCT) bzw. 4.3.2.3.1.4 (Weitere Untersuchungen) aufgeführt.

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

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 Studienregistersuchen 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 werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte/-protokolle, aus denen alle relevanten Angaben in den Bewertungsbogen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten im Anhang 4-F extrahiert werden. Das Verzerrungspotenzial wird

entweder als „niedrig“ oder „hoch“ oder in Fällen, in welchen keine Einschätzung möglich ist als „nicht zutreffend“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann ausgegangen werden, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Eine relevante Verzerrung liegt dann vor, wenn sich die Ergebnisse in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik 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

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

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

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

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

Für Teil-Anwendungsgebiet E 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 ABC-06 identifiziert. Die Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulation der Studie KEYNOTE 158 werden in Tabelle 4-38 dargestellt. Darüber hinaus erfolgt eine Gegenüberstellung der gemeinsam verfügbaren Patientencharakteristika aus beiden Studien in Tabelle 4-39.

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“ (8). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patienten beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (9).

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (11). Entsprechend wird dieser Endpunkt auch im Sozialgesetzbuch (SGB) V als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt (8, 9).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

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

Objektive Ansprechrate

Der Endpunkt Objektive Ansprechrate ist wie das Progressionsfreie Überleben von der EMA als wichtiger Endpunkt in onkologischen Studien anerkannt und setzt sich aus den Komponenten komplettes Ansprechen und partielles Ansprechen zusammen. Die Relevanz der objektiven Ansprechrate 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 im Umkehrschluss als Therapieversager eingestuft werden.

Als Parameter des Ansprechens (die Größe des Tumors verringert sich oder dieser ist nichtmehr vorhanden) ist die Objektive Ansprechrate 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. Letzendlich beeinflusst das Ansprechen die Therapieentscheidung des behandelnden Arztes. Weiterhin lässt sich aufführen, dass ein komplettes oder partielles Ansprechen sich generell in einer Verlängerung der Überlebensdauer übersetzen lässt (14).

Die Objektive Ansprechrate wird somit ebenfalls als klinisch wichtiger Parameter gewertet, welcher darüber hinaus als nutzenbewertungsrelevanter Endpunkt zur Unterstützung bei 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 (12). 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) und die EQ-5D VAS (16).

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, 17-19). Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, von denen jeweils bis zu 5 verschiedene Fragen zu 5 Funktionskalen (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 ihre 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 Funktionskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität.

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 (20). 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 (21). Entsprechend der Definition der Entwickler des Erhebungsbogens stellt die EQ-5D VAS „an individual’s rating for their current health-related quality of life state“ dar (22). In der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wird die EQ-5D VAS allerdings nicht der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, sondern der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Daher werden die Ergebnisse der EQ-5D VAS im vorliegenden Dossier unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt.

Nebenwirkungen

Die Endpunktkategorie Nebenwirkungen umfasst vorrangig zu berücksichtigende Zielgrößen und ist patientenrelevant (8, 9).

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

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

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Für Unerwünschte Ereignisse gesamt (Systemorganklassen [System Organ Class, SOC] und Preferred Terms [PT]), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden SOC und PT – kodiert nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 23.1 (KEYNOTE 158) – ergänzend dargestellt.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

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

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden

Statistische Auswertungen im vorliegenden Anwendungsgebiet

Tabelle 4-4 zeigt eine Übersicht der durchgeführten statistischen Auswertungen im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Tabelle 4-4: Übersicht der durchgeführten Auswertungen im vorliegenden Anwendungsgebiet

Endpunkt/ Endpunktkategorie	Auswertungen auf Einzelstudien- ebene der Studie KEYNOTE 158	Indirekter Vergleich KEYNOTE 158 vs. ABC-06	
		Deskriptiv	Naiv
Gesamtüberleben	Ja	-	Ja
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	Ja	-	-
Objektive Ansprechraten	Ja	-	Ja
Progressionsfreies Überleben	Ja	Ja	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ja	-	-
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten	Ja	Ja ^a	-

a: Es liegen nur Daten zu schweren unerwünschten Ereignissen vor
--

Für Endpunkte, die für die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht geeignet waren, werden ausschließlich Auswertungen auf Einzelstudienebene 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.

Auswertungspopulation - All-Participants-as-Treated (APaT)

Die APaT-Population ist definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben. Die APaT-Population wird für die Analysen sämtlicher Wirksamkeitsendpunkte sowie der Nebenwirkungen herangezogen. Für die Endpunkte Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens wurden die Patienten mit bestätigtem Ansprechen innerhalb der APaT-Population berücksichtigt.

Auswertungspopulation - Full-Analysis-Set (FAS)

Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und für welche mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorliegt. Die FAS-Population wird für die Analysen der patientenberichteten Endpunkte zur Krankheitssymptomatik und zum Gesundheitszustand der Studie KEYNOTE 158 herangezogen.

Auswertungsmethoden

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben werden für die Studie KEYNOTE 158 die Anzahl an Patienten mit Ereignis, die mediane Ereigniszeit und die Ereignisraten zu ausgewählten Zeitpunkten gezeigt. Zusätzlich werden die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Für die Studie ABC-06 werden die verfügbaren aggregierten und veröffentlichten Daten dargestellt.

Für die Studie KEYNOTE 158 wird für die patientenberichteten Endpunkte jeweils eine deskriptive Übersicht der Änderung zum Ausgangswert zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten die verwendeten Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inklusive Standardabweichung [Standard Deviation, SD]), der Median (inkl. erstes und drittes Quartil), sowie Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt.

Für die Objektive Ansprechraten werden für die Studie KEYNOTE 158 die absoluten und relativen Häufigkeiten der Patienten mit Ansprechen angegeben. Für die relativen Häufigkeiten wird zusätzlich das 95 %-KI, basierend auf der Methode des exakten Binomial-Konfidenzintervalls, dargestellt. Des Weiteren werden für Patienten mit Ansprechen die mediane Zeit bis zum Ansprechen, sowie die mediane Dauer des Ansprechens und der Anteil an Patienten mit einem verlängerten Ansprechen gezeigt. Für die Studie ABC-06 werden die absoluten und relativen Häufigkeiten der Patienten mit Ansprechen dargestellt.

Für die Gesamtraten der Unerwünschte Ereignisse in der Studie KEYNOTE 158 werden die Anzahl der Patienten mit Ereignis, die mediane Ereigniszeit (sofern erreicht) sowie die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Für die Studie ABC-06 werden für die Schwere unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) die absoluten und relativen Häufigkeiten der Patienten mit Ereignis gezeigt.

Dramatischer Effekt

Aufgrund der Schwere der Erkrankung im vorliegenden Teilanwendungsgebiet E, ist das Basiskriterium des schicksalhaften Verlaufs der Erkrankung erfüllt, so dass ein dramatischer Effekt ausreichend für die Ableitung eines Nutzens sein kann (9). Ein dramatischer Effekt kann dann angenommen werden, wenn der beobachtete Effekt nicht allein durch Störgrößen erklärbar ist. Gemäß des Methodenpapiers 6.1 des 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 (23). Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird in Anlehnung an das Vorgehen zur Zusatznutzenableitung diese Spanne, neben dem RR, auch für andere Effektmaße wie beispielsweise das HR angewendet (9).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen

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

Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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

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

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.

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

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

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 (9).

Somit 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 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 einget.

Es 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 darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

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

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

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

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

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

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

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

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

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

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

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

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

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

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für die vorliegende Nutzenbewertung konnte keine direkt vergleichende Studie mit der zVT identifiziert werden, so dass 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 in dem Anwendungsgebiet vorliegt (KEYNOTE 158). Aus diesem Grund wird als bestverfügbare Evidenz ein naiver indirekter Vergleich für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen. Tabelle 4-5 zeigt eine Übersicht der verwendeten Daten und dargestellten indirekten Vergleiche im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Tabelle 4-5: Übersicht der verwendeten Daten und dargestellten indirekten Vergleiche im vorliegenden Anwendungsgebiet

Endpunkt/ Endpunktkategorie	Daten der Studie KEYNOTE 158	Daten der Studie ABC-06	Effektschätzer / Vergleichsmaß	Indirekter Vergleich
Gesamtüberleben	IPD	Pseudo-IPD	HR	Naiv
Objektive Ansprechrate	IPD	AD	RR	Naiv
Progressionsfreies Überleben	IPD	AD	Mediane Ereigniszeit	Deskriptiv
Schwere unerwünschte Ereignisse	IPD	AD	Raten	Deskriptiv

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

Allgemeine Beschreibung des Vorgehens

Gegenüberstellung der Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika der Studie KEYNOTE 158 werden tabellarisch den extrahierten Charakteristika aus der Vergleichsstudie ABC-06 gegenübergestellt.

Für jede Gegenüberstellung werden nur die Merkmale, die für beide Studien verfügbar sind, in Tabelle 4-39 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 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 den Endpunkt Gesamtüberleben wird mittels IPD der Studie KEYNOTE 158 und Pseudo-IPD der Studie ABC-06 ein naiver indirekter Vergleich berechnet. Hierfür wird ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Efron-Methode verwendet. Es werden 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 ABC-06 deskriptiv gegenübergestellt.

Dichotome Endpunkte

Für den Endpunkt Objektive Ansprechrates wird das entsprechende RR inklusive 95 %-KI berechnet, um die Größenordnung des Behandlungsunterschieds zwischen den Behandlungsgruppen abzuschätzen. Der Behandlungsunterschied in den Ansprechrates wird mit dem Wald-Test des Mantel-Haenszel- Modells bewertet. Auf die Berechnung von binären Effektschätzern bei den Schwere unerwünschten Ereignissen auf Basis von aggregierten Daten wird aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Studien verzichtet.

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 4-6: 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
Es wurde keine Studie identifiziert					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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.

Die Angaben in Tabelle 4-6 haben den Stand 01. Juni 2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie

viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 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 231 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 60) wurden die verbliebenen 171 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 alle 171 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die bibliografische Literaturrecherche ergab für das zu bewertende Arzneimittel somit keine relevanten Treffer (siehe Abbildung 1).

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

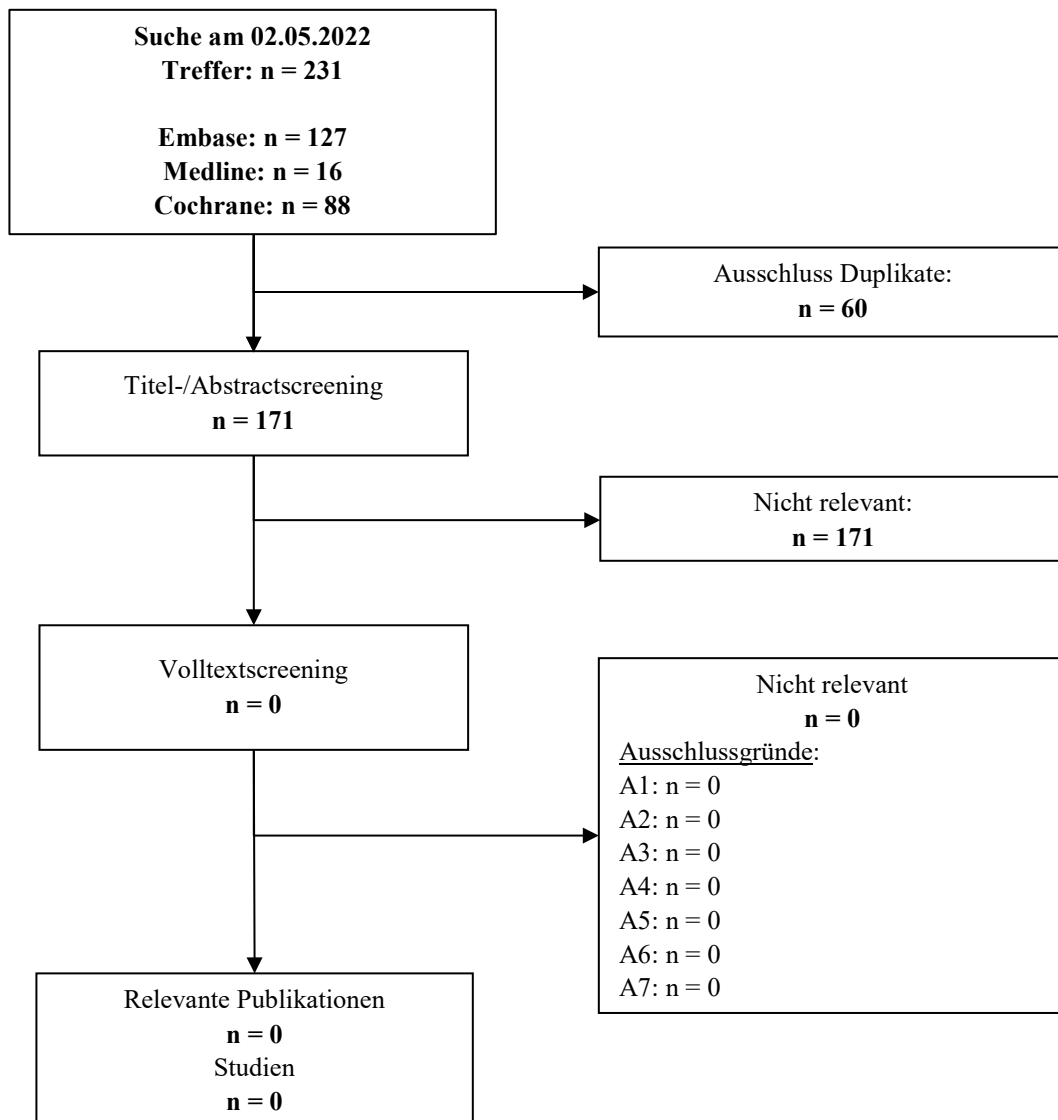


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue

Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Die Suche erfolgte am 02. 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) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde keine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-8).

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
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.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 4-8 haben den Stand 02. Mai 2022.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) 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.

Da im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und Studienregistersuche keine relevanten Studien identifiziert wurden, wurde auf eine Suche auf der Internetseite des G-BA verzichtet (siehe Tabelle 4-9).

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurde keine Studie identifiziert				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

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

Die Angaben in Tabelle 4-9 haben den Stand 02. 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 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Es wurde keine Studie identifiziert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Es wurde keine Studie identifiziert						
<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</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – 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
Nicht zutreffend						

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend			

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend				

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.

Nicht zutreffend.

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 4-14: 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			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 ≥ 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.

Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
	Nicht zutreffend					

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 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend. 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 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

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

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

Tabelle 4-19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-20 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 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-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.

4.3.1.4 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).

Nicht zutreffend.

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 4-21: 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 4-22: 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 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-25: 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 4-26: 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 4-27: 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 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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 Weiteren 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 Weiteren 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 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
KEYNOTE 158	ja	ja	laufend	<u>Studiendauer:</u> Start: 01. Februar 2016 Ende: Studie läuft noch <u>Datenschnitte:</u> ^a 5. Oktober 2020 (Interimsanalyse XI) 15. Oktober 2021 (Interimsanalyse XIII)	Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen
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 4-41. i. v.: intravenös; mg: Milligramm					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 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.

Die Angaben in Tabelle 4-30 haben den Stand 01. Juni 2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: 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

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche 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 1.385 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 274) wurden die verbliebenen 1.111 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 1.109 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden zwei Publikationen wurden im Volltext gesichtet; eine Publikation wurde als nicht relevant eingestuft. Die bibliografische Literaturrecherche ergab für das zu bewertende Arzneimittel somit einen relevanten Treffer (siehe Abbildung 2). Dabei handelt es sich um eine Publikation zur Studie KEYNOTE 158 (5).

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

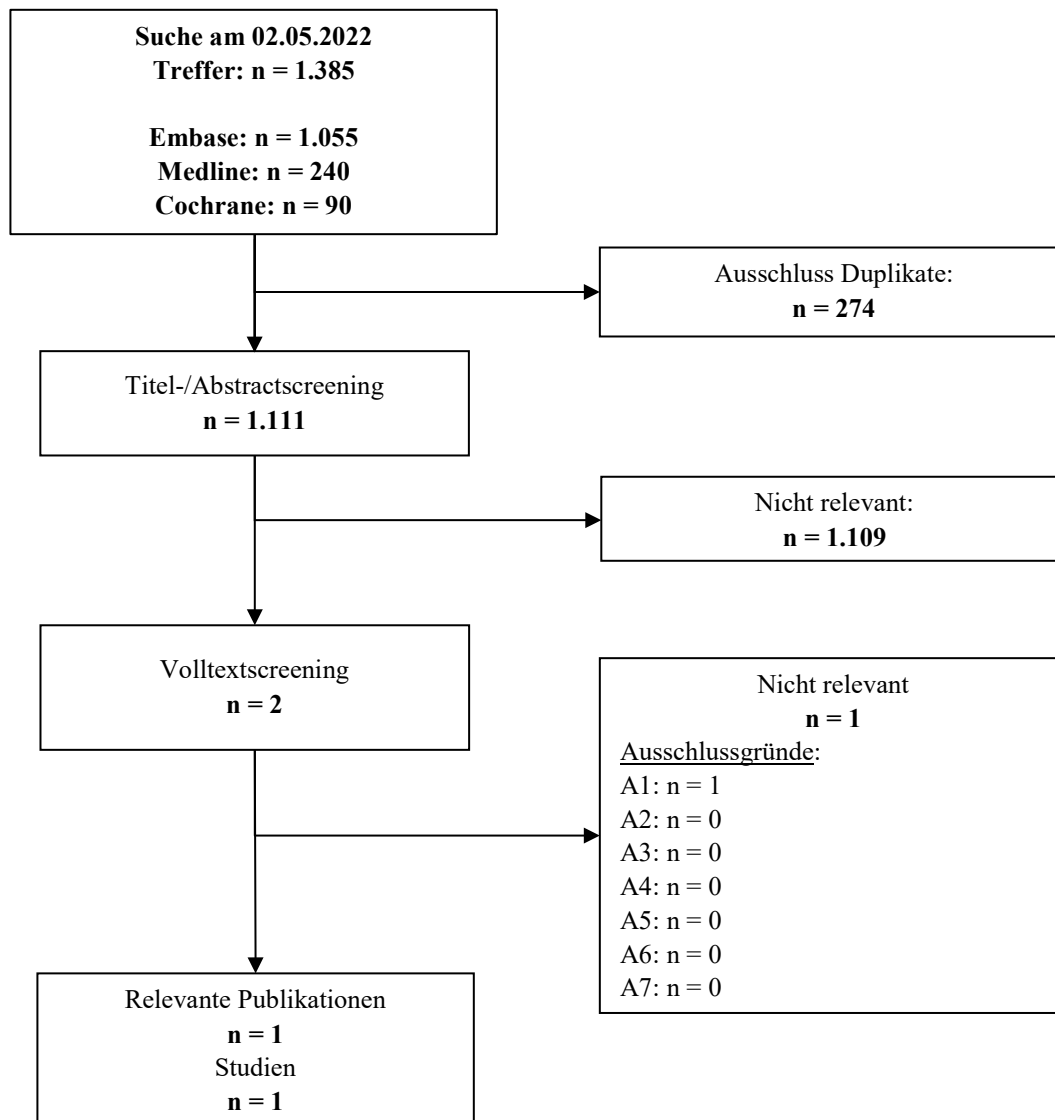


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 02. Mai 2022 in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane auf der Ovid-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien zu BSC, operationalisiert als ASC in Kombination mit systemischer antineoplastischer Therapie, ergab insgesamt 164 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate ($n = 46$) wurden die verbliebenen 118 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 117 Publikationen

als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibende Publikation wurde im Volltext gesichtet und im Anschluss ebenfalls als nicht relevant eingestuft. Die bibliografische Literaturrecherche ergab für die zVT somit keinen relevanten Treffer (siehe Abbildung 3).

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

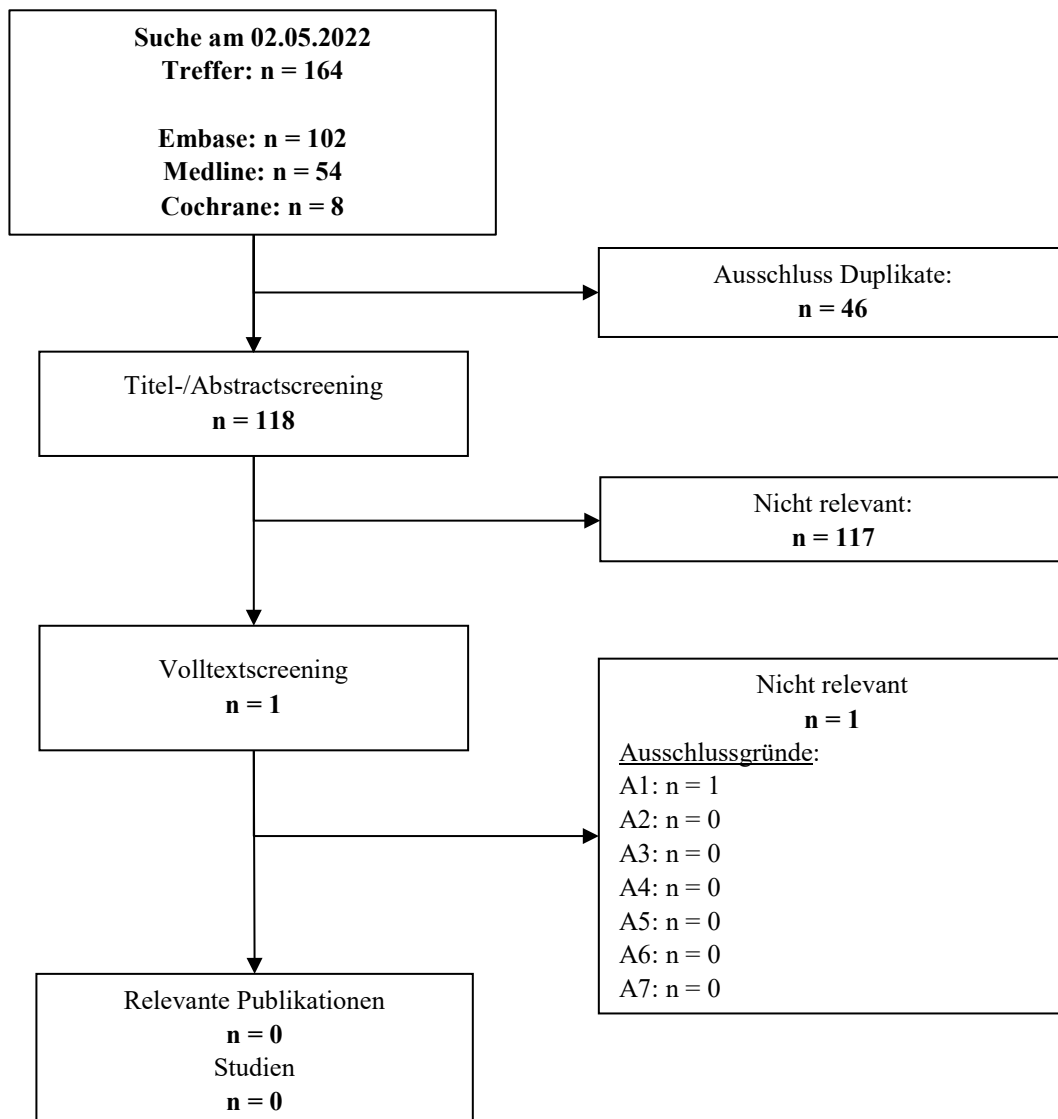


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT BSC, operationalisiert als ASC in Kombination mit systemischer antineoplastischer Therapie

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 4-30) 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 für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT erfolgte am 02. 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 4-2 für das zu bewertende Arzneimittel bzw. Tabelle 4-3 für die zVT) auf ihre Relevanz bewertet.

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-32). Über das Suchportal der EMA oder die AMIce-Datenbank konnten bei der Suche am 05. Mai 2022 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation, oder der Studienbericht identifiziert werden.

Suche nach Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

Für die zVT „BSC, operationalisiert als ASC in Kombination mit systemischer antineoplastischer Therapie“ wurden zunächst keine relevanten Studien identifiziert (siehe Tabelle 4-32). Im Rahmen einer Re-Evaluierung der Treffer aus der Literaturrecherche wurde die Studie ABC-06 als beste verfügbare Evidenz für die zVT im Sinne der Fragestellung nachträglich eingeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.5). Eine Suche nach bewertungsrelevanten Dokumenten zu dieser Studie über das Suchportal der EMA und die AMIce-Datenbank lieferte keine relevanten Ergebnisse.

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 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Zu bewertendes Arzneimittel				
KEYNOTE 158	NCT02628067 (24) EudraCT 2015-002067-41 (25) ICTRP (26, 27)	ja	ja	abgeschlossen
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC, operationalisiert als ASC in Kombination mit antineoplastischer Therapie				
Nicht zutreffend				
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 ASC: Aktive Symptomkontrolle, BSC: Best Supportive Care				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 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 4-32 haben den Stand 02. Mai 2022.

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 4-30) 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 10. Mai 2022 (zu

bewertendes Arzneimittel und zVT) eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung der in Tabelle 4-33 dargestellten Suchbegriffe.

Tabelle 4-33: Suchbegriffe für die Suche auf der Internetseite des G-BA für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT

Studie	Suchbegriffe
KEYNOTE 158	KEYNOTE 158 3475-158 MK-3475-158 NCT02628067 (NCT-Nummer) 2015-002067-41 (EudraCT-Nummer) 163196 (JAPIC-CTI-Nummer)
ABC-06	Active symptom control ABC-06 NCT01926236 Biliäres Karzinom Cholangiokarzinom
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierten Studie KEYNOTE 158 (siehe Tabelle 4-34).

Suche nach Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die aufgrund einer Re-Evaluierung der Treffer aus der Literaturrecherche (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.5) als relevant identifizierte Studie ABC-06 (siehe Tabelle 4-34).

Tabelle 4-34: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nicht zutreffend				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>BSC, operationalisiert als ASC in Kombination mit antineoplastischer Therapie</i>				

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ASC: Aktive Symptomkontrolle, BSC: Best Supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-34 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 4-34 haben den Stand 10. Mai 2022.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT

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 4.3.2.3.4 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.

Für die zVT BSC, operationalisiert als ASC in Kombination mit systemischer antineoplastischer Therapie wurden weder im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche noch in der Studienregistersuche relevante Studien identifiziert, die Patienten im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet mit bekanntem MSI-H/dMMR-Status untersuchten. Im Rahmen des G-BA-Beratungsgesprächs erläutert der G-BA jedoch hinsichtlich des neuen Anwendungsgebiets, dass grundsätzlich die beste verfügbare Evidenz für den Nachweis eines

Zusatznutzens im Dossier herangezogen werden soll (Vorgangsnummer 2020-B-404). 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 (28).

Das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet E von Pembrolizumab schließt Patienten mit ein, die im klinischen Behandlungsalltag noch eine systemische antineoplastische Therapie bekommen können. Dabei kann BSC auch antineoplastische Therapien einschließen, muss es jedoch nicht. Aufgrund der Empfehlungen der aktuellen Leitlinien könnten folgende systemische Therapien als weitere zVT-Optionen in Betracht gezogen werden (siehe auch Modul 3 E des vorliegenden Dossiers):

- 5-FU Monotherapie
- 5-FU + Irinotecan (FOLFIRI)
- FOLFOX
- Capecitabin Monotherapie
- Capecitabin + Irinotecan (XELIRI)
- Capecitabin + Oxaliplatin (XELOX).

MSD erachtet daher eine Operationalisierung von BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet als ASC in Kombination mit einer der zuvor genannten systemischen antineoplastischen Therapie als sachgerechte Umsetzung der zVT.

Im Zuge einer Re-Evaluierung der Treffer aus der Literaturrecherche wurde die Studie ABC-06 identifiziert, die in den systematischen Recherchen zunächst begründet ausgeschlossen worden war. Der MSI-H- bzw. dMMR-Status der Patienten ist in dieser Studie unbekannt. Die Studie ABC-06 ist eine RCT mit Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinomen, die auf eine Vortherapie mit der kombinierten Chemotherapie aus Gemcitabin und Cisplatin nicht angesprochen haben. Die Studie untersucht ASC in Kombination mit FOLFOX gegenüber ASC alleine und stellt damit eine sachgerechte Umsetzung der zVT sogar mit beiden Behandlungsarmen im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Die Studie zeigte, dass die Hinzunahme von FOLFOX zu ASC einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten bietet (2). MSD wählt daher für einen indirekten Vergleich von Pembrolizumab die wirksamere Therapiekombination ASC + FOLFOX aus der Studie ABC-06.

Da im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet keine relevanten Studien für die zVT BSC, operationalisiert als ASC in Kombination mit systemischer antineoplastischer Therapie identifiziert werden konnten, wird davon ausgegangen, dass, analog zur Auffassung des G-BA im Teil-Anwendungsgebiet CRC, eine Ableitung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber BSC, operationalisiert als ASC mit FOLFOX auch mithilfe eines Vergleichs mit Patienten mit unbekanntem MSI-H- bzw. dMMR-Status sachgerecht erfolgen kann. Folglich

wird die Studie ABC-06 in den Studienpool aufgenommen und in einem naiven indirekten Vergleich mit den Daten der Studie KEYNOTE 158 verglichen.

Tabelle 4-35: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Zu bewertendes Arzneimittel						
KEYNOTE 158	ja	ja	nein	ja (29)	ja (24-27)	ja (5)
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
ABC-06	nein	nein	ja	nein	ja (30-32)	ja (2)
<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>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>						

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 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer / Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 158	Multizentrische, offene, einarmige, Phase-II-Multikohortenstudie	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die auf prädiiktive Biomarker untersucht werden (Kohorten A-M) Nutzenbewertungsrelevante Kohorte K umfasst Patienten mit soliden Tumoren und MSI-H ^a	Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen <u>Studienpopulation:</u> Kohorte K - gesamt (N ^b = 351) Kohorte K - ausschließlich von der Zulassung umfasste Entitäten ^a (N ^b = 179) Kohorte K – biliäres Karzinom (N ^b = 22) <u>Nutzenbewertungsrelevante Teilpopulationen:</u> E: Erwachsene Patienten mit einem nicht resezierbarem oder metastasierendem <u>biliären Karzinom</u> (aus Kohorte K) bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR	<u>Studiendauer:</u> Screening: Bis zu 42 Tage vor Therapiebeginn <u>Behandlungsdauer:</u> ^{c,d} Bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität <u>Nachbeobachtung:</u> ^f 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> ^e 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	<u>Primäre Endpunkte:</u> Objektive Ansprechrate <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Dauer des Ansprechens, Progressionsfreies Überleben, Sicherheit

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

Studie	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>	und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie (N ^b = 22)	<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	2016 Ende der Studie: laufend	
ABC-06	Multizentrische, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie	Erwachsene im Alter von mindestens 18 Jahren mit einem histologisch oder zytologisch bestätigten, nicht resezierbaren oder metastasierenden Cholangio-karzinom, Gallenblasenkarzinom oder ampullären Karzinom mit einem ECOG-PS von 0 oder 1, die auf eine Vortherapie mit der kombinierten Chemotherapie aus Gemcitabin und Cisplatin nicht angesprochen haben	<u>Studienpopulation:</u> ASC + FOLFOX (N=81) ASC (N=81) ^g	Die Behandlung erfolgte über 12 Zyklen oder bis ein Abbruchkriterium erfüllt war (je nachdem, welcher Zeitpunkt früher auftrat) ^f . Nachbeobachtung: Nach Ende der Behandlung wurden die Patienten alle 12 Wochen bis zum Tod oder bis zu 12 Monate nach Einschluss des letzten Patienten überwacht. <u>Datenschnitt:</u> 04. Januar 2019 (finaler Datenschnitt)	Multizentrische Studie in 20 Studienzentren in England <u>Studienperiode:</u> 03/2014 – 01/2019	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrates, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
<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>						

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

Studie	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>		
<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 vollständigen Ansprechens, Schwangerschaft, Administrative Gründe oder Abschluss einer 24-monatigen Therapie mit Pembrolizumab^d</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 PRO stehen ausschließlich die Ergebnisse des Datenschnitts vom 05. Oktober 2020 zur Verfügung. Eine Übersicht zu weiteren geplanten Datenschnitten findet sich in Tabelle 4-41.</p> <p>f: Falls die Studie aus einem anderen Grund als dem Abschluss von 12 Zyklen abgebrochen wird, werden die Patienten bis zu einem der folgenden Ereignisse nachverfolgt: Abbruch durch den Prüfarzt, Krankheitsprogression, Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Lost to Follow-up.</p> <p>g: Der Behandlungsarm mit ASC alleine ist für diese Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Weiteren nicht mehr dargestellt.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; APaT: All-Participants-as-Treated; ASC: aktive Symptomkontrolle; CRC: Kolorektalkarzinom; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EMA: europäische Arzneimittel-Agentur; N: Anzahl der Patienten; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; PRO: Patient-reported outcome; PD-1: Programmed Cell Death 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>						

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	Nutzenbewertungsrelevante Intervention	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
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 (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-36)	<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>
ABC-06	ASC + FOLFOX	<p>12 Zyklen FOLFOX mit je 14-tägiger Behandlungszyklus: Oxaliplatin 85 mg/m² KOF an Tag 1 L-Folinsäure 175 mg oder Folinsäure 350 mg an Tag 1 5-FU 400 mg/m² KOF als Bolus an Tag 1, gefolgt von 5-FU 2400 mg/m² KOF an Tag 1-2 Dosisreduktion/-unterbrechung nach Ermessen des Prüfarztes, gemäß Studienprotokoll darf die die Dosis eines bestimmten Medikaments nicht erneut eskaliert werden. Für jedes Medikament sind nicht mehr als zwei Dosisreduktionen zulässig.</p> <p><u>Vorbehandlung:</u> Vorherige Therapie(n) mit Antiemetika, Dexamethason, Natriumphosphat, Ondansetronhydrochlorid oder Metoclopramidhydrochlorid wurde(n) empfohlen.</p> <p><u>Begleitbehandlung (ASC):</u> Gallendrainage, Antibiotika, Analgesie, Steroide, Antiemetika, Andere palliative Behandlung zur Symptomkontrolle, Palliative Strahlentherapie, Bluttransfusion</p> <p><u>Verbotene Begleitbehandlung:</u> Experimentelle Therapien</p>
5-FU: 5-Fluorouracil; ASC: aktive Symptomkontrolle; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm		

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Teilpopulation E – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 158)

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Pembrolizumab N ^b = 22
Charakteristikum	
Geschlecht, n (%)	
Männlich	16 (72,7)
Weiblich	6 (27,3)
Alter (Jahre)	
Mittelwert (SD)	59,7 (11,1)
Median (Q1; Q3)	60,5 (49,0; 69,0)
Min, Max	40,0; 77,0
Abstammung, n (%)	
Asiaten	2 (9,1)
Weiß	20 (90,9)
Ethnie, n (%)	
Hispanisch oder Latino	2 (9,1)
Nicht Hispanisch oder Latino	18 (81,8)
Nicht berichtet	2 (9,1)
Region, n (%)	
US	2 (9,1)
Ex-US	20 (90,9)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)	
0	10 (45,5)
1	12 (54,5)
Metastasenstatus, n (%)	
M0	4 (18,2)
M1	18 (81,8)
Krankheitsstadium, n (%)	
III	1 (4,5)
IIIB	1 (4,5)
IV	14 (63,6)
IVA	1 (4,5)
IVB	5 (22,7)
Hirnmetastasen vorhanden, n (%)	
Nein	22 (100,0)
Vorherige Adjuvante/Neoadjuvante Therapie, n (%)	
Ja	3 (13,6)
Nein	17 (77,3)
Nicht vorbehandelt	2 (9,1)
Summe der Durchmesser der Zielläsion zu Studienbeginn	
Mittelwert (SD)	89,9 (61,3)
Median (Q1; Q3)	80,8 (43,5; 107,4)
Min, Max	21,3; 231,1
Vorherige Radiotherapie, n (%)	
Ja	3 (13,6)
Nein	19 (86,4)
vorheriger onkologischer Eingriff, n (%)	
Ja	9 (40,9)
Nein	13 (59,1)

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Pembrolizumab
Charakteristik	N ^b = 22
Baseline PD-L1, n (%)^c	
Positiv	3 (13,6)
Negativ	2 (9,1)
Fehlend	17 (77,3)
a: Datenschnitt: 15. Oktober 2021	
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie	
c: PD-L1 Positiv basierend auf CPS ≥ 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 4-39: Charakterisierung der Teilpopulation E – weitere Untersuchungen für indirekte Vergleiche (KEYNOTE 158 vs. Studie ABC-06)

Charakteristik	Pembrolizumab ^a N ^b =22	ASC + FOLFOX N ^c =81
Alter (Jahre)		
Median (Q1; Q3)	60,5 (49,0; 69,0)	65,0 (NA; NA)
Min, Max	40,0; 77,0	26,0; 84,0
Geschlecht, n (%)		
Männlich	16 (72,7)	43 (53,0)
Weiblich	6 (27,3)	38 (47,0)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	10 (45,5)	25 (31,0)
1	12 (54,5)	55 (68,0)
NA	0 (0,0)	1 (1,0)
Status für Anzahl vorheriger onkologischer chirurgischer Eingriffen, n (%)		
Ja	9 (40,9)	34 (42,0)
Histologischer Typ bei aktueller Diagnose, n (%)		
Adenokarzinom	22 (100,0)	73 (90,0)
Andere	0 (0,0)	8 (10,0)
Krankheitsstadium, n (%)		
Lokal fortgeschritten	4 (18,2)	14 (17,0)
Metastasierend	18 (81,8)	67 (83,0)
Baseline Albumin Flag, n (%)		
<35 g/L	0 (0,0)	19 (23,0)
≥ 35 g/L	22 (100,0)	62 (77,0)
a: Aus KEYNOTE 158, Zeitpunkt des Datenschnitts: 15. Oktober 2021		
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population für Wirksamkeitsanalysen mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie		
c: Anzahl der Patienten: Daten aus Lamarca (2021) extrahiert, basierend auf der Intention-to-Treat Population der ABC-06 Studie		
Die Baseline-Charakteristika zu Lokalisation des Tumors (intrahepatisch, extrahepatisch, Gallenblase, Ampulär), Grad der Differenzierung (Gut, Moderat, Schlecht, nicht spezifiziert, unbekannt), Vorherige Cisplatin und Gemcitabin Dauer (Monate), Baseline CA19-9 Level, Baseline karzinoembryonales Antigen und Baseline CA125 sind in der ABC-06 Studie erhoben aber nicht verfügbar in der KEYNOTE 158 und werden aus diesem Grund in dieser Tabelle nicht dargestellt.		
ASC: Active symptom control; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FOLFOX: Folsäure, Fluorouracil und Oxaliplatin; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; NA: Not Available; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil		

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Teilpopulation E (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 158)

	Pembrolizumab	
	n	(%)
Patienten in der Population	22	
Status der Studienmedikation im Studiensegment 'Behandlung'		
Begonnen	22	
Vollständig	4	(18,2)
Abgebrochen	18	(81,8)
Unerwünschtes Ereignis	3	(13,6)
Klinische Progression	6	(27,3)
Komplettes Ansprechen	1	(4,5)
Krankheitsprogression	8	(36,4)
Status der Studie		
Abgebrochen	16	(72,7)
Todesfall	16	(72,7)
Laufend in Studie	6	(27,3)
Datenschnitt: 15. Oktober 2021		
Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens 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.

Verfügbare Evidenz für den naiven indirekten Vergleich

Für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet E des nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR und Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen Therapie wurde als zVT BSC, operationalisiert als ASC in Kombination mit systemischer antineoplastischer Therapie gewählt. Es sollten ausschließlich Studien Berücksichtigung finden, die eine anti-neoplastische Therapie zur ASC im biliären Karzinom untersuchen. Es konnte keine Studie im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifiziert werden, die Patienten mit biliärem Karzinom und MSI-H oder dMMR betrachtet. Aus diesem Grund erfolgte eine Re-Evaluierung nach relevanten Studien ohne die Einschränkung auf MSI-H oder dMMR. Dabei wurde die RCT ABC-06 identifiziert, welche

die Wirksamkeit und Sicherheit von ASC + FOLFOX versus ASC bei Patienten mit biliärem Karzinom untersucht (2). Die aktuellen deutschen Onkopedia-Leitlinien empfehlen genauso wie die S3-Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), dass Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand nach Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie eine weitere Therapie angeboten werden soll und weisen, basierend auf den Ergebnissen der Phase-III-Studie ABC-06, darauf hin, dass mit einer modifizierten FOLFOX-Therapie erstmals ein etablierter Standard für eine Zweitlinientherapie vorliegt (33, 34). Somit wurde als bestverfügbare Evidenz die identifizierte Studie ABC-06 herangezogen.

Die Studien sowie die Prüfung der Ähnlichkeit hinsichtlich Studiendesign und Patientencharakteristika werden im Folgenden 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. Für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet E werden die Daten des **biliären Karzinoms** dargestellt.

Die Studie ABC-06 ist eine multizentrische, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit ASC + FOLFOX gegenüber ASC alleine bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom, die gemäß Ein- und Ausschlusskriterien der Studie auf eine Vortherapien mit der Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Cisplatin nicht angesprochen haben. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit einem histologisch oder zytologisch bestätigten, nicht resezierbaren oder metastasierenden Cholangiokarzinom, Gallenblasenkarzinom oder ampullären Karzinom mit einem ECOG-Performance Status (PS) von 0 oder 1 eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Platin-Sensitivität (sensitiv vs. refraktär oder resistent), Serumalbumin-Wert ($< 3,5$ mg/l vs. $\geq 3,5$ mg/l), sowie Krankheitsstadium (lokal fortgeschritten vs. metastasierend). Insgesamt wurden 81 Patienten in den ASC + FOLFOX -Arm und 81 Patienten in den ASC-Arm randomisiert (2). Für die Bewertung des Zusatznutzens wird in der weiteren Darstellung ausschließlich der Behandlungarm mit ASC + FOLFOX herangezogen.

Alle Patienten in der Studie ABC-06 haben eine vorherige systemische Therapie erhalten. Patienten in der Studie KEYNOTE 158 mussten mindestens eine systemische Vortherapie aufweisen, die Anzahl war jedoch nicht eingeschränkt; es wird allerdings davon ausgegangen, dass sich der Anteil an Patienten mit mehr als einer Vortherapie in der Studie KEYNOTE 158 nicht zu einer Verzerrung der Effekte zugunsten von Pembrolizumab auswirkt.

Patientenpopulation

In der Studie KEYNOTE 158 wurden die Kohorten A-M untersucht. Kohorte B untersuchte Patienten mit biliärem Adenokarzinom. Jedoch hatte keiner dieser Patienten einen Tumor mit MSI-H oder dMMR. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden daher Patienten mit

biliärem Karzinom aus Kohorte K betrachtet, die nur Tumore mit MSI-H einschloss. Insgesamt wurden 26 solide Tumortypen in Kohorte K eingeschlossen. Für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet E werden die Daten des **biliären Karzinoms** dargestellt, dies entspricht insgesamt 22 Patienten der Kohorte K. In Kohorte B der Studie KEYNOTE 158 wurden Patienten mit biliärem Adenokarzinom eingeschlossen, jedoch ohne Tumore mit MSI-H.

Das mediane Alter der insgesamt 22 Patienten in der Studie KEYNOTE 158 mit biliärem Karzinom betrug 60,5 Jahre. Es waren 72,7 % der Patienten männlich und 27,3 % weiblich. Der Anteil an Patienten mit weißer Hautfarbe lag bei 90,9 %, 9,1 % waren asiatischer Abstammung. Es wiesen 54,5 % der Patienten einen ECOG-Leistungsstatus von 1 auf. Es wiesen 81,8 % der Patienten ein metastasierendes biliäres Karzinom (M1) auf. 40,9 % der Patienten hatten eine vorangegangene Operation, 13,6 % der Patienten hatten eine vorherige Strahlentherapie erhalten.

In der Studie ABC-06 waren im ASC + FOLFOX -Arm 81 Patienten eingeschlossen, welche im Median 65 Jahre alt waren. Der Anteil der Männer lag bei 53 %, der Anteil der Frauen bei 47 %. Ein ECOG-Leistungsstatus von 1 war für 68 % der Patienten angegeben. Ein metastasierendes biliäres Karzinom hatten 83 % der Patienten, ein Großteil der Patienten (90 %) wies ein Adenokarzinom auf. 42 % der Patienten hatten eine vorangegangene Operation. Der MSI-H-Status wurde in der Studie ABC-06 nicht erhoben und ist daher unbekannt. Für den naiven indirekten Vergleich werden die Ergebnisse aller Patienten des Behandlungarms ASC + FOLFOX herangezogen, da der MSI-H-Status für die Umsetzung der zVT nicht relevant ist.

Bezüglich der Patientencharakteristika sind die beiden (Teil-)Populationen der zwei Studien weitgehend vergleichbar. Der Anteil der männlichen Patienten war um ca. 20 Prozentpunkte höher in der Studie KEYNOTE 158.

Intervention und Vergleichsintervention

In der Studie KEYNOTE 158 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 4-37).

In der Studie ABC-06 erhielten die Patienten im bewertungsrelevanten Therapiearm ASC + FOLFOX neben ASC 12 Zyklen FOLFOX mit je 14-tägigem Behandlungszyklus (siehe auch Tabelle 4-37).

Zusammenfassend sind die Patienten der Studie KEYNOTE 158 mit den Patienten der Studie ABC-06 bezüglich der verfügbaren Informationen hinreichend vergleichbar für die Durchführung eines naiven indirekten Vergleichs.

Datenschnitte für den naiven indirekten Vergleich

Für die Studie KEYNOTE 158 wurde sowohl zur Berechnung des naiven indirekten Vergleichs als auch zur Darstellung der Ergebnisse auf Einzelstudienenebene aufgrund der längsten Beobachtungsdauer der zulassungsbegründende Datenschnitt vom 15. Oktober 2021 herangezogen. Eine Übersicht über alle Datenschnitte für Studie KEYNOTE 158 gibt Tabelle 4-41. Der finale Datenschnitt liegt noch nicht vor.

In der Studie KEYNOTE 158 betrug die mediane Behandlungsdauer 10,5 Monate (Datenschnitt vom 15. Oktober 2021). Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben betrug hier 19,4 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer lag bei 11,4 Monaten für die unerwünschten Ereignisse gesamt und bei 13 Monaten für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Für die Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und die EQ-5D VAS lag die mediane Beobachtungsdauer bei 10,8 Monaten.

Tabelle 4-41: Übersicht zu den durchgeführten Datenschnitten der Studie KEYNOTE 158

Datenschnitt	Zeitpunkt des Datenschnitts	Grund für Datenschnitt	Relevanz für Zusatznutzenableitung
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

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; TMB-H: Tumormutationslast - High			

Für die Studie ABC-06 werden die Ergebnisse für die Endpunkte basierend auf dem Datenschnitt vom 04.01.2019 (2) dargestellt.

Auf Basis der publizierten Daten betrug das mediane Follow-up in der Studie ABC-06 21,7 Monate, die mediane Behandlungsdauer bzw. Beobachtungsdauer je Endpunkt wurde nicht berichtet.

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 ABC-06 wurde bereits im Rahmen der aktuellen deutschen Onkopedia-Leitlinien, genauso wie der S3-Leitlinien der AWMF, als relevante Evidenz für eine Empfehlung herangezogen, wodurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben anzusehen ist (33, 34).

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 4-42: 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
ABC-06	ja	ja	nein	nein	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 Gruppenteilung. 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. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 158 auf Studienebene als hoch eingestuft.

ABC-06

Die Studie ABC-06 ist eine multizentrische, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Alle relevanten Analysen wurden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie ABC-06 auf Studienebene 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 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Endpunkt/ Endpunktkategorie	Auswertungen auf Einzelstudienebene der Studie KEYNOTE 158	Indirekter Vergleich KEYNOTE 158 vs. ABC-06	
		Deskriptiv	Naiv
Gesamtüberleben	Ja	-	Ja
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	Ja	-	-
Objektive Ansprechrates	Ja	-	Ja
Progressionsfreies Überleben	Ja	Ja	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ja	-	-
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten	Ja	Ja ^a	-

^a Es liegen nur Daten zu schweren 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 4-44: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 158	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von der ersten Dosis der 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 dementsprechenden Datenschnitt werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 15. Oktober 2021 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population für die Teilpopulation der Patienten mit biliärem Karzinom.</p>
ABC-06	<p>Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod aufgrund jeglicher Ursache (ITT-Population). Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-up zensiert.</p> <p>Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben basieren auf dem Datenschnitt vom 04. Januar 2019 (finaler Datenschnitt).</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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in Weiteren 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 ^a
ABC-06	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen						

KEYNOTE 158

Auf Endpunktebene ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie KEYNOTE 158 eine adäquate Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht umsetzbar, jedoch ist grundsätzlich keine Verzerrung anzunehmen, da es sich beim Gesamtüberleben um einen objektiv erhobenen Endpunkt handelt, dessen Erreichen vom Studiendesign unabhängig ist.

ABC-06:

Durch das offene Studiendesign ist keine Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Durch das offene Studiendesign ist grundsätzlich keine Verzerrung anzunehmen, da es sich beim Gesamtüberleben um einen objektiv erhobenen Endpunkt handelt, dessen Erreichen vom Studiendesign unabhängig ist. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben wird demnach für die Studie ABC-06 als niedrig bewertet.

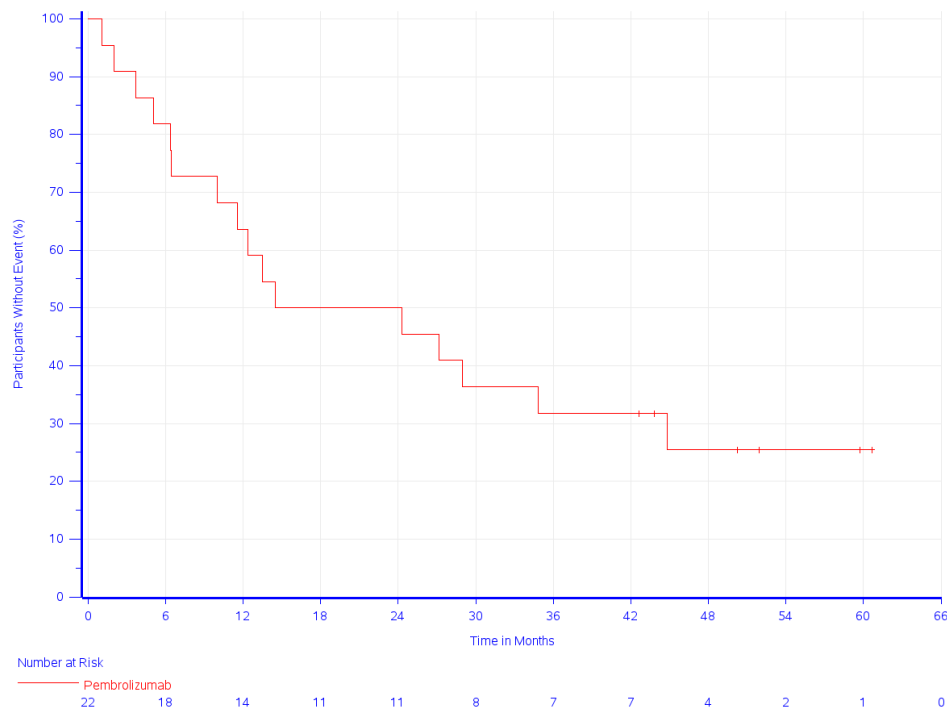
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 158

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Pembrolizumab								
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 6 ^c in % [95 %- KI]	Rate zu Monat 12 ^c in % [95 %- KI]	Rate zu Monat 18 ^c in % [95 %- KI]	Rate zu Monat 24 ^c in % [95 %- KI]	Rate zu Monat 30 ^c in % [95 %- KI]	Rate zu Monat 42 ^c in % [95 %- KI]	Rate zu Monat 54 ^c in % [95 %- KI]
Gesamtüberleben	22 16 (72,7)	19,4 [6,5; 44,8]	81,8 [58,5; 92,8]	63,6 [40,3; 79,9]	50,0 [28,2; 68,4]	50,0 [28,2; 68,4]	36,4 [17,4; 55,7]	31,8 [14,2; 51,1]	25,5 [9,3; 45,4]
a: Datenschnitt: 15. Oktober 2021 b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population für Wirksamkeitsanalysen mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High									

Die Studie KEYNOTE 158 für die relevante Teilpopulation E umfasst 22 Patienten. Von diesen waren bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung für die Auswertung des Datenschnitts vom 15. Oktober 2021 insgesamt 16 Patienten verstorben. Die mediane Überlebenszeit betrug 19,4 Monate. Die Überlebensrate zu Monat 12 betrug 63,6 % (95 %-KI: [40,3; 79,9]), die Überlebensrate zu Monat 24 betrug 50,0 % (95 %-KI: [28,2; 68,4]) und fiel bis zu Monat 54 auf 25,5 % (95 %-KI: [9,3; 45,4]) (siehe Tabelle 4-46 und Abbildung 4).



Study: KEYNOTE 158 (Database Cutoff Date: 15OCT2021)

Overall Survival

Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 158

Ergebnisse des naiven indirekten Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der Studie ABC-06

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben - KEYNOTE 158 vs. ABC-06

	Pembrolizumab			ASC + FOLFOX			Pembrolizumab vs. ASC + FOLFOX	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Gesamtüberleben	22	16 (72,7)	19,4 [6,5; 44,8]	81	75 (92,6)	6,2 [5,4; 7,6]	0,31 [0,17; 0,57]	< 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

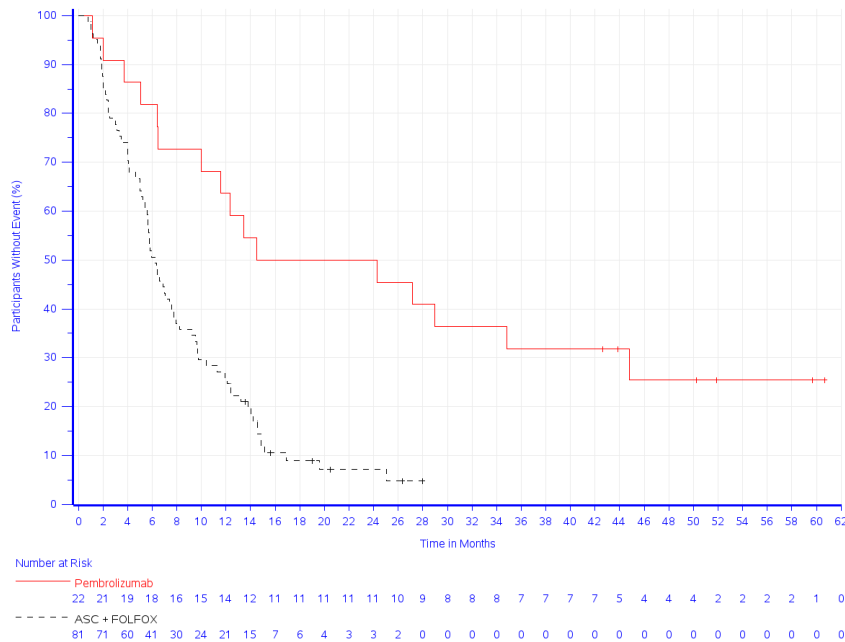
c: Anzahl der Patienten: Daten aus Lamarca (2021) extrahiert, basierend auf der Intention-to-Treat Population der ABC-06 Studie

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

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

ASC: Active symptom control; FOLFOX: Folsäure, Fluorouracil und Oxaliplatin; KI: Konfidenzintervall

Für den naiven indirekten Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der Studie ABC-06 (2) für die relevante Teilpopulation E für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,31 [0,17; 0,57]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, im Median bei 19,4 Monaten und bei Patienten, die ASC + FOLFOX erhalten haben, bei 6,2 Monaten; dies entspricht einem medianen Überlebensvorteil von 13,2 Monaten (siehe Tabelle 4-47 und Abbildung 5).



Pembrolizumab data taken from KN158; ASC plus FOLFOX data taken from Lamarca (2021) based on the intention-to-treat population from the ABC-06 study

Study: KEYNOTE 158 (Database Cutoff Date: 15OCT2021)

Overall survival

Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 158 und der Studie ABC-06

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 4-48: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 158	<p>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand:</p> <p>Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 8^a Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 herangezogen.</p> <p>Der <u>EORTC QLQ-C30</u> umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten^a. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung.</p> <p>Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (35) 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.</p> <p>Gesundheitszustand:</p> <p>Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wird die VAS des EQ-5D herangezogen.</p> <p>Der <u>EQ-5D</u> ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes (16). Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der <u>VAS</u>.</p> <p>Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität, Für sich selbst sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Jede Dimension lässt sich über 3 Kategorien „keine Probleme“, „mäßige Probleme“ und „extreme Probleme“ beantworten. Der über die 5 Dimensionen des EQ-5D beschriebene Gesundheitsstatus kann unter Verwendung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe über den Time-Trade-Off Ansatz in einen gemeinsamen Nutzwert, der zwischen 0 und 1 liegt, konvertiert werden (36).</p> <p>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-30 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 für die Teilpopulation der Patienten mit biliärem Karzinom.</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 (37). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; VAS: Visuelle Analogskala

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 4-49: 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 ^a
a: Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen						

Im Rahmen der Studie KEYNOTE 158 wurde die Krankheitssymptomatik mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 sowie der Gesundheitszustand anhand des EQ-5D VAS erhoben. Auf Endpunktebene ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie KEYNOTE 158 eine adäquate Einschätzung des Verzerrungspotenzials nicht umsetzbar.

Die Rücklaufquoten lagen bei beiden Erhebungsinstrumenten (EORTC QLQ-C30) zu Woche 18 bei 77,3 %. Zum nächsten Erhebungszeitpunkt (Woche 27) fiel die Rücklaufquote unter 70 % auf 54,4 %. 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.

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

Tabelle 4-50: Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Baseline	
N ^c	21
Mittelwert (SD)	36,51 (22,81)
Median (Q1; Q3)	33,33 (22,22; 55,56)
Min, Max	0,00; 66,67
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie	
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 4-51: Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline)

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Woche 3	
N ^c	20
Mittelwert (SD)	1,67 (17,01)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-11,11; 11,11)
Min, Max	-33,33; 33,33
Woche 6	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	-7,64 (16,59)
Median (Q1; Q3)	-11,11 (-22,22; 5,56)
Min, Max	-33,33; 22,22
Woche 9	
N ^c	17
Mittelwert (SD)	-13,07 (19,73)
Median (Q1; Q3)	-11,11 (-22,22; 0,00)
Min, Max	-55,56; 11,11
Woche 18	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	-7,64 (26,52)
Median (Q1; Q3)	-11,11 (-22,22; 11,11)
Min, Max	-55,56; 44,44
Woche 27	
N ^c	11
Mittelwert (SD)	-6,06 (31,57)
Median (Q1; Q3)	-11,11 (-33,33; 22,22)
Min, Max	-55,56; 55,56

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Woche 39	
N ^c	10
Mittelwert (SD)	3,33 (31,01)
Median (Q1; Q3)	5,56 (0,00; 11,11)
Min, Max	-55,56; 55,56
Woche 51	
N ^c	8
Mittelwert (SD)	-16,67 (27,22)
Median (Q1; Q3)	-11,11 (-38,89; 5,56)
Min, Max	-55,56; 11,11
Woche 63	
N ^c	7
Mittelwert (SD)	-11,11 (25,66)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-55,56; 22,22
Woche 75	
N ^c	7
Mittelwert (SD)	3,17 (34,97)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 22,22)
Min, Max	-33,33; 66,67
Woche 87	
N ^c	5
Mittelwert (SD)	-6,67 (23,04)
Median (Q1; Q3)	-11,11 (-22,22; 11,11)
Min, Max	-33,33; 22,22
Woche 99	
N ^c	4
Mittelwert (SD)	-11,11 (31,43)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 11,11)
Min, Max	-55,56; 11,11
Woche 111	
N ^c	3
Mittelwert (SD)	-25,93 (35,72)
Median (Q1; Q3)	-11,11 (-66,67; 0,00)
Min, Max	-66,67; 0,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie	
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 4-52: 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 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Baseline	
N ^c	21

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Mittelwert (SD)	9,52 (17,14)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	0,00; 66,67
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie	
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 4-53: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline)

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Woche 3	
N ^c	20
Mittelwert (SD)	-5,00 (23,63)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-66,67; 50,00
Woche 6	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	-3,13 (10,92)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 16,67
Woche 9	
N ^c	17
Mittelwert (SD)	-5,88 (11,70)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 0,00
Woche 18	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	1,04 (15,48)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
Woche 27	
N ^c	11
Mittelwert (SD)	3,03 (12,51)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-16,67; 33,33
Woche 39	
N ^c	10
Mittelwert (SD)	6,67 (17,92)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	-16,67; 50,00
Woche 51	
N ^c	8
Mittelwert (SD)	-6,25 (12,40)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-8,33; 0,00)

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Min, Max	-33,33; 0,00
Woche 63	
N ^c	7
Mittelwert (SD)	0,00 (16,67)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-16,67; 33,33
Woche 75	
N ^c	7
Mittelwert (SD)	9,52 (41,79)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 100,00
Woche 87	
N ^c	5
Mittelwert (SD)	0,00 (11,79)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-16,67; 16,67
Woche 99	
N ^c	4
Mittelwert (SD)	-4,17 (8,33)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-8,33; 0,00)
Min, Max	-16,67; 0,00
Woche 111	
N ^c	3
Mittelwert (SD)	-11,11 (19,25)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-33,33; 0,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie 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 4-54: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline)

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Baseline	
N ^c	21
Mittelwert (SD)	30,95 (29,48)
Median (Q1; Q3)	33,33 (0,00; 66,67)
Min, Max	0,00; 66,67
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie 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:	

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 158^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Standardabweichung	

Tabelle 4-55: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline)

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 158^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Woche 3	
N ^c	20
Mittelwert (SD)	-9,17 (19,10)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-8,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 0,00
Woche 6	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	-10,42 (25,73)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-66,67; 16,67
Woche 9	
N ^c	17
Mittelwert (SD)	-11,76 (27,49)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
Woche 18	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	-9,38 (31,01)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-25,00; 0,00)
Min, Max	-66,67; 50,00
Woche 27	
N ^c	11
Mittelwert (SD)	-13,64 (25,62)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 16,67
Woche 39	
N ^c	10
Mittelwert (SD)	-8,33 (26,35)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
Woche 51	
N ^c	8
Mittelwert (SD)	-27,08 (26,63)
Median (Q1; Q3)	-25,00 (-50,00; 0,00)
Min, Max	-66,67; 0,00
Woche 63	
N ^c	7
Mittelwert (SD)	-14,29 (27,94)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 16,67

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Woche 75	
N ^c	7
Mittelwert (SD)	-7,14 (39,51)
Median (Q1; Q3)	-16,67 (-33,33; 16,67)
Min, Max	-50,00; 66,67
Woche 87	
N ^c	5
Mittelwert (SD)	-13,33 (32,06)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-66,67; 16,67
Woche 99	
N ^c	4
Mittelwert (SD)	-20,83 (31,55)
Median (Q1; Q3)	-8,33 (-41,67; 0,00)
Min, Max	-66,67; 0,00
Woche 111	
N ^c	3
Mittelwert (SD)	-27,78 (34,69)
Median (Q1; Q3)	-16,67 (-66,67; 0,00)
Min, Max	-66,67; 0,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie 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 4-56: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline)

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Baseline	
N ^c	21
Mittelwert (SD)	17,46 (20,05)
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 biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie 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 4-57: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline)

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Woche 3	
N ^c	20
Mittelwert (SD)	1,67 (25,31)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 66,67
Woche 6	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	0,00 (21,08)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
Woche 9	
N ^c	17
Mittelwert (SD)	-1,96 (24,92)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 66,67
Woche 18	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	0,00 (17,21)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
Woche 27	
N ^c	11
Mittelwert (SD)	3,03 (17,98)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
Woche 39	
N ^c	10
Mittelwert (SD)	10,00 (35,31)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 33,33)
Min, Max	-33,33; 66,67
Woche 51	
N ^c	8
Mittelwert (SD)	-12,50 (17,25)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-33,33; 0,00
Woche 63	
N ^c	7
Mittelwert (SD)	0,00 (19,25)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
Woche 75	
N ^c	7
Mittelwert (SD)	-4,76 (35,63)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-33,33; 66,67
Woche 87	

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
N ^c	5
Mittelwert (SD)	-6,67 (14,91)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 0,00
Woche 99	
N ^c	4
Mittelwert (SD)	-16,67 (19,25)
Median (Q1; Q3)	-16,67 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-33,33; 0,00
Woche 111	
N ^c	3
Mittelwert (SD)	-11,11 (19,25)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-33,33; 0,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie 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 4-58: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline)

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Baseline	
N ^c	21
Mittelwert (SD)	25,40 (27,70)
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 biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie 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 4-59: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline)

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Woche 3	
N ^c	20
Mittelwert (SD)	-1,67 (27,52)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 16,67)

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Min, Max	-66,67; 33,33
Woche 6	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	-4,17 (26,87)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
Woche 9	
N ^c	17
Mittelwert (SD)	-11,76 (26,20)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
Woche 18	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	-6,25 (36,96)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 16,67)
Min, Max	-66,67; 66,67
Woche 27	
N ^c	11
Mittelwert (SD)	-12,12 (30,81)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
Woche 39	
N ^c	10
Mittelwert (SD)	-3,33 (29,19)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
Woche 51	
N ^c	8
Mittelwert (SD)	-12,50 (39,59)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-50,00; 16,67)
Min, Max	-66,67; 33,33
Woche 63	
N ^c	7
Mittelwert (SD)	-19,05 (32,53)
Median (Q1; Q3)	-33,33 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
Woche 75	
N ^c	7
Mittelwert (SD)	4,76 (48,80)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-66,67; 100,00
Woche 87	
N ^c	5
Mittelwert (SD)	-20,00 (29,81)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 0,00
Woche 99	
N ^c	4
Mittelwert (SD)	-16,67 (33,33)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Min, Max	-66,67; 0,00
Woche 111	
N ^c	3
Mittelwert (SD)	-11,11 (50,92)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-66,67; 33,33)
Min, Max	-66,67; 33,33
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie 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 4-60: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline)

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Baseline	
N ^c	21
Mittelwert (SD)	31,75 (28,82)
Median (Q1; Q3)	33,33 (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 biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie 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 4-61: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline)

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Woche 3	
N ^c	20
Mittelwert (SD)	-6,67 (25,59)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
Woche 6	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	-10,42 (15,96)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-33,33; 0,00
Woche 9	

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
N ^c	17
Mittelwert (SD)	-17,65 (20,81)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 0,00
Woche 18	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	-8,33 (33,33)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 66,67
Woche 27	
N ^c	11
Mittelwert (SD)	-9,09 (26,21)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
Woche 39	
N ^c	10
Mittelwert (SD)	0,00 (22,22)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
Woche 51	
N ^c	8
Mittelwert (SD)	-16,67 (30,86)
Median (Q1; Q3)	-16,67 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
Woche 63	
N ^c	7
Mittelwert (SD)	-9,52 (25,20)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
Woche 75	
N ^c	7
Mittelwert (SD)	0,00 (47,14)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-33,33; 100,00
Woche 87	
N ^c	5
Mittelwert (SD)	-20,00 (18,26)
Median (Q1; Q3)	-33,33 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-33,33; 0,00
Woche 99	
N ^c	4
Mittelwert (SD)	-8,33 (31,91)
Median (Q1; Q3)	-16,67 (-33,33; 16,67)
Min, Max	-33,33; 33,33
Woche 111	
N ^c	3
Mittelwert (SD)	-11,11 (19,25)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-33,33; 0,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie	

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
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 4-62: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline)

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Baseline	
N ^c	21
Mittelwert (SD)	19,05 (27,02)
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 biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie 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 4-63: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline)

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Woche 3	
N ^c	20
Mittelwert (SD)	-3,33 (28,41)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-66,67; 66,67
Woche 6	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	-6,25 (25,00)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
Woche 9	
N ^c	17
Mittelwert (SD)	-5,88 (17,62)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
Woche 18	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	-14,58 (27,13)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Min, Max	-66,67; 33,33
Woche 27	
N ^c	11
Mittelwert (SD)	3,03 (17,98)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
Woche 39	
N ^c	10
Mittelwert (SD)	-6,67 (26,29)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
Woche 51	
N ^c	8
Mittelwert (SD)	-12,50 (24,80)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-66,67; 0,00
Woche 63	
N ^c	7
Mittelwert (SD)	0,00 (0,00)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	0,00; 0,00
Woche 75	
N ^c	7
Mittelwert (SD)	0,00 (50,92)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 100,00
Woche 87	
N ^c	5
Mittelwert (SD)	-13,33 (29,81)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-66,67; 0,00
Woche 99	
N ^c	4
Mittelwert (SD)	-8,33 (16,67)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-33,33; 0,00
Woche 111	
N ^c	3
Mittelwert (SD)	-22,22 (38,49)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-66,67; 0,00)
Min, Max	-66,67; 0,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie	
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 4-64: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline)

EORTC QLQ-C30 Diarrhoe	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Baseline	
N ^c	21
Mittelwert (SD)	7,94 (14,55)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	0,00; 33,33
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie 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 4-65: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline)

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Diarrhoe	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Woche 3	
N ^c	20
Mittelwert (SD)	8,33 (18,34)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	0,00; 66,67
Woche 6	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	4,17 (23,96)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 66,67
Woche 9	
N ^c	17
Mittelwert (SD)	-1,96 (18,52)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
Woche 18	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	2,08 (25,73)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 66,67
Woche 27	
N ^c	11
Mittelwert (SD)	-6,06 (20,10)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
Woche 39	
N ^c	10
Mittelwert (SD)	-6,67 (14,05)

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Diarrhoe	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 0,00
Woche 51	
N ^c	8
Mittelwert (SD)	0,00 (17,82)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
Woche 63	
N ^c	7
Mittelwert (SD)	-4,76 (12,60)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 0,00
Woche 75	
N ^c	7
Mittelwert (SD)	-14,29 (17,82)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-33,33; 0,00
Woche 87	
N ^c	5
Mittelwert (SD)	0,00 (23,57)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
Woche 99	
N ^c	4
Mittelwert (SD)	-8,33 (16,67)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-33,33; 0,00
Woche 111	
N ^c	3
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 biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie	
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 4-66: Auswertung des Gesundheitszustandes zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten der EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline)

EQ-5D VAS	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Baseline	
N ^c	21
Mittelwert (SD)	71,90 (15,60)
Median (Q1; Q3)	76,00 (60,00; 80,00)

EQ-5D VAS	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Min, Max	40,00; 96,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie 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 4-67: Auswertung des Gesundheitszustandes zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten der EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline)

Veränderung des EQ-5D VAS	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Woche 3	
N ^c	21
Mittelwert (SD)	0,48 (20,79)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-5,00; 10,00)
Min, Max	-56,00; 39,00
Woche 6	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	7,50 (13,46)
Median (Q1; Q3)	5,00 (-3,00; 17,50)
Min, Max	-15,00; 30,00
Woche 9	
N ^c	17
Mittelwert (SD)	7,76 (17,75)
Median (Q1; Q3)	5,00 (0,00; 15,00)
Min, Max	-20,00; 49,00
Woche 18	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	2,00 (22,36)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-10,00; 16,00)
Min, Max	-57,00; 35,00
Woche 27	
N ^c	11
Mittelwert (SD)	7,45 (19,44)
Median (Q1; Q3)	11,00 (-2,00; 20,00)
Min, Max	-40,00; 30,00
Woche 39	
N ^c	10
Mittelwert (SD)	9,00 (14,33)
Median (Q1; Q3)	8,50 (0,00; 16,00)
Min, Max	-11,00; 30,00
Woche 51	
N ^c	8
Mittelwert (SD)	11,13 (16,00)
Median (Q1; Q3)	9,50 (-2,00; 24,50)
Min, Max	-10,00; 35,00
Woche 63	

Veränderung des EQ-5D VAS	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
N ^c	7
Mittelwert (SD)	6,71 (17,57)
Median (Q1; Q3)	-1,00 (-10,00; 30,00)
Min, Max	-12,00; 30,00
Woche 75	
N ^c	7
Mittelwert (SD)	9,57 (15,35)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-1,00; 15,00)
Min, Max	-2,00; 40,00
Woche 87	
N ^c	5
Mittelwert (SD)	13,20 (16,18)
Median (Q1; Q3)	6,00 (5,00; 16,00)
Min, Max	-1,00; 40,00
Woche 99	
N ^c	4
Mittelwert (SD)	11,50 (25,67)
Median (Q1; Q3)	8,00 (-7,50; 30,50)
Min, Max	-15,00; 45,00
Woche 111	
N ^c	3
Mittelwert (SD)	11,33 (29,67)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-11,00; 45,00)
Min, Max	-11,00; 45,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie	
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 nach Woche 18 und der fehlenden Kontrollgruppe sind die Ergebnisse nur eingeschränkt interpretierbar. Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass sich eine Behandlung mit Pembrolizumab nicht negativ auf die Krankheitssymptomatik oder den Gesundheitszustand auswirkt.

4.3.2.3.3.2 Objektive Ansprechrate– 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 4-68: Operationalisierung des Endpunkts Objektive Ansprechrate – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 158	<p>Die ORR ist operationalisiert als der Anteil der Patienten mit einem kompletten (CR) oder partiellen Ansprechen (PR). Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein unabhängiges, zentrales Review-Komitee (Independent Central Radiologist Review, ICR) gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).</p> <p>Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 15. Oktober 2021 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population für die Teilpopulation der Patienten mit biliärem Karzinom für welche eine Bewertung des objektiven Ansprechens stattgefunden hat.</p>
ABC-06	<p>Das Tumoransprechen wurde nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) bewertet.</p> <p>Die Objektive Ansprechrate war operationalisiert als die Anzahl der Patienten mit vollständigem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR).</p> <p>Alle Auswertungen erfolgten auf Grundlage der ITT-Population.</p> <p>Die Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt vom 04. Januar 2019 (finaler Datenschnitt).</p>
<p>APaT: All-Participants-as-Treated; BOR: bestes Gesamtansprechen; CR: vollständiges Ansprechen; ICR: Independent Central Radiologist Review; 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 4-69: 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 ^a
ABC-06	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
a: Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen						

KEYNOTE 158:

Auf Endpunktebene ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie KEYNOTE 158 eine adäquate Einschätzung des Verzerrungspotenzials nicht umsetzbar.

Studie ABC-06:

Durch das offene Studiendesign ist keine Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die radiologische Beurteilung des Ansprechens wurde gemäß RECIST-Kriterien vom behandelnden Arzt durchgeführt. Durch das offene Studiendesign kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Objektiven Ansprechrate wird demnach für die Studie ABC-06 als hoch eingestuft.

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 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158

Auswertung des Ansprechens	Pembrolizumab (N = 22)	
	n (%)	95% KI ^a
Komplettes Ansprechen	3 (13,6)	(2,9, 34,9)
Partielles Ansprechen	6 (27,3)	(10,7, 50,2)
Objektive Ansprechrate	9 (40,9)	(20,7, 63,6)
Stabile Erkrankung	3 (13,6)	(2,9, 34,9)

Auswertung des Ansprechens	Pembrolizumab (N = 22)	
	n (%)	95% KI ^a
Krankheitsprogression	8 (36,4)	(17,2, 59,3)
Keine Bewertung	2 (9,1)	(1,1, 29,2)

Datenschnitt: 15. Oktober 2021
Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population für Wirksamkeitsanalysen mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie
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 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Pembrolizumab N ^b = 22
Anzahl der Patienten mit Ansprechen ^c	9
Zeit bis zum Ansprechen (Monate)	
Mittelwert (SD)	3,0 (1,1)
Median (Q1; Q3)	2,37 (2,00; 4,14)
Min, Max	1,91; 4,21
Dauer des Ansprechens (Monate)	
Median ^d (Q1; Q3)	30,59 (23,00; nicht erreicht)
Min ^e ; Max ^e	6,24; 46,00+
Anzahl (%^d) der Patienten mit verlängerter Dauer des Ansprechens	
≥ 6 Monaten	9 (100,0)
≥ 12 Monaten	8 (88,9)
≥ 18 Monaten	6 (77,8)
≥ 24 Monaten	4 (62,2)
≥ 36 Monaten	2 (41,5)

a: Datenschnitt: 15. Oktober 2021
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population für Wirksamkeitsanalysen mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie
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 E mit objektivem Ansprechen liegt für Pembrolizumab bei 40,9 %. Die mediane Dauer des Ansprechens beträgt für Pembrolizumab 30,59 Monate. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt für Pembrolizumab 3,0 Monate. Für drei Patienten (13,6 %) zeigt sich ein komplettes Ansprechen und für sechs Patienten (27,3 %) ein partielles Ansprechen. 62,2 % zeigen eine Dauer des Ansprechens von ≥ 24 Monaten. Zwei Patienten zeigen eine Dauer des Ansprechens von ≥ 36 Monaten (siehe Tabelle 4-70 und

Tabelle 4-71).

Ergebnisse des naiven indirekten Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der Studie ABC-06

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158 v. ABC-06

	Pembrolizumab		ASC + FOLFOX		Pembrolizumab vs. ASC + FOLFOX	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Objektive Ansprechrate	20	9 (45,0)	81	4 (5,0)	9,1 [3,1; 26,6]	< 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 Lamarca (2021) extrahiert, basierend auf der Intention-to-Treat Population der ABC-06 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)
ASC: Active symptom control; FOLFOX: Folsäure, Fluorouracil und Oxaliplatin; KI: Konfidenzintervall

Der Anteil der Patienten mit objektivem Ansprechen liegt unter Pembrolizumab bei 45,0 %. Das objektive Ansprechen lag unter ASC + FOLFOX bei 5,0 %. Von den vier der 81 Patienten mit objektivem Ansprechen unter ASC + FOLFOX zeigen drei Patienten ein partielles Ansprechen und ein Patient ein komplettes Ansprechen. Das Relative Risiko beträgt (RR [95 %-KI]: 9,1 [3,1; 26,6]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab (siehe Tabelle 4-72).

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 4-73: 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. 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>Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 15. Oktober 2021 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population für die Teilpopulation der Patienten mit biliärem Karzinom.</p>
ABC-06	<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 je nachdem, was zuerst eintrat. Die Tumorprogression wurde anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt alle 3 Monate beurteilt.</p> <p>Die Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt vom 04. Januar 2019 (finaler Datenschnitt).</p> <p>Alle Auswertungen erfolgten auf Grundlage der ITT-Population.</p>
<p>5-FU: 5-Fluorouracil; APaT: All-Participants-as-Treated; ASC: aktive Symptomkontrolle; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; ICR: Independent Central Radiologist Review; ITT: Intention-To-Treat ; 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 4-74: 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 ^a
ABC-06	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
a: Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen						

KEYNOTE 158:

Auf Endpunktebene ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie KEYNOTE 158 eine adäquate Einschätzung des Verzerrungspotenzials nicht umsetzbar.

ABC-06:

Durch das offene Studiendesign ist keine Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die radiologische Beurteilung des Progressionsfreien Überlebens wurde gemäß RECIST-Kriterien vom behandelnden Arzt durchgeführt. Durch das offene Studiendesign kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben wird demnach für die Studie ABC-06 als hoch eingestuft.

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 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Pembrolizumab									
	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 6 ^c in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12 ^c in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 18 ^c in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 24 ^c in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 30 ^c in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 42 ^c in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 54 ^c in % [95 %-KI]	
Progressionsfreies Überleben (IRC primäre Analyse)	22 18 (81,8)	4,2 [2,1; 24,9]	45,5 [24,4; 64,3]	36,4 [17,4; 55,7]	31,8 [14,2; 51,1]	31,8 [14,2; 51,1]	25,5 [9,3; 45,4]	19,1 [5,4; 39,1]	Nicht erreicht [-; -]	

a: Datenschnitt: 15. Oktober 2021
 b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population für Wirksamkeitsanalysen mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie
 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
 IRC: Independent Radiologist Review; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High

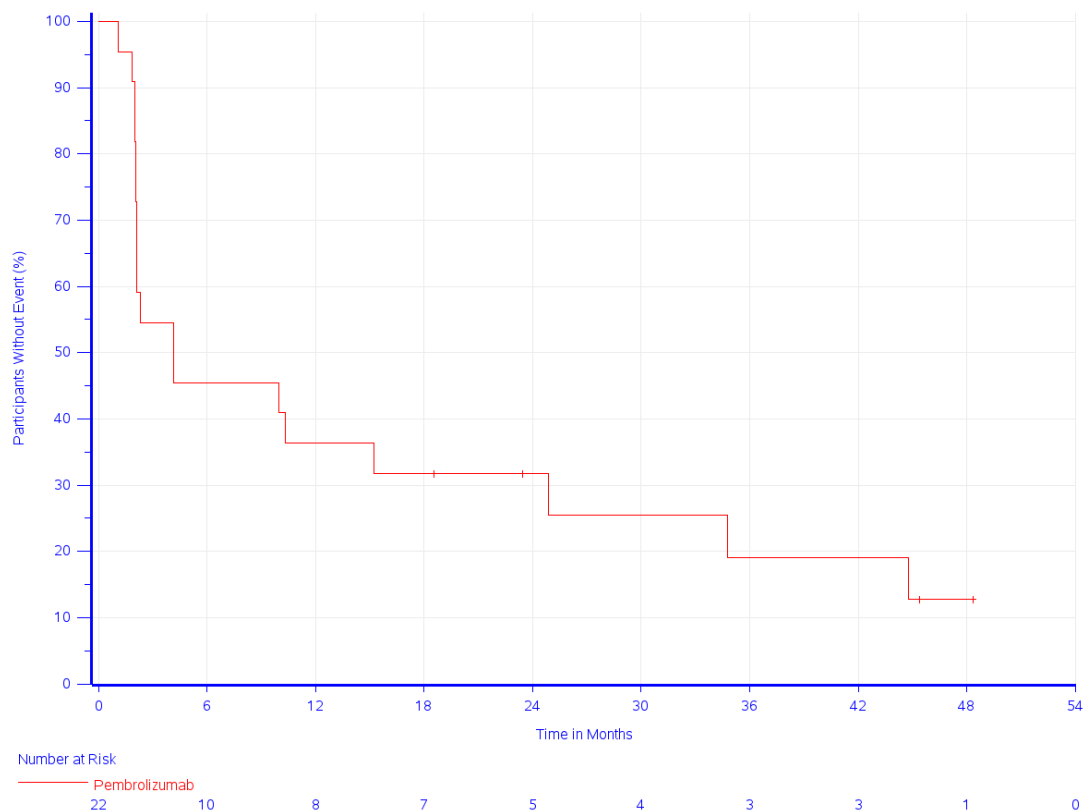


Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 158

Die Studie KEYNOTE 158 umfasst für die relevante Teilpopulation E 22 Patienten. Von diesen zeigen bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung für die Auswertung des Datenschnitts vom

15. Oktober 2021 insgesamt 18 Patienten ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,2 Monate. Die Rate an Patienten mit einem Ereignis zu Monat 6 beträgt 45,5 % (95 %-KI: [24,4; 64,3]) und fällt bis zu Monat 42 auf 19,1 % (95 %-KI: [5,4; 39,1]) (siehe Tabelle 4-75 und Abbildung 6).

Deskriptiver Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 und ABC-06

Die Daten der Studie ABC-06 stehen für die Durchführung eines naiven indirekten Vergleichs für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben nicht zur Verfügung. Daher werden die Daten deskriptiv gegenübergestellt.

Insgesamt hatten 78 von 81 Patienten der Studie ABC-06 zum relevanten Datenschnitt ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 4,0 Monate (95 %-KI: [3,2; 5,0]). Die Rate an Patienten mit einem Ereignis zu Monat 6 betrug 32,1 % und lag zu Monat 12 bei 8,6 %. Zu Monat 12 betrug die Rate an Patienten mit einem Ereignis 36,4 %.

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 4-76: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 158	<p>Zur Einschätzung der Lebensqualität werden der Globale Gesundheitsstatus und die 5 Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 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 (35) 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-30 gilt, dass eine positive Veränderung für eine Verbesserung steht.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population für die Teilpopulation der Patienten mit biliärem Karzinom.</p>
<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 4-77: 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 ^a
a: Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen						

Im Rahmen der Studie KEYNOTE 158 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Auf Endpunktebene ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie KEYNOTE 158 eine adäquate Einschätzung des Verzerrungspotenzials nicht umsetzbar.

Die Rücklaufquoten lagen beim EORTC QLQ-C30 zu Woche 18 bei 77,3 %. Zum nächsten Erhebungszeitpunkt (Woche 27) fiel die Rücklaufquote unter 70 % auf 54,4 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 befindet sich in Anhang 4-G.

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

EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus

Tabelle 4-78: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline)

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab
	N ^b = 22
Baseline	
N ^c	21
Mittelwert (SD)	66,27 (17,38)
Median (Q1; Q3)	66,67 (50,00; 83,33)
Min, Max	41,67; 91,67
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab
	N ^b = 22
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie	
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 4-79: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline)

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab
	N ^b = 22
Woche 3	
N ^c	20
Mittelwert (SD)	2,92 (16,73)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-8,33; 16,67)
Min, Max	-25,00; 33,33
Woche 6	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	11,98 (16,09)
Median (Q1; Q3)	8,33 (0,00; 16,67)
Min, Max	-8,33; 58,33
Woche 9	
N ^c	17
Mittelwert (SD)	4,90 (22,83)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-8,33; 16,67)
Min, Max	-50,00; 58,33
Woche 18	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	8,85 (22,87)
Median (Q1; Q3)	8,33 (-4,17; 16,67)
Min, Max	-33,33; 58,33
Woche 27	
N ^c	11
Mittelwert (SD)	3,03 (35,99)
Median (Q1; Q3)	16,67 (-25,00; 16,67)
Min, Max	-75,00; 58,33
Woche 39	
N ^c	10
Mittelwert (SD)	7,50 (28,72)
Median (Q1; Q3)	16,67 (-8,33; 16,67)
Min, Max	-41,67; 58,33
Woche 51	
N ^c	8
Mittelwert (SD)	15,63 (30,03)
Median (Q1; Q3)	16,67 (4,17; 33,33)
Min, Max	-41,67; 58,33
Woche 63	

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
N ^c	7
Mittelwert (SD)	16,67 (23,07)
Median (Q1; Q3)	16,67 (0,00; 33,33)
Min, Max	-8,33; 58,33
Woche 75	
N ^c	7
Mittelwert (SD)	-1,19 (34,50)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 25,00)
Min, Max	-75,00; 25,00
Woche 87	
N ^c	5
Mittelwert (SD)	13,33 (13,94)
Median (Q1; Q3)	16,67 (0,00; 16,67)
Min, Max	0,00; 33,33
Woche 99	
N ^c	4
Mittelwert (SD)	10,42 (31,46)
Median (Q1; Q3)	16,67 (-8,33; 29,17)
Min, Max	-33,33; 41,67
Woche 111	
N ^c	3
Mittelwert (SD)	19,44 (29,27)
Median (Q1; Q3)	16,67 (-8,33; 50,00)
Min, Max	-8,33; 50,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie	
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 4-80: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline)

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Baseline	
N ^c	21
Mittelwert (SD)	78,41 (17,63)
Median (Q1; Q3)	80,00 (66,67; 93,33)
Min, Max	33,33; 100,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie	
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 4-81: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline)

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Woche 3	
N ^c	20
Mittelwert (SD)	-0,33 (16,11)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-6,67; 0,00)
Min, Max	-40,00; 33,33
Woche 6	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	6,67 (14,40)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	-20,00; 40,00
Woche 9	
N ^c	17
Mittelwert (SD)	2,75 (16,84)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-6,67; 6,67)
Min, Max	-26,67; 40,00
Woche 18	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	2,50 (18,84)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-6,67; 10,00)
Min, Max	-33,33; 40,00
Woche 27	
N ^c	11
Mittelwert (SD)	6,67 (20,00)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 20,00)
Min, Max	-33,33; 40,00
Woche 39	
N ^c	10
Mittelwert (SD)	4,00 (13,41)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 6,67)
Min, Max	-6,67; 40,00
Woche 51	
N ^c	8
Mittelwert (SD)	10,83 (16,31)
Median (Q1; Q3)	3,33 (0,00; 23,33)
Min, Max	-6,67; 40,00
Woche 63	
N ^c	7
Mittelwert (SD)	9,52 (21,38)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 40,00)
Min, Max	-13,33; 40,00
Woche 75	
N ^c	7
Mittelwert (SD)	-2,86 (38,27)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-6,67; 13,33)
Min, Max	-80,00; 46,67

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Woche 87	
N ^c	5
Mittelwert (SD)	10,67 (20,33)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 6,67)
Min, Max	0,00; 46,67
Woche 99	
N ^c	4
Mittelwert (SD)	6,67 (38,87)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 30,00)
Min, Max	-33,33; 60,00
Woche 111	
N ^c	3
Mittelwert (SD)	17,78 (36,72)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-6,67; 60,00)
Min, Max	-6,67; 60,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie 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 4-82: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline)

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Baseline	
N ^c	21
Mittelwert (SD)	66,67 (33,75)
Median (Q1; Q3)	66,67 (33,33; 100,00)
Min, Max	0,00; 100,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie 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 4-83: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline)

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Woche 3	

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
N ^c	20
Mittelwert (SD)	8,33 (25,65)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 25,00)
Min, Max	-33,33; 66,67
Woche 6	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	9,38 (21,05)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 25,00)
Min, Max	-33,33; 50,00
Woche 9	
N ^c	17
Mittelwert (SD)	16,67 (28,87)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 33,33)
Min, Max	-33,33; 83,33
Woche 18	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	3,13 (34,00)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-25,00; 25,00)
Min, Max	-50,00; 83,33
Woche 27	
N ^c	11
Mittelwert (SD)	13,64 (38,60)
Median (Q1; Q3)	16,67 (0,00; 33,33)
Min, Max	-66,67; 83,33
Woche 39	
N ^c	10
Mittelwert (SD)	8,33 (36,22)
Median (Q1; Q3)	8,33 (-16,67; 33,33)
Min, Max	-33,33; 83,33
Woche 51	
N ^c	8
Mittelwert (SD)	18,75 (38,25)
Median (Q1; Q3)	16,67 (-8,33; 41,67)
Min, Max	-33,33; 83,33
Woche 63	
N ^c	7
Mittelwert (SD)	7,14 (39,51)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 33,33)
Min, Max	-33,33; 83,33
Woche 75	
N ^c	7
Mittelwert (SD)	-2,38 (45,57)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 33,33)
Min, Max	-100,00; 33,33
Woche 87	
N ^c	5
Mittelwert (SD)	10,00 (30,28)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 33,33)
Min, Max	-16,67; 50,00
Woche 99	

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
N ^c	4
Mittelwert (SD)	8,33 (28,87)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-8,33; 25,00)
Min, Max	-16,67; 50,00
Woche 111	
N ^c	3
Mittelwert (SD)	27,78 (34,69)
Median (Q1; Q3)	16,67 (0,00; 66,67)
Min, Max	0,00; 66,67
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie 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 4-84: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline)

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Baseline	
N ^c	21
Mittelwert (SD)	75,79 (21,55)
Median (Q1; Q3)	83,33 (75,00; 83,33)
Min, Max	16,67; 100,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie 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 4-85: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline)

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Woche 3	
N ^c	20
Mittelwert (SD)	5,42 (20,10)
Median (Q1; Q3)	4,17 (-8,33; 16,67)
Min, Max	-33,33; 58,33
Woche 6	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	9,38 (16,91)

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab
	N ^b = 22
Median (Q1; Q3)	8,33 (0,00; 16,67)
Min, Max	-25,00; 50,00
Woche 9	
N ^c	17
Mittelwert (SD)	8,33 (17,43)
Median (Q1; Q3)	8,33 (0,00; 16,67)
Min, Max	-33,33; 41,67
Woche 18	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	4,17 (18,00)
Median (Q1; Q3)	8,33 (-4,17; 12,50)
Min, Max	-33,33; 41,67
Woche 27	
N ^c	11
Mittelwert (SD)	3,03 (24,52)
Median (Q1; Q3)	8,33 (-25,00; 25,00)
Min, Max	-41,67; 33,33
Woche 39	
N ^c	10
Mittelwert (SD)	-2,50 (15,74)
Median (Q1; Q3)	-4,17 (-16,67; 8,33)
Min, Max	-25,00; 25,00
Woche 51	
N ^c	8
Mittelwert (SD)	8,33 (22,27)
Median (Q1; Q3)	12,50 (-4,17; 25,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
Woche 63	
N ^c	7
Mittelwert (SD)	10,71 (19,07)
Median (Q1; Q3)	16,67 (0,00; 25,00)
Min, Max	-25,00; 33,33
Woche 75	
N ^c	7
Mittelwert (SD)	0,00 (33,68)
Median (Q1; Q3)	8,33 (-16,67; 25,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
Woche 87	
N ^c	5
Mittelwert (SD)	11,67 (22,52)
Median (Q1; Q3)	16,67 (8,33; 25,00)
Min, Max	-25,00; 33,33
Woche 99	
N ^c	4
Mittelwert (SD)	6,25 (29,17)
Median (Q1; Q3)	4,17 (-16,67; 29,17)
Min, Max	-25,00; 41,67
Woche 111	
N ^c	3

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Mittelwert (SD)	25,00 (8,33)
Median (Q1; Q3)	25,00 (16,67; 33,33)
Min, Max	16,67; 33,33
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie 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 4-86: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline)

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Baseline	
N ^c	21
Mittelwert (SD)	90,48 (11,27)
Median (Q1; Q3)	100,00 (83,33; 100,00)
Min, Max	66,67; 100,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie 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 4-87: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline)

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Woche 3	
N ^c	20
Mittelwert (SD)	-0,83 (11,44)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 16,67
Woche 6	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	4,17 (14,27)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	-33,33; 33,33
Woche 9	
N ^c	17
Mittelwert (SD)	0,00 (11,79)

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab
	N ^b = 22
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-16,67; 16,67
Woche 18	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	0,00 (12,17)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-8,33; 8,33)
Min, Max	-16,67; 16,67
Woche 27	
N ^c	11
Mittelwert (SD)	-1,52 (15,73)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 16,67)
Min, Max	-33,33; 16,67
Woche 39	
N ^c	10
Mittelwert (SD)	-5,00 (15,81)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-33,33; 16,67
Woche 51	
N ^c	8
Mittelwert (SD)	-4,17 (17,25)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 8,33)
Min, Max	-33,33; 16,67
Woche 63	
N ^c	7
Mittelwert (SD)	-2,38 (15,00)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 16,67
Woche 75	
N ^c	7
Mittelwert (SD)	-16,67 (31,91)
Median (Q1; Q3)	-16,67 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-83,33; 16,67
Woche 87	
N ^c	5
Mittelwert (SD)	-3,33 (7,45)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-16,67; 0,00
Woche 99	
N ^c	4
Mittelwert (SD)	-4,17 (15,96)
Median (Q1; Q3)	-8,33 (-16,67; 8,33)
Min, Max	-16,67; 16,67
Woche 111	
N ^c	3
Mittelwert (SD)	0,00 (16,67)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 16,67)
Min, Max	-16,67; 16,67
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie	
c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt	

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
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 4-88: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline)

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Baseline	
N ^c	21
Mittelwert (SD)	68,25 (27,84)
Median (Q1; Q3)	66,67 (50,00; 100,00)
Min, Max	16,67; 100,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie 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 4-89: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline)

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 22
Woche 3	
N ^c	20
Mittelwert (SD)	12,50 (27,51)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 25,00)
Min, Max	-33,33; 66,67
Woche 6	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	5,21 (27,70)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-8,33; 25,00)
Min, Max	-50,00; 50,00
Woche 9	
N ^c	17
Mittelwert (SD)	15,69 (25,32)
Median (Q1; Q3)	16,67 (0,00; 33,33)
Min, Max	-16,67; 83,33
Woche 18	
N ^c	16
Mittelwert (SD)	8,33 (25,82)

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab
	N ^b = 22
Median (Q1; Q3)	8,33 (-8,33; 25,00)
Min, Max	-33,33; 50,00
Woche 27	
N ^c	11
Mittelwert (SD)	15,15 (22,92)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 33,33)
Min, Max	-16,67; 50,00
Woche 39	
N ^c	10
Mittelwert (SD)	1,67 (26,59)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 16,67)
Min, Max	-33,33; 50,00
Woche 51	
N ^c	8
Mittelwert (SD)	18,75 (22,60)
Median (Q1; Q3)	8,33 (0,00; 41,67)
Min, Max	0,00; 50,00
Woche 63	
N ^c	7
Mittelwert (SD)	14,29 (24,40)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 50,00)
Min, Max	0,00; 50,00
Woche 75	
N ^c	7
Mittelwert (SD)	2,38 (36,55)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 33,33)
Min, Max	-66,67; 50,00
Woche 87	
N ^c	5
Mittelwert (SD)	13,33 (21,73)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	0,00; 50,00
Woche 99	
N ^c	4
Mittelwert (SD)	4,17 (34,36)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 25,00)
Min, Max	-33,33; 50,00
Woche 111	
N ^c	3
Mittelwert (SD)	22,22 (25,46)
Median (Q1; Q3)	16,67 (0,00; 50,00)
Min, Max	0,00; 50,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie	
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 nach Woche 18 und der fehlenden Kontrollgruppe sind die Ergebnisse nur eingeschränkt interpretierbar. Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass sich eine Behandlung mit Pembrolizumab nicht negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirkt.

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 4-90: 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"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse <p><u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht - unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem 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>

Studie	Operationalisierung
	<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>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>Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 15. Oktober 2021 verwendet.</p>
ABC-06	<p>Dargestellt wird die Anzahl an Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5). Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) war 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>Weitere Angaben zu unerwünschten Ereignissen können der Veröffentlichung nicht entnommen werden.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgten auf Grundlage der ITT-Population.</p> <p>Die Auswertungen basieren auf dem Datenschnitt vom 04. Januar 2019 (finaler Datenschnitt).</p>
<p>AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; 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 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten 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 ^a	ja	nicht zutreffend ^b
ABC-06	niedrig	nein	ja	ja ^a	ja	hoch

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

KEYNOTE 158:

Auf Endpunktebene ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie KEYNOTE 158 eine adäquate Einschätzung des Verzerrungspotenzials nicht umsetzbar.

ABC-06:

Durch das offene Studiendesign der Studie ABC-06 ist keine Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (13). Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Durch das offene Studiendesign kann eine Verzerrung dieses Endpunkts jedoch nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird demnach für die Studie ABC-06 als hoch eingeschätzt.

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 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 22)	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]
Unerwünschte Ereignisse	22 (100,0)	3,2 [0,4; 4,4]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	7 (31,8)	Nicht erreicht [47,3; -]

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 22)	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	9 (40,9)	Nicht erreicht [13,4; -]
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	3 (13,6)	Nicht erreicht [98,3; -]

a: Datenschnitt: 15. Oktober 2021
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie
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 3,2 Wochen. Für sieben der Patienten (31,8 %) 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 neun Patienten auf (40,9 %); die Zeit bis zum schweren unerwünschten Ereignis wurde noch nicht erreicht. Bei drei Patienten führte ein unerwünschtes Ereignis zu einem Therapieabbruch. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht (siehe Tabelle 4-92 und Abbildung 7 bis Abbildung 10).

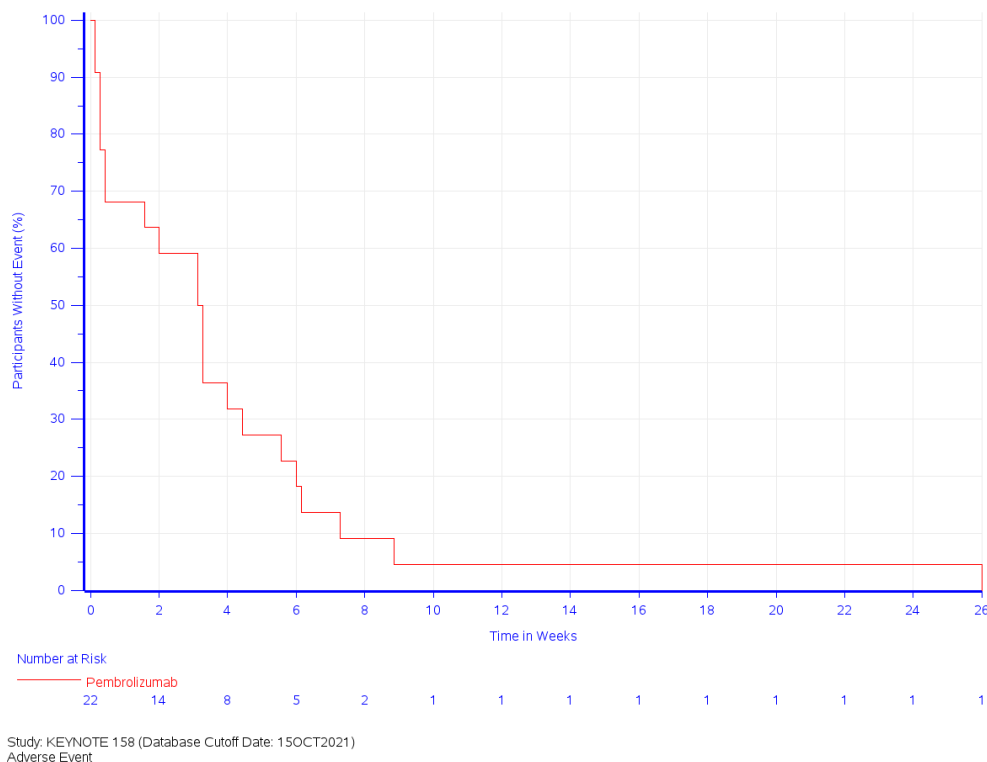
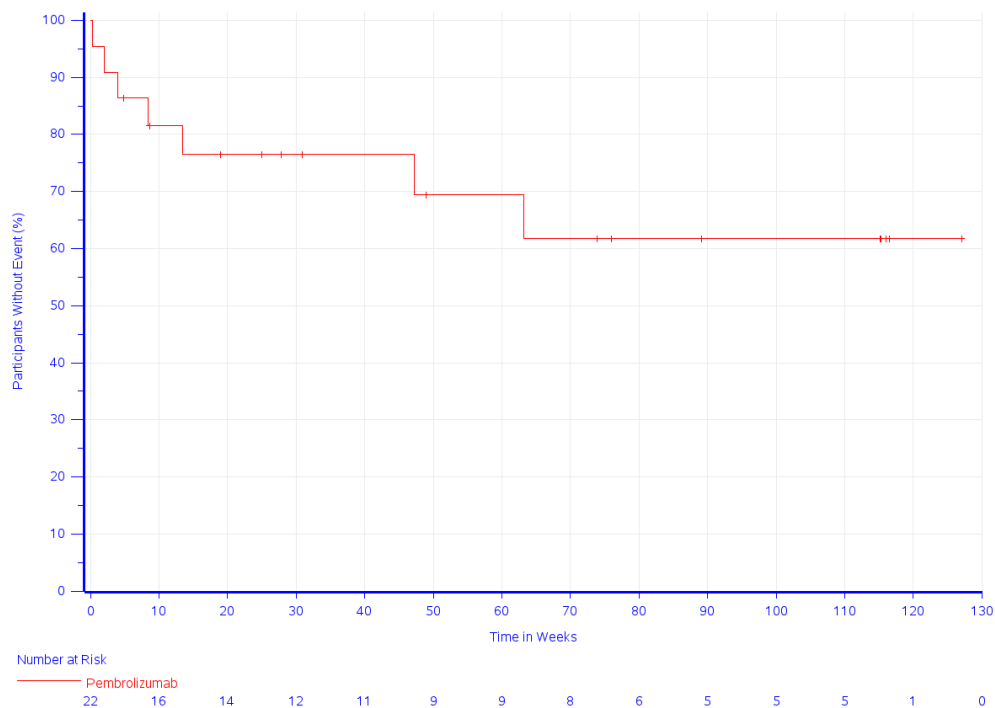
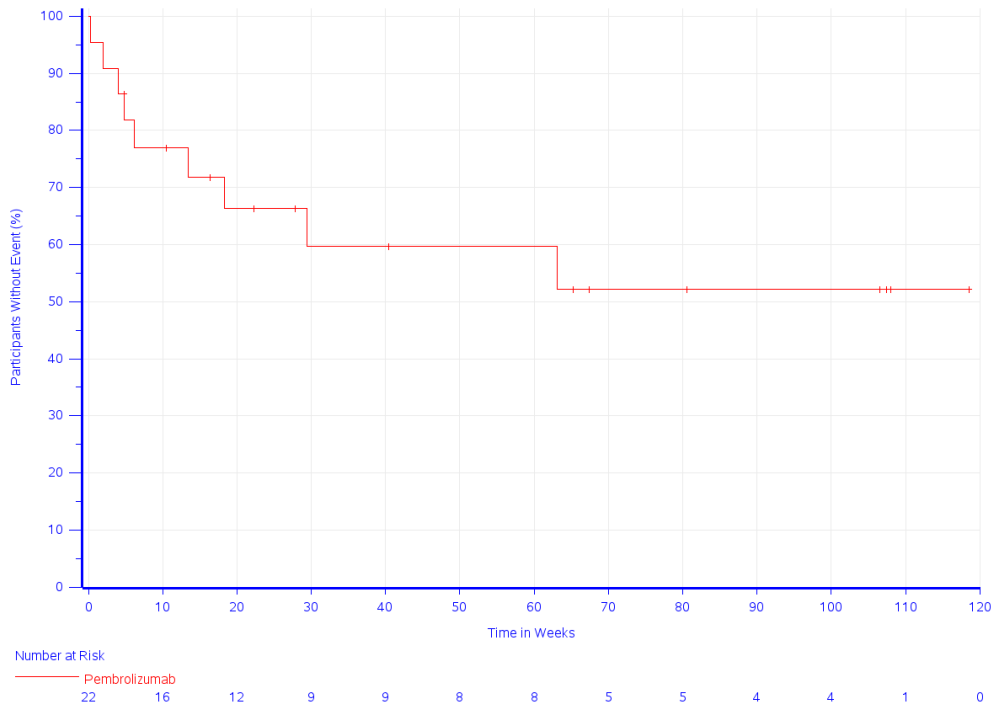


Abbildung 7: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 158



Study: KEYNOTE 158 (Database Cutoff Date: 15OCT2021)
Serious Adverse Event

Abbildung 8: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 158



Study: KEYNOTE 158 (Database Cutoff Date: 15OCT2021)
 Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5)

Abbildung 9: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 158

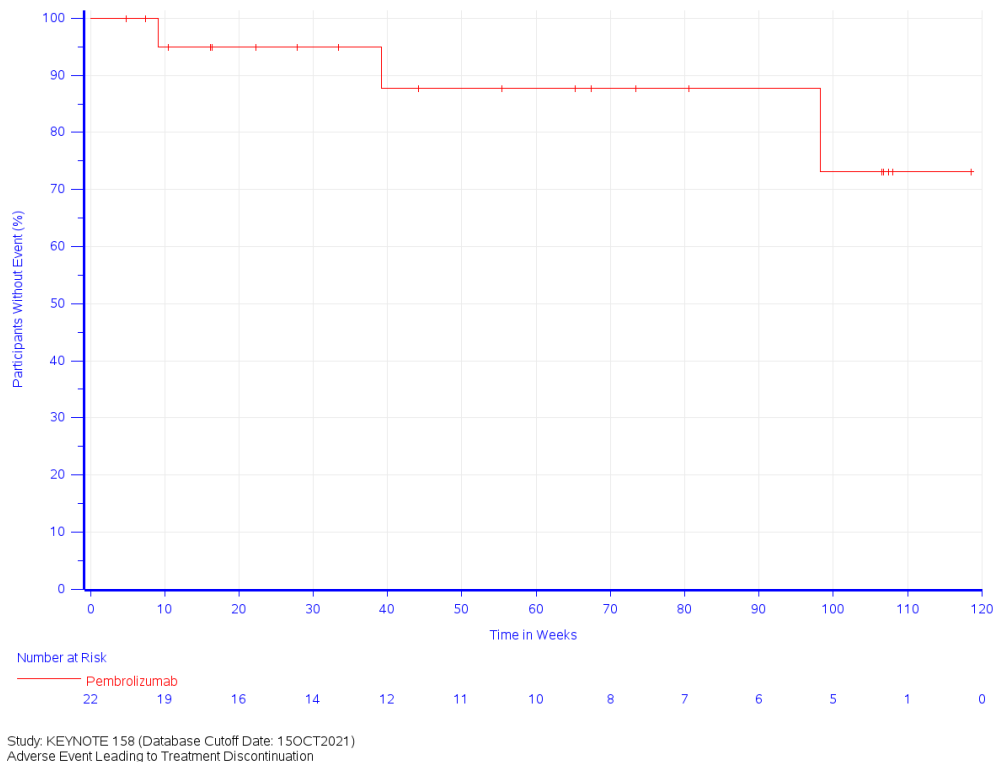


Abbildung 10: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 158

Deskriptiver Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 und ABC-06

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158 v. ABC-06

	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab (N ^a =22)	ASC + FOLFOX (N ^b =81)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)		
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	9 (40,9)	56 (69,1)

a: Anzahl der Patienten: Daten aus der KEYNOTE 158, All-Participants-as-Treated-Population, Zeitpunkt des Datenschnitts: 15. Oktober 2021
b: Anzahl der Patienten: Daten aus Lamarca (2021) extrahiert, basierend auf der Intention-to-Treat Population der ABC-06 Studie
ASC: Active symptom control; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FOLFOX: Folsäure, Fluorouracil und Oxaliplatin

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE Grad 3-5) lag bei 40,9% unter Therapie mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 158 und bei 69,1 % unter Therapie mit ASC + FOLFOX in der Studie ABC-06 (siehe Tabelle 4-93).

4.3.2.3.3.4.2 Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-94: 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"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) <p>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>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>Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 15. Oktober 2021 verwendet.</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 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 4-95: 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 ^a	ja	nicht zutreffend ^b
<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 Studiendesigns wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen</p>						

Auf Endpunktebene ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie KEYNOTE 158 eine adäquate Einschätzung des Verzerrungspotenzials nicht umsetzbar.

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 jeweils nach SOC und PT dargestellt.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 22)
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	22 (100,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (18,2)
Anaemie	3 (13,6)
Thrombozytopenie	1 (4,5)
Herzerkrankungen	2 (9,1)
Herzinsuffizienz	1 (4,5)
Mitralklappenvitium	1 (4,5)
Endokrine Erkrankungen	1 (4,5)
Hypothyreose	1 (4,5)
Augenerkrankungen	3 (13,6)
Erblindung	1 (4,5)
Ausschlag am Augenlid	1 (4,5)
Sehschärfe vermindert	1 (4,5)

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 22)
Mouches volantes	1 (4,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (77,3)
Abdominalschmerz	1 (4,5)
Schmerzen Oberbauch	6 (27,3)
Verstopfung	5 (22,7)
Diarrhoe	7 (31,8)
Mundtrockenheit	1 (4,5)
Dyspepsie	2 (9,1)
Stuhlverfärbung	1 (4,5)
Haemorrhoiden	1 (4,5)
Melaena	1 (4,5)
Schleim im Stuhl	1 (4,5)
Uebelkeit	4 (18,2)
Rötung der Mundschleimhaut	1 (4,5)
Rektalblutung	1 (4,5)
Stomatitis	1 (4,5)
Subileus	1 (4,5)
Erbrechen	6 (27,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (72,7)
Asthenie	6 (27,3)
Schüttelfrost	1 (4,5)
Gesichtsschmerzen	1 (4,5)
Erschöpfung	7 (31,8)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	2 (9,1)
Oedem peripher	4 (18,2)
Fieber	7 (31,8)
Xerose	1 (4,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	7 (31,8)
Biliaere Obstruktion	1 (4,5)
Cholangitis	1 (4,5)
Akute Cholangitis	1 (4,5)
Cholestase	1 (4,5)
Raumforderung in der Leber	1 (4,5)
Leberschmerzen	1 (4,5)
Hepatitis	1 (4,5)
Hepatomegalie	1 (4,5)
Hyperbilirubinaemie	1 (4,5)
Aerobilie	1 (4,5)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (4,5)
Jahreszeitbedingte Allergie	1 (4,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (59,1)
Gallengangsentzündung	1 (4,5)
Infektiöse Cholezystitis	1 (4,5)
Konjunktivitis	1 (4,5)
Gastroenteritis	1 (4,5)
Grippe	2 (9,1)
Leberabszess	2 (9,1)
Nasopharyngitis	3 (13,6)
Pneumonie durch Bakterien	1 (4,5)
Pneumonie durch Pneumokokken	1 (4,5)
Rhinitis	1 (4,5)
Sepsis	2 (9,1)
Septischer Schock	1 (4,5)
Zahninfektion	1 (4,5)
Infektion der oberen Atemwege	1 (4,5)
Harnwegsinfektion	2 (9,1)
Infektion eines Gefäß-Medizinprodukts	2 (9,1)
Virusinfektion	1 (4,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (13,6)

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 22)
Tierbiss	1 (4,5)
Sturz	1 (4,5)
Fraktur des Fusses	1 (4,5)
Rippenfraktur	2 (9,1)
Untersuchungen	12 (54,5)
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlaengert	1 (4,5)
Alaninaminotransferase erhoeht	5 (22,7)
Aspartataminotransferase erhoeht	4 (18,2)
Bilirubin konjugiert erhoeht	1 (4,5)
Alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	5 (22,7)
Bilirubin im Blut erhoeht	2 (9,1)
Kreatinin im Blut erhoeht	1 (4,5)
Kalium im Blut erhoeht	1 (4,5)
Gamma-Glutamyltransferase erhoeht	1 (4,5)
Lymphozytenzahl erniedrigt	1 (4,5)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (4,5)
Thrombozytenzahl vermindert	2 (9,1)
Gewicht erniedrigt	5 (22,7)
Gewicht erhoeht	1 (4,5)
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (4,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (31,8)
Appetit vermindert	4 (18,2)
Hyperkalzaemie	1 (4,5)
Hyperglykaemie	1 (4,5)
Hyperkaliaemie	1 (4,5)
Hypalbuminaemie	1 (4,5)
Hypoglykaemie	1 (4,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	7 (31,8)
Arthralgie	4 (18,2)
Arthritis reaktiv	1 (4,5)
Rueckenschmerzen	3 (13,6)
Muskelspasmen	2 (9,1)
Nackenschmerzen	1 (4,5)
Wirbelsaeulenschmerz	1 (4,5)
Tenosynovitis	1 (4,5)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (18,2)
Amnesie	1 (4,5)
Kopfschmerzen	2 (9,1)
Hypoaesthesie	1 (4,5)
Geschmacksstoerung	1 (4,5)
Produkt-assoziierte Probleme	1 (4,5)
Verschluss eines Medizinprodukts	1 (4,5)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (13,6)
Schlaflosigkeit	3 (13,6)
Stimmungsaenderung	1 (4,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	5 (22,7)
Husten	2 (9,1)
Dyspnoe	1 (4,5)
Epistaxis	2 (9,1)
Schmerzen im Oropharynx	1 (4,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	11 (50,0)
Alopezie	1 (4,5)
Erythem	1 (4,5)
Lichen planus	1 (4,5)
Naechtliche Schweissausbrueche	1 (4,5)
Juckreiz	6 (27,3)
Psoriasis	1 (4,5)
Ausschlag	7 (31,8)
Ausschlag makulo-papuloes	2 (9,1)

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 22)
Gefäßkrankungen	1 (4,5)
Raynaud Syndrom	1 (4,5)
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 biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie	
MSI-H: Microsatellite Instability-High; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 22)
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	7 (31,8)
Herzerkrankungen	1 (4,5)
Herzinsuffizienz	1 (4,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (4,5)
Subileus	1 (4,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (4,5)
Fieber	1 (4,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (9,1)
Biliaere Obstruktion	1 (4,5)
Cholangitis	1 (4,5)
Akute Cholangitis	1 (4,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (22,7)
Gallengangsentzündung	1 (4,5)
Infektiöse Cholezystitis	1 (4,5)
Leberabszess	2 (9,1)
Pneumonie durch Pneumokokken	1 (4,5)
Sepsis	2 (9,1)
Septischer Schock	1 (4,5)
Infektion eines Gefäß-Medizinprodukts	1 (4,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (4,5)
Arthritis reaktiv	1 (4,5)
Produkt-assoziierte Probleme	1 (4,5)
Verschluss eines Medizinprodukts	1 (4,5)
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 biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie	
MSI-H: Microsatellite Instability-High; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 22)
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	9 (40,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (4,5)
Anaemie	1 (4,5)
Herzerkrankungen	2 (9,1)
Herzinsuffizienz	1 (4,5)
Mitralklappenitium	1 (4,5)

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 22)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (13,6)
Schmerzen Oberbauch	1 (4,5)
Uebelkeit	1 (4,5)
Subileus	1 (4,5)
Erbrechen	1 (4,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (4,5)
Erschöpfung	1 (4,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (13,6)
Biliaere Obstruktion	1 (4,5)
Cholangitis	1 (4,5)
Akute Cholangitis	1 (4,5)
Cholestase	1 (4,5)
Leberschmerzen	1 (4,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (22,7)
Gallengangsentzündung	1 (4,5)
Infektiöse Cholezystitis	1 (4,5)
Leberabszess	2 (9,1)
Pneumonie durch Pneumokokken	1 (4,5)
Sepsis	2 (9,1)
Septischer Schock	1 (4,5)
Infektion eines Gefaess-Medizinprodukts	1 (4,5)
Untersuchungen	3 (13,6)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (4,5)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	2 (9,1)
Bilirubin im Blut erhöht	2 (9,1)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (4,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (4,5)
Arthritis reaktiv	1 (4,5)
Produkt-assoziierte Probleme	1 (4,5)
Verschluss eines Medizinprodukts	1 (4,5)
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 biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MSI-H: Microsatellite Instability-High; PT: Preferred Term;	
SOC: Systemorganklasse	

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 22)
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	3 (13,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (4,5)
Hepatitis	1 (4,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (4,5)
Leberabszess	1 (4,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (4,5)
Arthritis reaktiv	1 (4,5)
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 biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie	
MSI-H: Microsatellite Instability-High; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

4.3.2.3.3.4.3 Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-100: 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"> • Schwerwiegende AEOSI • Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) <p><u>Schwerwiegende AEOSI</u></p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden AEOSI.</p> <p><u>Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</u></p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren AEOSI nach CTCAE-Grad 3-5.</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.</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>Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 15. Oktober 2021 verwendet.</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: 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 4-101: 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 ^a	ja	nicht zutreffend ^b
<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 Studiendesigns wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen</p>						

Auf Endpunktebene ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie KEYNOTE 158 eine adäquate Einschätzung des Verzerrungspotenzials nicht umsetzbar.

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 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 22)	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]
Schwerwiegende AEOSI	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]
<p>a: Datenschnitt: 15. Oktober 2021</p> <p>b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H biliäres Karzinom und mindestens einer vorherigen Therapie</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 der Studie KEYNOTE 158 umfasst 22 Patienten. Es traten keine Schwerwiegenden oder Schweren AEOSI auf. Auf die Darstellung der Kaplan Meier Kuvern wird daher verzichtet.

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.

4.3.2.3.3.5 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, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR, Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, Bang YJ, Frommer RS, Shah M, Ghorri R, Joe AK, Pruitt SK, Diaz LA Jr. 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 Jan 1;38(1):1-10 (5).

Studienbericht

Merck & Co. Inc., et al. (2021). Studienbericht KEYNOTE 158 (P158V09MK3475): A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE-158) (29).

Studienregistereinträge***ClinicalTrials.gov***

NCT02628067 - Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158) 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02628067> (24).

EU Clinical Trials Register

2015-002067-41 - A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002067-41/DE> (25).

ICTRP Search Portal

EUCTR2015-002067-41-DE - PhII Trial of Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. 2020. Verfügbar unter: <http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002067-41-DE> (26).

NCT02628067 - Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158). 2021. Verfügbar unter: <http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02628067> (27).

ABC-06*Publikation*

Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):690-701 (2).

*Studienregistereinträge**ClinicalTrials.gov*

NCT01926236 - Active Symptom Control Alone or With mFOLFOX Chemotherapy for Locally Advanced/ Metastatic Biliary Tract Cancers (ABC06). 2020. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01926236> (30).

EU Clinical Trials Register

2013-001812-30 - ABC06: A trial of Active Symptom Control alone or with OxMdG chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer previously treated with cisplatin/ gemcitabine chemotherapy. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-001812-30/GB> (31).

ICTRP Search Portal

NCT01926236 - Active Symptom Control Alone or With mFOLFOX Chemotherapy for Locally Advanced/ Metastatic Biliary Tract Cancers ABC06. 2020. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01926236> (32).

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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde für das zu bewertende Arzneimittel die Studie KEYNOTE 158, für die zVT BSC, operationalisiert als ASC in Kombination mit systemischer antineoplastischer Therapie die Studie ABC-06 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, davon wurden 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, die Tumorentitäten Endometrium-, Magen-, Dünndarm-, Pankreas- und Biliäres Karzinom identifiziert und für die Zulassung eingereicht. Für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet E werden die Daten des **biliären Karzinoms** dargestellt, dies entspricht insgesamt 22 Patienten der Kohorte K.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt BSC, operationalisiert als ASC in Kombination mit systemischer antineoplastischer Therapie als zVT für das Teil-Anwendungsgebiet E **biliäres Karzinom** (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 indirekte Vergleiche zurückgegriffen werden. Adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkomparator können allerdings nicht durchgeführt werden, da ausschließlich eine nicht randomisierte Studie bzw. naive indirekte Vergleiche zwischen einer nicht randomisierten Studie und einem Arm aus einer offenen, aktiv kontrollierten Studie (ABC-06) vorliegen. Somit erfolgt die Bewertung auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zur oben genannten Fragestellung.

In Anbetracht des Designs der eingeschlossenen Studien (zum Teil einarmig) und einem naiven indirekten Vergleich, ist per se von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Die Aussagesicherheit zum Zusatznutzen auf Basis der naiven indirekten Vergleiche ist 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 Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für das Teil-Anwendungsgebiet E steht ein naiver indirekter Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 auf Seite des zu bewertenden Arzneimittels und der Studie ABC-06 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 erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die auf prädiktive Biomarker untersucht werden (Kohorten A-M). Für das Teil-Anwendungsgebiet E ist eine Teilpopulation der Kohorte K nutzenbewertungsrelevant, diese umfasst 22 Patienten.

Die Studie ABC-06 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von ASC in Kombination mit FOLFOX versus ASC alleine bei Patienten mit biliärem Karzinom (2). Beide Behandlungsarme würden eine sachgerechte Umsetzung der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen. Die Studie zeigt, dass die Hinzunahme von FOLFOX zu ASC einen signifikanten

Überlebensvorteil für Patienten bietet. MSD wählt daher die wirksamere Therapiekombination „ASC + FOLFOX“ aus der Studie ABC-06 für einen indirekten Vergleich von Pembrolizumab. Der MSI-H- bzw. dMMR-Status der Patienten ist in dieser Studie unbekannt.

Es liegen patientenrelevante Ergebnisse auf Basis eines naiven indirekten Vergleichs von Pembrolizumab mit der zVT für die Endpunkte Gesamtüberleben, Objektive Ansprechrates und Schwere unerwünschte Ereignisse vor. Neben den Ergebnissen aus naiven indirekten Vergleichen werden Ergebnisse der Studie KEYNOTE 158 zur Krankheitssymptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen ergänzend dargestellt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Tabelle 4-103: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte des naiven indirekten Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der Studie ABC-06

Studien: KEYNOTE 158 vs. ABC-06	Pembrolizumab			ASC + FOLFOX			Pembrolizumab vs. ASC + FOLFOX	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI]	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Mortalität								
Gesamtüberleben	22	16 (72,7)	19,4 [6,5; 44,8]	81	75 (92,6)	6,2 [5,4; 7,6]	HR: 0,31 [0,17; 0,57]	< 0,001
Morbidität								
Objektive Ansprechrates	20	9 (45,0)		81	4 (5,0)		RR: 9,1 [3,1; 26,6]	< 0,001
Nebenwirkungen (deskriptiver Vergleich)								
Unerwünschte Ereignisse Gesamtrates								
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	22	9 (40,9)		81	56 (69,1)			

Weiterführende Informationen zu den statistischen Berechnungen, Datenschnitten und Patientenpopulationen befinden sich in Abschnitt 4.3
5-FU: 5-Fluorouracil; ASC: aktive Symptomkontrolle; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den naiven indirekten Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der Studie ABC-06 zeigt sich im Teil-Anwendungsgebiet E für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,31 [0,17; 0,57]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Überlebenszeit betrug bei Patienten, die mit Pembrolizumab

behandelt wurden, 19,4 Monate und bei Patienten, die ASC + FOLFOX erhalten haben, 6,2 Monate; dies entspricht einem medianen Überlebensvorteil für Pembrolizumab im Vergleich zu ASC + FOLFOX von 13,2 Monaten.

Dies entspricht einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer durch eine Therapie mit Pembrolizumab und damit eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

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

Morbidität

Objektive Ansprechrate

Der Anteil der Patienten im Teil-Anwendungsgebiet E mit objektivem Ansprechen lag in der Studie KEYNOTE 158 für Pembrolizumab bei 45,0 %. Das objektive Ansprechen lag unter ASC + FOLFOX bei 5,0 %. Das Relative Risiko (RR) [95 %-KI] beträgt 9,1 [3,1; 26,6]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab.

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 das Teil-Anwendungsgebiet E 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 Studie KEYNOTE 158 wurden 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 über den Zeitverlauf wird ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Ergebnisse aus naiven indirekten Vergleichen werden nicht dargestellt, da hierzu keine Daten aus der Studie ABC-06 vorliegen.

Aufgrund der sinkenden Rücklaufquoten nach Woche 18 und der fehlenden Kontrollgruppe sind die Ergebnisse nur eingeschränkt interpretierbar. Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass sich eine Behandlung mit Pembrolizumab sich nicht negativ auf die

Krankheitssymptomatik, den Gesundheitszustand oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirkt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Schwere unerwünschte Ereignisse)

Für das Teil-Anwendungsgebiet E sind Daten für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für einen deskriptiven, naiven indirekten Vergleich verfügbar.

Bei 40,9 % der Patienten unter Pembrolizumab trat mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) auf. Bei 69,1 % der Patienten trat unter ASC + FOLFOX mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) auf. Damit ist die Rate der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) unter Pembrolizumab niedriger im Vergleich zu ASC + FOLFOX. Das Ergebnis ist darüber hinaus im Hinblick auf die erheblichen Unterschiede im medianen Gesamtüberleben von 13,2 Monaten und einer damit verbundenen, angenommenen unterschiedlichen Beobachtungsdauer zuungunsten von Pembrolizumab verzerrt. Insgesamt wurden keine neuen Sicherheitssignale für die etablierte Therapie mit Pembrolizumab identifiziert.

Gesamtfazit: Biliäres Karzinom in Teil-Anwendungsgebiet E

Die Ableitung des Zusatznutzens für Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit Tumoren mit MSI-H oder dMMR im Teil-Anwendungsgebiet E des nicht resezierbaren oder metastasierenden **biliären Karzinoms** mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie basiert auf einem naiven indirekten Vergleich gegenüber der zVT BSC, operationalisiert als ASC in Kombination mit systemischer antineoplastischer Therapie.

Für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom nach einer systemischen Vortherapie gibt es einen hohen medizinischen Bedarf. Der Verlauf der Erkrankung ist aggressiv und die 5-Jahres-Überlebensrate wird allgemein in diesem Stadium mit 17 % bis 20 % 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. Mit der Zulassung von Pembrolizumab steht nun endlich für die Patienten im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet eine sehr wirksame und sichere Therapieoption zur Verfügung.

Im Rahmen einer klinischen Studie erachtet der G-BA eine antineoplastische Therapie als Bestandteil von BSC mit dem Ziel der Symptomkontrolle für sachgerecht. Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie ABC-06 zeigte, dass eine Behandlung mit FOLFOX in Kombination mit ASC im Vergleich zu ASC alleine einen signifikanten Überlebensvorteil bei vortherapierten Patienten mit biliären Karzinomen erreichen konnte. Eine medikamentöse Zweitlinientherapie mit FOLFOX kann gemäß der im Jahr 2021 aktualisierten

S3-Leitlinie nach Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand angeboten werden (33). Daher ist ein Vergleich von Pembrolizumab gegenüber FOLFOX in Kombination mit ASC aus Sicht von MSD ein Vergleich gegenüber dem aktuellen Therapiestandard und eine angemessene Operationalisierung der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Im naiven historischen Vergleich bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben zeigt sich eine Verringerung des Sterberisikos um 69 % im Vergleich zur zVT; die Effektstärke liegt im Bereich eines erheblichen Ausmaßes, was als eine nachhaltige und eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens angesehen werden kann. Fast die Hälfte (45 %) der untersuchten Patienten sprachen auf die Therapie mit Pembrolizumab an, wohingegen nur 5 % auf eine Therapie mit ASC und Chemotherapie ansprachen. Die Effektstärke für die objektive Ansprechraten der Teilpopulation E liegt zudem im Bereich eines **dramatischen** Effekts und ist klinisch höchstrelevant. Es ist daher davon auszugehen, dass die beobachteten Effekte klinisch relevant und aussagekräftig sind und nicht allein durch Störgrößen oder Zufallsbefunde erklärbar sind. Die beobachteten Vorteile von Pembrolizumab bei der Mortalität und Morbidität werden zudem durch die Ergebnisse bei den schweren unerwünschten Ereignissen gestützt, hier traten weniger Ereignisse bei einer Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zu ASC + FOLFOX auf (40,9 % vs. 69,1 %). Alle vorliegenden Ergebnisse untermauern die langanhaltende Wirksamkeit von Pembrolizumab im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet und bestätigen den klinisch relevanten Effekt im Vergleich zu einer ASC in Kombination mit Chemotherapie.

Bei indirekten Vergleichen ist per se von einem hohen Verzerrungspotential 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 ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zVT, operationalisiert als ASC in Kombination mit systemischer antineoplastischer Therapie.

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 4-104: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von Tumoren mit MSI-H oder dMMR bei Erwachsenen: Nicht resezierbares oder metastasierendes biliäres Karzinom	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Für Teil-Anwendungsgebiet E liegen 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 für die zVT die Studie ABC-06 identifiziert werden.

Die Ergebnisse dieser Studien wurden in einem naiven indirekten Vergleich gegenübergestellt und erlauben Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zVT. Der naive indirekte Vergleich der Studien KEYNOTE 158 und ABC-06 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.

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 den vom G-BA definierten zVT darstellen. Da keine 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.

Für die vorliegende Teilpopulation E steht ein naiver indirekter Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 auf Seite des zu bewertenden Arzneimittels und der Studie ABC-06 auf Seite der zVT zur Verfügung.

Der vorgelegte indirekte Vergleich 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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

(„Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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-410 - Pembrolizumab zur Behandlung des vorbehandelten, nicht-resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms. Stand: 22. Dezember. 2021.
2. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):690-701.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

3. Merck Sharp & Dohme B. V., NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.
4. 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-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):11-9.
5. 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.
6. Food and Drug Administration (FDA). HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection, for intravenous use. 2021. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s096lbl.pdf. [Zugriff am: 20.09.2021]
7. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Keytruda - International non-proprietary name: pembrolizumab (Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0109). Stand: März 2022.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zuletzt geändert am 04. November 2021. In Kraft getreten am 09. Dezember. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2667/VerfO_2021-11-04_iK-2021-12-09.pdf. [Zugriff am: 22.02.2022]
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1. Stand: 24.01.2022. 2022.
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.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Stand: 21.11.2011. 2011.
13. Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. Stand: Dezember. 2018.
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. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33(5):337-43.
17. Hjerstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol.* 1995;13(5):1249-54.

18. Osoba D, Aaronson N, Zee B, Sprangers M, te Velde A. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. 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.
19. 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.
20. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(5):365-84.
21. 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.
22. EuroQoL Research Foundation. Terminology - EQ-5D. 2022. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/support/terminology>. [Zugriff am: 09.05.2022]
23. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ.* 2007;334(7589):349-51.
24. ClinicalTrials.gov. NCT02628067 - Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158). 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02628067>. [Zugriff am: 10.06.2022]
25. EU-CTR. 2015-002067-41 - 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/trial/2015-002067-41/DE>. [Zugriff am: 10.06.2022]
26. ICTRP. EUCTR2015-002067-41-DE - PhII Trial of Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. 2021. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002067-41-DE>. [Zugriff am: 10.06.2022]
27. ICTRP. NCT02628067 - Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158). 2022. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02628067>. [Zugriff am: 10.06.2022]
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-404. Stand: 21. April 2021.
29. Merck & Co. Inc., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 158 (P158V09MK3475): A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE-158). 2021.
30. ClinicalTrials.gov. NCT01926236 - Active Symptom Control Alone or With mFOLFOX Chemotherapy for Locally Advanced/ Metastatic Biliary Tract Cancers (ABC06). 2020. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01926236>. [Zugriff am: 10.06.2022]
31. EU-CTR. 2013-001812-30 - ABC06: A trial of Active Symptom Control alone or with OxMdG chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer previously treated with cisplatin/ gemcitabine chemotherapy. 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-001812-30/GB>. [Zugriff am: 10.06.2022]

32. ICTRP. NCT01926236 - Active Symptom Control Alone or With mFOLFOX Chemotherapy for Locally Advanced/ Metastatic Biliary Tract Cancers ABC06. 2020. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01926236>. [Zugriff am: 10.06.2022]
33. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome. Langversion 2.0. AWMF-Registernummer 032/053OL. Stand: Juni. 2021. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_2/LL_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_2.0.pdf. [Zugriff am: 01.07.2021]
34. Sinn M, Arnold D, Borner M, Caca K, Götze TO, Rieke J, et al. Onkopedia Leitlinien: Biliäre Karzinome. Karzinome der Gallengänge und Gallenblase. Stand: Oktober 2021. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 05.10.2021]
35. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Publiziert durch: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). 2001.
36. EuroQoL Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide (Version 6.0). Stand: Dezember. 2018.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 694. Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 13. Februar. 2019.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.05.2022	
Zeitsegment	1947 bis 29. April 2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (10) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Cholangiocarcinoma/ or exp bile duct carcinoma/ or exp biliary tract tumor/	59.709
2	(cholangio* or bile duct* or biliar* or MSI-H or dMMR).mp.	283.611
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	6.436.116
4	2 and 3	107.260
5	1 or 4	116.433
6	exp pembrolizumab/	26.371
7	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* SCH900475*).mp. or 1374853-91-4.rn.	27.772
8	6 or 7	27.772
9	5 and 8	1.055
10	(random* or double-blind*).tw. or placebo.mp.	2.074.991
11	9 and 10	127

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.05.2022	
Zeitsegment	1946 bis 29. April 2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (10) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Bile Duct Neoplasms/ or exp Cholangiocarcinoma/ or exp Biliary Tract Neoplasms/	33.503
2	(cholangio* or bile duct* or biliar* or MSI-H or dMMR).mp.	174.570
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	4.592.745
4	2 and 3	58.587
5	1 or 4	64.825
6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	7.157

7	5 and 6	240
8	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1.061.333
9	7 and 8	16

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.05.2022	
Zeitsegment	März 2022	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Bile Duct Neoplasms/ or exp Cholangiocarcinoma/ or exp Biliary Tract Neoplasms/	617
2	(cholangio* or bile duct* or biliar* or MSI-H or dMMR).mp.	9.782
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	253.548
4	2 and 3	3.553
5	1 or 4	3.603
6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	2.341
7	5 and 6	88

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 indirekte Vergleiche**

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.05.2022	
Zeitsegment	1947 bis 29. April 2022	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Cholangiocarcinoma/ or exp bile duct carcinoma/ or exp biliary tract tumor/	59.709
2	(cholangio* or bile duct* or biliar* or MSI-H or dMMR).mp.	283.611
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	6.436.116
4	2 and 3	107.260
5	1 or 4	116.433
6	exp pembrolizumab/	26.371
7	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* SCH900475*).mp. or 1374853-91-4.rm.	27.772
8	6 or 7	27.772
9	5 and 8	1.055

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.05.2022	
Zeitsegment	1946 bis 29. April 2022	
kein Suchfilter verwendet	kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Bile Duct Neoplasms/ or exp Cholangiocarcinoma/ or exp Biliary Tract Neoplasms/	33.503
2	(cholangio* or bile duct* or biliar* or MSI-H or dMMR).mp.	174.570
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	4.592.745
4	2 and 3	58.587
5	1 or 4	64.825
6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	7.157
7	5 and 6	240

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects; EBM Reviews - Health Technology Assessment; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.05.2022	
Zeitsegment	März 2022; 2005 bis 27. April 2022; Erstes Quartal 2016; Viertes Quartal 2016; Erstes Quartal 2016	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Bile Duct Neoplasms/ or exp Cholangiocarcinoma/ or exp Biliary Tract Neoplasms/	639
2	(cholangio* or bile duct* or biliar* or MSI-H or dMMR).mp.	10.760
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	270.548
4	2 and 3	4.025
5	1 or 4	4.079
6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	2.380
7	5 and 6	90

Suche nach Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.05.2022	
Zeitsegment	1947 bis 29. April 2022	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Cholangiocarcinoma/ or exp bile duct carcinoma/ or exp biliary tract tumor/	59.709
2	(cholangio* or bile duct* or biliar* or MSI-H or dMMR).mp.	283.611
3	exp microsatellite instability/ or microsatellite instability.mp.	19.644
4	2 or 3	299.985
5	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	6.436.116
6	4 and 5	122.836
7	1 or 6	131.965
8	(active symptom control or asc).mp.	15.943
9	7 and 8	102

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.05.2022	
Zeitsegment	1946 bis 29. April 2022	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Adenoma, Bile Duct/ or exp Cholangiocarcinoma/ or exp Bile Duct Neoplasms/ or exp Biliary Tract Neoplasms/	34.263
2	(cholangio* or bile duct* or biliar* or MSI-H or dMMR).mp.	174.570
3	exp Microsatellite Instability/ or Microsatellite Instability.mp.	10.411
4	2 or 3	183.086
5	(cancer* or carcinom* or tumor?* or neoplas* or malig*).mp.	4.592.745
6	4 and 5	66.858
7	1 or 6	73.089
8	(active symptom control or asc).mp.	11.151
9	7 and 8	54

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects; EBM Reviews - Health Technology Assessment; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.05.2022	
Zeitsegment	März 2022; 2005 bis 27. April 2022; Erstes Quartal 2016; Viertes Quartal 2016; Erstes Quartal 2016	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Bile Duct Neoplasms/ or exp Cholangiocarcinoma/ or exp Biliary Tract Neoplasms/	639
2	(cholangio* or bile duct* or biliar* or MSI-H or dMMR).mp.	10.760
3	exp Microsatellite Instability/ or Microsatellite Instability.mp.	381
4	2 or 3	11.016
5	(cancer* or carcinom* or tumor?* or neoplas* or malig*).mp.	270.548
6	4 and 5	4.280
7	1 or 6	4.334
8	(active symptom control or asc).mp.	697
9	7 and 8	8

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:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.05.2022
Suchstrategie	Advanced Search Condition: Cholangiocarcinoma OR Cholangiocellular carcinoma OR Bile Duct Cancer OR Bile Duct Carcinoma OR Bile Duct Tumor OR Biliary Tract Cancer OR Biliary Tract Neoplasms OR Biliary Tract Tumor OR Biliary Tract Carcinoma OR MSI OR MMR Intervention/treatment: Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475 Study Type: All Studies
Treffer	83

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.05.2022
Suchstrategie	(cholangioc* OR (bile duct) OR (biliary tract) OR MSI OR MMR) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR (MK 3475) OR MK3475 OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475)
Treffer	38

Studienregister	ICTRP Advanced Search
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	02.05.2022
Suchstrategie	Condition: (cholangiocarcinoma OR cholangioc* OR bile duct tumor OR biliar* OR MSI OR MMR) Intervention: (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475)
Treffer	77 Einträge für 50 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach Weiteren Untersuchungen**Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche**

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.05.2022
Suchstrategie	Advanced Search Condition: Cholangiocarcinoma OR Cholangiocellular carcinoma OR Bile Duct Cancer OR Bile Duct Carcinoma OR Bile Duct Tumor OR Biliary Tract Cancer OR Biliary Tract Neoplasms OR Biliary Tract Tumor OR Biliary Tract Carcinoma OR MSI OR MMR Intervention/treatment: Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475 Study Type: All Studies
Treffer	83

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.05.2022
Suchstrategie	(cholangioc* OR (bile duct) OR (biliary tract) OR MSI OR MMR) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR (MK 3475) OR MK3475 OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475)
Treffer	38

Studienregister	ICTRP Advanced Search
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	02.05.2022
Suchstrategie	Condition: (cholangiocarcinoma OR cholangioc* OR bile duct tumor OR biliar* OR MSI OR MMR) Intervention: (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475)
Treffer	77 Einträge für 50 Studien

Suche nach Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.05.2022
Suchstrategie	Advanced Search Condition or disease: Cholangiocarcinoma OR Cholangiocellular carcinoma OR Bile Duct Cancer OR Bile Duct Carcinoma OR Bile Duct Tumor OR Biliary Tract Cancer OR Biliary Tract Neoplasms OR Biliary Tract Tumor OR Biliary Tract Carcinoma OR MSI OR MMR Intervention/treatment: active symptom control OR asc Study Type: All Studies
Treffer	4

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.05.2022
Suchstrategie	(cholangioc* OR (bile duct) OR (biliary tract) OR MSI OR MMR) AND ((active symptom control) OR ASC)
Treffer	2

Studienregister	ICTRP Advanced Search
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	02.05.2022
Suchstrategie	Condition: cholangiocarcinoma OR cholangioc* OR bile duct tumor OR biliar* OR MSI OR MMR Intervention: active symptom control OR ASC
Treffer	1 Eintrag für 1 Studie

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

Nicht zutreffend.

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 indirekte Vergleiche

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Piha-Paul SA, Oh DY, Ueno M, Malka D, Chung HC, Nagrial A, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for the treatment of advanced biliary cancer: Results from the KEYNOTE-158 and KEYNOTE-028 studies. Int J Cancer. 2020;147(8):2190-8.	Nicht E1

Suche nach Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2021;22(5):690-701.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT01876511	Study of MK-3475 in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohorts A, B and C). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01876511	Nicht E2
2	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722	Nicht E2
3	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332668	Nicht E1
4	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02359565	Nicht E1
5	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393248	Nicht E2
6	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437136	Nicht E1
7	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443324	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
8	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460198	Nicht E1
9	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563002	Nicht E1
10	NCT02628067	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628067	Nicht E6
11	NCT02635672	Phase I Dose Escalation Study for VIP152 in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635672	Nicht E2
12	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748	Nicht E2
13	NCT02703714	Pembrolizumab and GM-CSF in Biliary Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02703714	Nicht E2
14	NCT02757391	CD8+ T Cell Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic Gastrointestinal Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757391	Nicht E2
15	NCT02834052	Pembrolizumab + Poly-ICLC in MRP Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834052	Nicht E2
16	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989	Nicht E2
17	NCT02981524	Study of GVAX (With CY) and Pembrolizumab in MMR-p Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981524	Nicht E2
18	NCT02982720	Evaluating Combination Immunotherapy for Advanced Cholangiocarcinoma With Pembrolizumab and PEG-Intron. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02982720	Nicht E2
19	NCT03058289	A Phase ½ Safety Study of Intratumorally Dosed INT230-6. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03058289	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
20	NCT03110328	Study of Pembrolizumab in Metastatic Biliary Tract Cancer as Second-line Treatment After Failing to at Least One Cytotoxic Chemotherapy Regimen: Integration of Genomic Analysis to Identify Predictive Molecular Subtypes. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110328	Nicht E6
21	NCT03111732	Pembrolizumab, a Monoclonal Antibody Against PD-1, in Combination With Capecitabine and Oxaliplatin (CAPOX) in People With Advanced Biliary Tract Carcinoma (BTC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03111732	Nicht E2
22	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667	Nicht E2
23	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935	Nicht E2
24	NCT03257163	Pembrolizumab, Capecitabine, and Radiation Therapy in Treating Patients With Mismatch-Repair Deficient and Epstein-Barr Virus Positive Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257163	Nicht E1
25	NCT03260712	Pembrolizumab in Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260712	Nicht E2
26	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352	Nicht E2
27	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329950	Nicht E2
28	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396926	Nicht E1
29	NCT03407976	Apatinib With Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407976	Nicht E2
30	NCT03519412	Pembrolizumab in MMR-Proficient Metastatic Colorectal Cancer Pharmacologically Primed to Trigger Hypermutation Status. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03519412	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
31	NCT03544723	Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723	Nicht E2
32	NCT03589339	NBTXR3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589339	Nicht E2
33	NCT03638297	PD-1 Antibody Combined With COX Inhibitor in MSI-H/dMMR or High TMB Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638297	Nicht E1
34	NCT03695952	A Prospective Cohort Study of Patients With Hepatobiliary Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03695952	Nicht E6
35	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850	Nicht E2
36	NCT03781934	A Study to Evaluate MIV-818 in Patients With Liver Cancer Manifestations. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03781934	Nicht E2
37	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03797326	Nicht E2
38	NCT03832569	Study of Pembrolizumab Following Surgery in Patients With Microsatellite Instability High (MSI-H) Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832569	Nicht E2
39	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836352	Nicht E2
40	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110	Nicht E2
41	NCT03849469	A Study of XmAb®22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
42	NCT03871959	Pembrolizumab In Combination With Debio 1143 In Pancreatic and Colorectal Advanced/Metastatic Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871959	Nicht E1
43	NCT03872947	A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872947	Nicht E2
44	NCT03895970	Lenvatinib Combined Pembrolizumab in Advanced Hepatobiliary Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03895970	Nicht E2
45	NCT03937895	Allogeneic NK Cell („SMT-NK“) in Combination With Pembrolizumab in Advanced Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03937895	Nicht E2
46	NCT04001101	Anti-PD-1 +/- RT for MSI-H Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04001101	Nicht E3
47	NCT04003636	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Gemcitabine/Cisplatin Versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin for First-Line Advanced and/or Unresectable Biliary Tract Carcinoma (BTC) (MK-3475-966/KEYNOTE-966). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04003636	Nicht E2
48	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04014530	Nicht E1
49	NCT04082572	Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Mismatch Repair Deficient Locally Advanced Solid Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082572	Nicht E2
50	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04098068	Nicht E6
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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04104893	Nicht E1
52	NCT04114136	Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
53	NCT04116320	Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320	Nicht E2
54	NCT04119830	Rintatolimod and Pembrolizumab for the Treatment of Refractory Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04119830	Nicht E1
55	NCT04157985	Evaluation of the Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985	Nicht E3
56	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872	Nicht E2
57	NCT04197219	Pembrolizumab With Axitinib in Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04197219	Nicht E1
58	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04214067	Nicht E1
59	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113	Nicht E2
60	NCT04244552	A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04244552	Nicht E2
61	NCT04306367	Study of Pembrolizumab and Olaparib in Bile Duct Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04306367	Nicht E2
62	NCT04430738	Tucatinib Plus Trastuzumab and Oxaliplatin-based Chemotherapy or Pembrolizumab-containing Combinations for HER2+ Gastrointestinal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04430738	Nicht E2
63	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460456	Nicht E2
64	NCT04550624	Pembrolizumab in Combination With Lenvatinib in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04550624	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
65	NCT04795661	Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in Perioperative Setting.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04795661	Nicht E2
66	NCT04800627	Pevonedistat and Pembrolizumab for the Treatment of dMMR/MSI-H Metastatic or Locally Advanced Unresectable Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04800627	Nicht E2
67	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895722	Nicht E1
68	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913337	Nicht E2
69	NCT04924062	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Gemcitabine/Cisplatin Versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin for First-Line Advanced and/or Unresectable Biliary Tract Carcinoma (BTC) (MK-3475-966/KEYNOTE-966)-China Extension Study. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04924062	Nicht E1
70	NCT04976634	Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Combination With Belzutifan in Solid Tumors (MK-6482-016). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04976634	Nicht E2
71	NCT05007106	MK-7684A With or Without Other Anticancer Therapies in Participants With Selected Solid Tumors (MK-7684A-005) (KEYVIBE-005). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05007106	Nicht E7
72	NCT05035381	PD-1 Inhibitor Combined With Bevacizumab and FOLFIRI Regimen in the Second-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05035381	Nicht E1
73	NCT05093231	Pembrolizumab With Olaparib as Combined Therapy in Metastatic Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05093231	Nicht E1
74	NCT05098132	Phase 1a/1b Study of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05098132	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
75	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05173987	Nicht E1
76	NCT05197322	NEOadjuvant PembRolizumab In Stratified Medicine - ColoRectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05197322	Nicht E1
77	NCT05200559	T-regulatory Cell Depletion With E7777 Combined With Pembrolizumab in Recurrent or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05200559	Nicht E2
78	NCT05215574	Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05215574	Nicht E2
79	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05217446	Nicht E1
80	NCT05220722	Pressure Enabled Delivery of SD-101 With Checkpoint Blockade for Primary Liver Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05220722	Nicht E2
81	NCT05239741	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Chinese Participants With Stage IV Colorectal Cancer (MK-3475-C66). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05239741	Nicht E1
82	NCT05263492	Study of Lenvatinib w/ Pembro in Black Participants w/Mismatch Repair-Prof Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05263492	Nicht E1
83	NCT05311618	Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05311618	Nicht E2
EU-CTR			
84	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002950-38	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
85	2014-005386-67	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Basket Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected into Liver Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab in Phase 1b an [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005386-67	Nicht E1
86	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001852-32	Nicht E1
87	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002024-89	Nicht E1
88	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41	Nicht E6
89	2015-004567-36	A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Best Supportive Care as Second-Line Therapy in Subjects with Previously Systemically Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma (KEYNOTE-240). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004567-36	Nicht E1
90	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000931-15	Nicht E1
91	2017-002122-20	Randomized phase II study of immune stimulation with Pembrolizumab and radiotherapy in second line therapy of metastatic head and neck squamous cell carcinoma (IMPORTANCE). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002122-20	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
92	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002824-26	Nicht E1
93	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003323-30	Nicht E2
94	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004387-35	Nicht E1
95	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000224-34	Nicht E1
96	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000618-39	Nicht E1
97	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000995-14	Nicht E2
98	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001400-11	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
99	2018-001441-14	PEMBROLIZUMAB IN MMR-PROFICIENT METASTATIC COLORECTAL CANCER PHARMACOLOGICALLY PRIMED TO TRIGGER DYNAMIC HYPERMUTATION STATUS. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001441-14	Nicht E1
100	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001757-27	Nicht E1
101	2018-002983-26	Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK- 7902) in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) Ver [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002983-26	Nicht E1
102	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003009-24	Nicht E1
103	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003747-37	Nicht E2
104	2018-004800-20	A Phase 3 Double-blinded, Two-arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) versus Placebo as Adjuvant Therapy in Participants with Hepatocellular Carcinoma and Complete [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004800-20	Nicht E1
105	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000944-82	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
106	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002006-51	Nicht E1
107	2019-002345-37	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK-7902) with Pembrolizumab (MK-3475) in Combination wi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002345-37	Nicht E1
108	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000138-16	Nicht E1
109	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000172-38	Nicht E1
110	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000540-60	Nicht E1
111	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001990-53	Nicht E1
112	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003424-17	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
113	2020-004490-52	A Phase 2, Multicenter, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-1308A (Coformulated MK-1308/MK-3475) in Combination with Lenvatinib (E7080/MK-7902) in First-line Therapy of Partici [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004490-52	Nicht E1
114	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005007-40	Nicht E2
115	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005114-18	Nicht E1
116	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001009-56	Nicht E7
117	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001309-60	Nicht E1
118	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002181-41	Nicht E1
119	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002823-40	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
120	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003715-26	Nicht E1
121	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003767-10	Nicht E1
ICTRP			
122	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA	Nicht E1
123	EUCTR2015-002024-89-FI	Pembrolizumab vs Chemotherapy in Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Stage IV Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002024-89-FI	Nicht E1
124	EUCTR2015-002067-41-DE	PhII Trial of Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002067-41-DE	Nicht E6
125	EUCTR2017-003323-30-ES	Study of chemotherapy combined with pembrolizumab in patients with biliary tract cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003323-30-ES	Nicht E2
126	EUCTR2017-003323-30-GB	Study of chemotherapy combined with pembrolizumab in patients with biliary tract cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003323-30-GB	Nicht E2
127	EUCTR2018-000995-14-BE	This is an open-label, multi-center, dose escalation Phase 1/2a study to establish the recommended dose for Phase 2 (RP2D) from Phase 1a and Phase 1b, as well as evaluating the preliminary efficacy of the RP2D in expansion cohorts (Phase 2a) in patients with liver related cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000995-14-BE	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
128	EUCTR2018-003747-37-DE	Pembrolizumab plus lenvatinib as second-line plus intervention for select solid tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-DE	Nicht E2
129	EUCTR2018-003747-37-FR	Pembrolizumab plus lenvatinib as second-line plus intervention for select solid tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-FR	Nicht E2
130	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005007-40-ES	Nicht E2
131	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005007-40-NL	Nicht E2
132	EUCTR2020-005114-18-DE	Phase 2 Basket study of Pembrolizumab or MK1308A in mCRC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-DE	Nicht E1
133	EUCTR2020-005114-18-PL	Phase 2 Basket study of Pembrolizumab or MK1308A in mCRC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-PL	Nicht E1
134	EUCTR2021-001009-56-DE	MK-7684A With or Without Other Anticancer Therapies in Participants with Selected Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001009-56-DE	Nicht E7
135	NCT01876511	Study of MK-3475 in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohorts A, B and C). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01876511	Nicht E2
136	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722	Nicht E2
137	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393248	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
138	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443324	Nicht E2
139	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563002	Nicht E1
140	NCT02628067	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02628067	Nicht E6
141	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748	Nicht E2
142	NCT02703714	Pembrolizumab and GM-CSF in Biliary Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02703714	Nicht E2
143	NCT02757391	CD8+ T Cell Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic Gastrointestinal Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02757391	Nicht E2
144	NCT02982720	Evaluating Combination Immunotherapy for Advanced Cholangiocarcinoma With Pembrolizumab and PEG-Intron. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02982720	Nicht E2
145	NCT03110328	Study of Pembrolizumab in Metastatic Biliary Tract Cancer as Second-line Treatment After Failing to at Least One Cytotoxic Chemotherapy Regimen: Integration of Genomic Analysis to Identify Predictive Molecular Subtypes. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03110328	Nicht E6
146	NCT03111732	Pembrolizumab, a Monoclonal Antibody Against PD-1, in Combination With Capecitabine and Oxaliplatin (CAPOX) in People With Advanced Biliary Tract Carcinoma (BTC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03111732	Nicht E2
147	NCT03260712	Pembrolizumab in Biliary Tract Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03260712	Nicht E2
148	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
149	NCT03407976	Apatinib With Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407976	Nicht E2
150	NCT03695952	A Prospective Cohort Study of Patients With Hepatobiliary Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03695952	Nicht E6
151	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850	Nicht E2
152	NCT03781934	A Study to Evaluate MIV-818 in Patients With Liver Cancer Manifestations. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03781934	Nicht E2
153	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03797326	Nicht E2
154	NCT03849469	A Study of XmAb®22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469	Nicht E2
155	NCT03872947	A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872947	Nicht E2
156	NCT03895970	Lenvatinib Combined Pembrolizumab in Advanced Hepatobiliary Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03895970	Nicht E2
157	NCT03937895	Allogeneic NK Cell („SMT-NK“) in Combination With Pembrolizumab in Advanced Biliary Tract Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03937895	Nicht E2
158	NCT04003636	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Gemcitabine/Cisplatin Versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin for First-Line Advanced and/or Unresectable Biliary Tract Carcinoma (BTC) (MK-3475-966/KEYNOTE-966). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04003636	Nicht E2
159	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
160	NCT04244552	A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244552	Nicht E2
161	NCT04306367	Study of Pembrolizumab and Olaparib in Bile Duct Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04306367	Nicht E2
162	NCT04430738	Tucatinib Plus Trastuzumab and Oxaliplatin-based Chemotherapy or Pembrolizumab-containing Combinations for HER2+ Gastrointestinal Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04430738	Nicht E2
163	NCT04550624	Pembrolizumab in Combination With Lenvatinib in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04550624	Nicht E2
164	NCT04795661	Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in Perioperative Setting. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04795661	Nicht E2
165	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04895722	Nicht E1
166	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337	Nicht E2
167	NCT04924062	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Gemcitabine/Cisplatin Versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin for First-Line Advanced and/or Unresectable Biliary Tract Carcinoma (BTC) (MK-3475-966/KEYNOTE-966)-China Extension Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04924062	Nicht E1
168	NCT04976634	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. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04976634	Nicht E2
169	NCT05035381	PD-1 Inhibitor Combined With Bevacizumab and FOLFIRI Regimen in the Second-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05035381	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
170	NCT05215574	Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTR. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215574	Nicht E2
171	NCT05220722	Pressure Enabled Delivery of SD-101 With Checkpoint Blockade for Primary Liver Tumors. ICTR. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05220722	Nicht E2

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach Weiteren Untersuchungen

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT01876511	Study of MK-3475 in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohorts A, B and C). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01876511	Nicht E2
2	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722	Nicht E2
3	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332668	Nicht E1
4	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02359565	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
5	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393248	Nicht E2
6	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437136	Nicht E1
7	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443324	Nicht E2
8	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460198	Nicht E1
9	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563002	Nicht E1
10	NCT02635672	Phase I Dose Escalation Study for VIP152 in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635672	Nicht E2
11	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748	Nicht E2
12	NCT02703714	Pembrolizumab and GM-CSF in Biliary Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02703714	Nicht E2
13	NCT02757391	CD8+ T Cell Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic Gastrointestinal Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757391	Nicht E2
14	NCT02834052	Pembrolizumab + Poly-ICLC in MRP Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834052	Nicht E2
15	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
16	NCT02981524	Study of GVAX (With CY) and Pembrolizumab in MMR-p Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981524	Nicht E2
17	NCT02982720	Evaluating Combination Immunotherapy for Advanced Cholangiocarcinoma With Pembrolizumab and PEG-Intron. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02982720	Nicht E2
18	NCT03058289	A Phase ½ Safety Study of Intratumorally Dosed INT230-6. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03058289	Nicht E2
19	NCT03110328	Study of Pembrolizumab in Metastatic Biliary Tract Cancer as Second-line Treatment After Failing to at Least One Cytotoxic Chemotherapy Regimen: Integration of Genomic Analysis to Identify Predictive Molecular Subtypes. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110328	Nicht E7
20	NCT03111732	Pembrolizumab, a Monoclonal Antibody Against PD-1, in Combination With Capecitabine and Oxaliplatin (CAPOX) in People With Advanced Biliary Tract Carcinoma (BTC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03111732	Nicht E2
21	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667	Nicht E2
22	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935	Nicht E2
23	NCT03257163	Pembrolizumab, Capecitabine, and Radiation Therapy in Treating Patients With Mismatch-Repair Deficient and Epstein-Barr Virus Positive Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257163	Nicht E1
24	NCT03260712	Pembrolizumab in Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260712	Nicht E2
25	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352	Nicht E2
26	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329950	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
27	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396926	Nicht E1
28	NCT03407976	Apatinib With Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407976	Nicht E2
29	NCT03519412	Pembrolizumab in MMR-Proficient Metastatic Colorectal Cancer Pharmacologically Primed to Trigger Hypermutation Status. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03519412	Nicht E1
30	NCT03544723	Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723	Nicht E2
31	NCT03589339	NBTXR3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589339	Nicht E2
32	NCT03638297	PD-1 Antibody Combined With COX Inhibitor in MSI-H/dMMR or High TMB Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638297	Nicht E1
33	NCT03695952	A Prospective Cohort Study of Patients With Hepatobiliary Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03695952	Nicht E7
34	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850	Nicht E2
35	NCT03781934	A Study to Evaluate MIV-818 in Patients With Liver Cancer Manifestations. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03781934	Nicht E2
36	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03797326	Nicht E2
37	NCT03832569	Study of Pembrolizumab Following Surgery in Patients With Microsatellite Instability High (MSI-H) Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832569	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
38	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836352	Nicht E2
39	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110	Nicht E2
40	NCT03849469	A Study of XmAb®22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469	Nicht E2
41	NCT03871959	Pembrolizumab In Combination With Debio 1143 In Pancreatic and Colorectal Advanced/Metastatic Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871959	Nicht E1
42	NCT03872947	A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872947	Nicht E2
43	NCT03895970	Lenvatinib Combined Pembrolizumab in Advanced Hepatobiliary Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03895970	Nicht E2
44	NCT03937895	Allogeneic NK Cell („SMT-NK“) in Combination With Pembrolizumab in Advanced Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03937895	Nicht E2
45	NCT04001101	Anti-PD-1 +/- RT for MSI-H Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04001101	Nicht E7
46	NCT04003636	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Gemcitabine/Cisplatin Versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin for First-Line Advanced and/or Unresectable Biliary Tract Carcinoma (BTC) (MK-3475-966/KEYNOTE-966). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04003636	Nicht E2
47	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04014530	Nicht E1
48	NCT04082572	Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Mismatch Repair Deficient Locally Advanced Solid Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082572	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
49	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04098068	Nicht E7
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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04104893	Nicht E1
51	NCT04114136	Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136	Nicht E7
52	NCT04116320	Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320	Nicht E2
53	NCT04119830	Rintatolimod and Pembrolizumab for the Treatment of Refractory Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04119830	Nicht E1
54	NCT04157985	Evaluation of the Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985	Nicht E7
55	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872	Nicht E2
56	NCT04197219	Pembrolizumab With Axitinib in Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04197219	Nicht E1
57	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04214067	Nicht E1
58	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113	Nicht E2
59	NCT04244552	A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04244552	Nicht E2
60	NCT04306367	Study of Pembrolizumab and Olaparib in Bile Duct Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04306367	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
61	NCT04430738	Tucatinib Plus Trastuzumab and Oxaliplatin-based Chemotherapy or Pembrolizumab-containing Combinations for HER2+ Gastrointestinal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04430738	Nicht E2
62	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460456	Nicht E2
63	NCT04550624	Pembrolizumab in Combination With Lenvatinib in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04550624	Nicht E2
64	NCT04795661	Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in Perioperative Setting.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04795661	Nicht E2
65	NCT04800627	Pevonedistat and Pembrolizumab for the Treatment of dMMR/MSI-H Metastatic or Locally Advanced Unresectable Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04800627	Nicht E2
66	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895722	Nicht E1
67	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913337	Nicht E2
68	NCT04924062	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Gemcitabine/Cisplatin Versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin for First-Line Advanced and/or Unresectable Biliary Tract Carcinoma (BTC) (MK-3475-966/KEYNOTE-966)-China Extension Study. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04924062	Nicht E1
69	NCT04976634	Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Combination With Belzutifan in Solid Tumors (MK-6482-016). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04976634	Nicht E2
70	NCT05007106	MK-7684A With or Without Other Anticancer Therapies in Participants With Selected Solid Tumors (MK-7684A-005) (KEYVIBE-005). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05007106	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
71	NCT05035381	PD-1 Inhibitor Combined With Bevacizumab and FOLFIRI Regimen in the Second-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05035381	Nicht E1
72	NCT05093231	Pembrolizumab With Olaparib as Combined Therapy in Metastatic Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05093231	Nicht E1
73	NCT05098132	Phase 1a/1b Study of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05098132	Nicht E2
74	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05173987	Nicht E1
75	NCT05197322	NEOadjuvant Pembrolizumab In Stratified Medicine - ColoRectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05197322	Nicht E1
76	NCT05200559	T-regulatory Cell Depletion With E7777 Combined With Pembrolizumab in Recurrent or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05200559	Nicht E2
77	NCT05215574	Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05215574	Nicht E2
78	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05217446	Nicht E1
79	NCT05220722	Pressure Enabled Delivery of SD-101 With Checkpoint Blockade for Primary Liver Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05220722	Nicht E2
80	NCT05239741	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Chinese Participants With Stage IV Colorectal Cancer (MK-3475-C66). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05239741	Nicht E1
81	NCT05263492	Study of Lenvatinib w/ Pembro in Black Participants w/Mismatch Repair-Prof Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05263492	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
82	NCT05311618	Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05311618	Nicht E2
EU-CTR			
83	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002950-38	Nicht E1
84	2014-005386-67	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Basket Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected into Liver Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab in Phase 1b an [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005386-67	Nicht E1
85	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001852-32	Nicht E1
86	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002024-89	Nicht E1
87	2015-004567-36	A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Best Supportive Care as Second-Line Therapy in Subjects with Previously Systemically Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma (KEYNOTE-240). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004567-36	Nicht E1
88	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000931-15	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
89	2017-002122-20	Randomized phase II study of immune stimulation with Pembrolizumab and radiotherapy in second line therapy of metastatic head and neck squamous cell carcinoma (IMPORTANCE). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002122-20	Nicht E1
90	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002824-26	Nicht E1
91	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003323-30	Nicht E2
92	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004387-35	Nicht E1
93	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000224-34	Nicht E1
94	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000618-39	Nicht E1
95	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000995-14	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
96	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001400-11	Nicht E2
97	2018-001441-14	PEMBROLIZUMAB IN MMR-PROFICIENT METASTATIC COLORECTAL CANCER PHARMACOLOGICALLY PRIMED TO TRIGGER DYNAMIC HYPERMUTATION STATUS. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001441-14	Nicht E1
98	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001757-27	Nicht E1
99	2018-002983-26	Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK- 7902) in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) Ver [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002983-26	Nicht E1
100	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003009-24	Nicht E1
101	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003747-37	Nicht E2
102	2018-004800-20	A Phase 3 Double-blinded, Two-arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) versus Placebo as Adjuvant Therapy in Participants with Hepatocellular Carcinoma and Complete [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004800-20	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
103	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000944-82	Nicht E2
104	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002006-51	Nicht E1
105	2019-002345-37	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK-7902) with Pembrolizumab (MK-3475) in Combination wi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002345-37	Nicht E1
106	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000138-16	Nicht E1
107	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000172-38	Nicht E1
108	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000540-60	Nicht E1
109	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001990-53	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
110	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003424-17	Nicht E1
111	2020-004490-52	A Phase 2, Multicenter, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-1308A (Coformulated MK-1308/MK-3475) in Combination with Lenvatinib (E7080/MK-7902) in First-line Therapy of Partici [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004490-52	Nicht E1
112	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005007-40	Nicht E2
113	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005114-18	Nicht E1
114	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001009-56	Nicht E7
115	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001309-60	Nicht E1
116	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002181-41	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
117	2021-002823-40	A Phase I/IIa, Multicenter, Open-Label Study of Nv-209 Genetic Vaccine for the Treatment of Microsatellite Unstable Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002823-40	Nicht E2
118	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003715-26	Nicht E1
119	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003767-10	Nicht E1
ICTRP			
120	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA	Nicht E1
121	EUCTR2015-002024-89-FI	Pembrolizumab vs Chemotherapy in Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Stage IV Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002024-89-FI	Nicht E1
122	EUCTR2017-003323-30-ES	Study of chemotherapy combined with pembrolizumab in patients with biliary tract cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003323-30-ES	Nicht E2
123	EUCTR2017-003323-30-GB	Study of chemotherapy combined with pembrolizumab in patients with biliary tract cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003323-30-GB	Nicht E2
124	EUCTR2018-000995-14-BE	This is an open-label, multi-center, dose escalation Phase 1/2a study to establish the recommended dose for Phase 2 (RP2D) from Phase 1a and Phase 1b, as well as evaluating the preliminary efficacy of the RP2D in expansion cohorts (Phase 2a) in patients with liver related cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000995-14-BE	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
125	EUCTR2018-003747-37-DE	Pembrolizumab plus lenvatinib as second-line plus intervention for select solid tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-DE	Nicht E2
126	EUCTR2018-003747-37-FR	Pembrolizumab plus lenvatinib as second-line plus intervention for select solid tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-FR	Nicht E2
127	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005007-40-ES	Nicht E2
128	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005007-40-NL	Nicht E2
129	EUCTR2020-005114-18-DE	Phase 2 Basket study of Pembrolizumab or MK1308A in mCRC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-DE	Nicht E1
130	EUCTR2020-005114-18-PL	Phase 2 Basket study of Pembrolizumab or MK1308A in mCRC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-PL	Nicht E1
131	EUCTR2021-001009-56-DE	MK-7684A With or Without Other Anticancer Therapies in Participants with Selected Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001009-56-DE	Nicht E7
132	NCT01876511	Study of MK-3475 in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohorts A, B and C). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01876511	Nicht E2
133	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722	Nicht E2
134	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393248	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
135	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443324	Nicht E2
136	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563002	Nicht E1
137	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748	Nicht E2
138	NCT02703714	Pembrolizumab and GM-CSF in Biliary Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02703714	Nicht E2
139	NCT02757391	CD8+ T Cell Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic Gastrointestinal Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02757391	Nicht E2
140	NCT02982720	Evaluating Combination Immunotherapy for Advanced Cholangiocarcinoma With Pembrolizumab and PEG-Intron. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02982720	Nicht E2
141	NCT03110328	Study of Pembrolizumab in Metastatic Biliary Tract Cancer as Second-line Treatment After Failing to at Least One Cytotoxic Chemotherapy Regimen: Integration of Genomic Analysis to Identify Predictive Molecular Subtypes. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03110328	Nicht E7
142	NCT03111732	Pembrolizumab, a Monoclonal Antibody Against PD-1, in Combination With Capecitabine and Oxaliplatin (CAPOX) in People With Advanced Biliary Tract Carcinoma (BTC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03111732	Nicht E2
143	NCT03260712	Pembrolizumab in Biliary Tract Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03260712	Nicht E2
144	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950	Nicht E2
145	NCT03407976	Apatinib With Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407976	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
146	NCT03695952	A Prospective Cohort Study of Patients With Hepatobiliary Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03695952	Nicht E7
147	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850	Nicht E2
148	NCT03781934	A Study to Evaluate MIV-818 in Patients With Liver Cancer Manifestations. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03781934	Nicht E2
149	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03797326	Nicht E2
150	NCT03849469	A Study of XmAb®22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469	Nicht E2
151	NCT03872947	A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872947	Nicht E2
152	NCT03895970	Lenvatinib Combined Pembrolizumab in Advanced Hepatobiliary Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03895970	Nicht E2
153	NCT03937895	Allogeneic NK Cell („SMT-NK“) in Combination With Pembrolizumab in Advanced Biliary Tract Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03937895	Nicht E2
154	NCT04003636	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Gemcitabine/Cisplatin Versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin for First-Line Advanced and/or Unresectable Biliary Tract Carcinoma (BTC) (MK-3475-966/KEYNOTE-966). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04003636	Nicht E2
155	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113	Nicht E2
156	NCT04244552	A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244552	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
157	NCT04306367	Study of Pembrolizumab and Olaparib in Bile Duct Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04306367	Nicht E2
158	NCT04430738	Tucatinib Plus Trastuzumab and Oxaliplatin-based Chemotherapy or Pembrolizumab-containing Combinations for HER2+ Gastrointestinal Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04430738	Nicht E2
159	NCT04550624	Pembrolizumab in Combination With Lenvatinib in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04550624	Nicht E2
160	NCT04795661	Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in Perioperative Setting. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04795661	Nicht E2
161	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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04895722	Nicht E1
162	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337	Nicht E2
163	NCT04924062	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Gemcitabine/Cisplatin Versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin for First-Line Advanced and/or Unresectable Biliary Tract Carcinoma (BTC) (MK-3475-966/KEYNOTE-966)-China Extension Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04924062	Nicht E1
164	NCT04976634	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. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04976634	Nicht E2
165	NCT05035381	PD-1 Inhibitor Combined With Bevacizumab and FOLFIRI Regimen in the Second-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05035381	Nicht E1
166	NCT05215574	Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215574	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
167	NCT05220722	Pressure Enabled Delivery of SD-101 With Checkpoint Blockade for Primary Liver Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05220722	Nicht E2

Suche nach Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT01640522	Comprehensive Electronic Cancer Support System for the Treatment of Cancer Related Symptoms. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01640522	Nicht E1
2	NCT01926236	Active Symptom Control Alone or With mFOLFOX Chemotherapy for Locally Advanced/ Metastatic Biliary Tract Cancers. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01926236	Nicht E1
3	NCT03631173	Monitoring of patients With Microdialysis Following Pancreaticoduodenectomy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631173	Nicht E1
4	NCT05065957	Study of Combination Therapy of D07001-Softgel Capsules and Xeloda/TS-1 in Subjects With Advanced Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05065957	Nicht E1
EU-CTR			
5	2011-006180-21	A PHASE IV, OPEN-LABEL, MULTICENTER STUDY OF DASATINIB IN CHRONIC-PHASE CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (CP-CML) PATIENTS WITH CHRONIC LOW-GRADE NONHEMATOLOGIC TOXICITY TO IMATINIB. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006180-21	Nicht E1
6	2013-001812-30	A Phase III, randomised, multi-centre, open-label study of active symptom control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin/5-FU chemotherapy for patients with locally advanced/metastatic biliary tract c [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001812-30	Nicht E1
ICTRP			
7	NCT01926236	Active Symptom Control Alone or With mFOLFOX Chemotherapy for Locally Advanced/ Metastatic Biliary Tract Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01926236	Nicht E1

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT und Weitere Untersuchungen

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 4-105 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 4-105 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 158

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation KEYNOTE 158
Studienziel		
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>Kohorte A: Anales Plattenepithelkarzinom Kohorte B: Biliäres Adenokarzinom Kohorte C: Neuroendokriner Tumor Kohorte D: Endometriumkarzinom Kohorte E: Plattenepithelkarzinom des Gebärmutterhalses Kohorte F: Plattenepithelkarzinom der Vulva Kohorte G: Kleinzelliges Lungenkarzinom Kohorte H: Mesotheliom Kohorte I: Schilddrüsenkarzinom Kohorte J: 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>Kohorte K: Patienten mit soliden Tumoren und MSI-H (mit Ausnahme von Patienten mit Kolorektalkarzinom) Kohorte L: Patienten aus China mit soliden Tumoren und MSI-H oder dMMR Kohorte M: Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren und TMB-H (≥ 10 mut/Mb), die auf mindestens eine vorherige systemische Therapie nicht angesprochen haben</p>
Methoden		
3a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, die am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung ≥ 18 Jahre alt sind. - Patienten, mit histologisch oder zytologisch nachgewiesenem, fortgeschrittenem (metastasiertem und/oder unheilbarem) solidem Tumor, bei dem eine vorherige Standard-Erstlinienbehandlung versagt hat. - Patient hat einen fortgeschrittenen soliden Tumor (außer CRC) mit MSI-H (Kohorte K).

		<ul style="list-style-type: none"> - Eine auswertbare Gewebeprobe von einer nicht bestrahlten Tumorerkrankung zur Biomarkeranalyse. - Tumor, der positiv für einen oder mehrere der vorab festgelegten primären Biomarker war, die vom Zentrallabor untersucht wurden. - Eine radiologisch messbare Erkrankung auf der Grundlage von RECIST 1.1, die durch eine unabhängige zentrale radiologische Untersuchung bestätigt wurde. - Einen ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1. - Eine Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten. - Nachweis einer angemessenen Organfunktion. <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. - 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. - Aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten 2 Jahren eine systemische Behandlung erforderte. - 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. \leq Grad 1 oder zur Baseline), die auf mAbs zurückzuführen war, die mehr als 4 Wochen zuvor verabreicht wurden. - Vorangegangene Chemotherapie, zielgerichtete niedermolekulare Therapie oder Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor Studientag 1 oder keine Genesung (d. h. \leq Grad 1 oder Baseline) von einem UE aufgrund eines zuvor verabreichten Mittels. - Bekanntwerden einer weiteren bösartigen Erkrankung innerhalb von 2 Jahren vor der Aufnahme in die Studie. <p>1. Aktive ZNS-Metastasen und/oder eine karzinomatöse Meningitis bekannt.</p>
3b	Methoden der Rekrutierung	-
3c	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.
4	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 hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H)
6	Primäre und sekundäre Zielkriterien	<p>Primäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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). - 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"> • (1) die Tumorexpression von PD-L1 durch Immunhistochemie (IHC) (Kohorten A bis J), • (2) das Tumor-Genexpressionsprofil (GEP) durch RNA-Analyse (Kohorten A bis J) • (3) MSI-H-Status (Kohorten A bis K). <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. - 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. - Bewertung des Gesamtüberlebens (OS) bei Patienten, die Pembrolizumab erhalten und des Verhältnisses zwischen OS und Tumor-PD-L1-Expression und GEP-Score. - Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab. - 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. - 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. - Bewertung des OS bei Patienten, die Pembrolizumab erhalten und des Verhältnisses zwischen dem MSI-H-Status des Tumors. - (Kohorte L): Bewertung von DOR und PFS (gemäß RECIST 1.1, bewertet durch den zentralen Bildgebungsanbieter) sowie

		<p>OS bei Patienten, die Pembrolizumab erhalten und deren Beziehung zum MSI-H-Status des Tumors.</p> <ul style="list-style-type: none"> - (Kohorte L): Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab. - (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 (≥ 10 mut/Mb, F1CDx-Assay) vorliegt, ausgenommen dMMR/MSI-H-Tumoren. <p>(Kohorte M): Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab.</p>
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Ursprünglich sollten über einen Zeitraum von etwa 20 Monaten mindestens 200 und maximal 1100 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 >99 %, 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 <10 %. Die alternative objektive Ansprechrate wird als klinisch bedeutsame Verbesserung betrachtet, wenn das Ansprechen nachweislich dauerhaft ist.</p>
7b	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 Zwischenanalysen jedoch nicht in der ursprünglichen Gruppe von etwa 50 Patienten in jeder Kohorte durchgeführt, wie im Protokoll festgelegt.</p>

		<p>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"> 1. Alle Patienten (d. h. Patienten ohne Biomarker-Selektion), gepoolt über alle Tumorarten 2. Biomarker-selektierte Patienten, gepoolt über alle Tumorarten 3. Alle Patienten innerhalb eines einzelnen Tumortyps 4. Biomarker-ausgewählte Patienten innerhalb eines einzelnen Tumortyps. <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 (hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität, MSI-H) war ursprünglich geplant, bis zu etwa 100 Patienten mit MSI-H bei fortgeschrittenen soliden Tumoren mit Ausnahme des kolorektalen Karzinoms (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 1350 Patienten auszuweiten.</p>
8	Zuweisungsmethode (oder: Behandlungszuteilung)	
9	Verblindung	Es handelt sich um eine offene Studie: Sponsor, Prüfarzt und Proband sind nicht verblindet.
10	Analyseeinheit	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Studienteilnehmer
11	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>
Resultate		
12	Patientenfluss	Siehe Flow-Chart.
13	Aufnahme/Rekrutierung (oder: nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung)	<p>1. Februar 2016</p> <p>Erste Visite erster Patient</p> <p>Studie laufend.</p>
a: nach TREND 2004.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

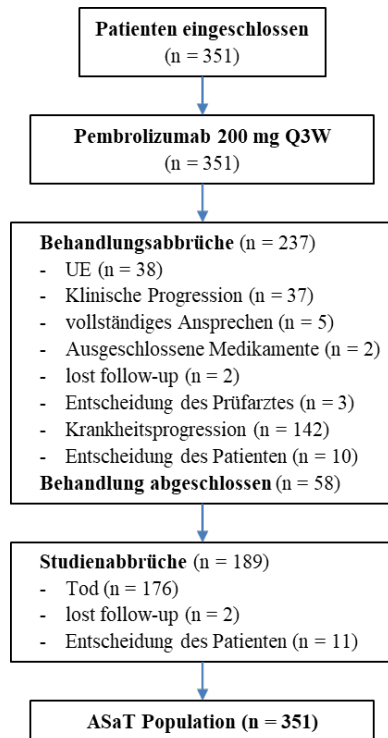


Abbildung 11: Patientenfluss innerhalb der Studie KEYNOTE 158

Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ABC-06

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Klärung der Frage, ob fitte Patienten (ECOG-PS von 0-1) mit fortgeschrittenem biliären Krebs im Zweitliniensetting (nach vorheriger Therapie mit Cisplatin und Gemcitabin) von einer Chemotherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens profitieren. Zusätzlich werden die radiologische Ansprechrate, die Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten und gesundheitsökonomische Aspekte einer Chemotherapie in diesem Therapiensetting evaluiert. Für zukünftige translationale Erhebungen werden klinische Proben gesammelt.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte (1:1), kontrollierte, zweiarmige, Open-Label Studie 162 Patienten (81 je Behandlungsarm) <ul style="list-style-type: none"> - <u>Arm A</u>: Aktive Symptomkontrolle (ASC). - <u>Arm B</u>: ASC + mFOLFOX-Chemotherapie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aktualisierung gemäß SmPC zu Oxaliplatin - Hinzufügen von 2 Studienzentren - Geringfügige Aktualisierung des Patientenaufklärungsblatts - Geringfügige Wortlautänderungen im Patiententagebuch <p>Amendment 2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügen von 2 Studienzentren - Austausch des Hauptprüfers an dem vorhandenen Zentrum - Klärungen und Aktualisierungen von Abläufen innerhalb des Protokolls <p>Amendment 3</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klärungen und Aktualisierungen von Abläufen innerhalb des Protokolls - Aktualisierung des Patientenaufklärungsblatts <p>Amendment 4</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügen eines neuen Zentrums. - Entfernen eines bisherigen Zentrums. - Austausch des Hauptprüfers an dem vorhandenen Zentrum. <p>Amendment 5</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klärungen und Aktualisierungen von Abläufen innerhalb des Protokolls - Änderungen im Patiententagebuch - Änderungen im Schreiben des Allgemeinmediziners (GP Letter)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 6</p> <ul style="list-style-type: none"> - Austausch der Hauptprüfer an 3 verschiedenen Zentren. <p>Amendment 7</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verlängerung des Studienenddatums von 30/04/2017 auf 30/11/2018 - Entfernen von 2 Zentren. - Austausch des Hauptprüfers an einem Zentrum - Geringfügige Klärung innerhalb des Protokolls <p>Amendment 8</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aktualisierung der Referenzinformationen zur Sicherheit gemäß SmPC zu Fluorouracil und SmPC zu Oxaliplatin.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Histologisch / zytologisch verifiziertes, inoperables oder rezidivierendes / metastasierendes Cholangiokarzinom, Gallenblasen- oder ampulläres Karzinom. - Patienten dürfen auf nicht mehr als ein vorheriges Chemotherapie regime (Gemcitabin* und Cisplatin) mit klarer Evidenz einer Krankheitsprogression versagt haben. * Patienten, die innerhalb der Studie ABC-08 Acelarin erhalten haben, dürfen eingeschlossen werden. - ECOG-PS 0-1 (Appendix 1). - Alter \geq 18 Jahre und Lebenserwartung $>$ 3 Monate. - Adäquate Nierenfunktion: <ul style="list-style-type: none"> o Serumharnstoff und Serumkreatinin $<$ des 1,5-fachen der Obergrenze für Normalwerte (ULN) o Kreatinin-Clearance \geq 30ml/min. Kreatinin-Clearance wird mithilfe der Cockcroft-Gault-Formel (Appendix 2, Wright-Formel kann anstelle von Cockcroft-Gault verwendet werden, wenn dies die übliche lokale Praxis darstellt). Bei Patienten mit geschätzter Kreatinin-Clearance $<$ 30 ml/min kann GFR entweder mittels der Cr51-EDTA oder 99mTc-DTPA Clearance-Methode evaluiert werden, um einen GFR \geq 30 ml/min zu bestätigen. - Adäquate hämatologische Funktion: Hb \geq 100 g/l, WBC \geq $3.0 \times 10^9/l$, ANC \geq $1.5 \times 10^9/l$, Plättchenzahl \geq $100 \times 10^9/l$. - Adäquate Leberfunktion: Gesamt-Bilirubin $<$ 60 μmol/l und ALP, zusammen mit AST und/oder ALT \leq 5 x ULN - Adäquater biliärer Ablauf, ohne Hinweis auf aktuell bestehende Infektion (Patienten auf Erhaltungsantibiotika können eingeschlossen werden, wenn die akute Sepsis abgeklungen ist).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Schwangerschaftstest vor Studieneintritt vorweisen und eine adäquate Verhütungsmethode anwenden. Diese muss für 4 Monate nach Abschluss der Chemotherapie fortgeführt werden, außer eine OP/radikale Strahlentherapie hat zur Beendigung der Gebärfähigkeit geführt. - Männer müssen einwilligen, eine adäquate Verhütungsmethode während der Chemotherapie und bis 6 Monate nach Abschluss der Chemotherapie anzuwenden. - Patienten müssen eine schriftliche Einwilligungserklärung abgegeben haben. - Alle Patienten müssen randomisiert werden und die Zentren müssen sicherstellen, dass auf Chemotherapie randomisierte Patienten (nur Arm B) die Behandlung innerhalb von 6 Wochen nach radiologischer Progression beginnen. <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unvollständige Erholung von der vorherigen Therapie oder ungelöste biliäre Obstruktion (beinhaltet anhaltende Neuropathie Grad > 1 durch Cisplatin). - Jegliche Evidenz schwerer oder unkontrollierter systemischer Erkrankungen, die es nach Ermessen des Prüfarztes dem Patienten nicht ermöglicht, an der Studie teilzunehmen. - Evidenz einer signifikanten klinischen Störung oder eines Laborbefunds, die es nach Ermessen des Prüfarztes dem Patienten nicht ermöglicht, an der Studie teilzunehmen. - Jeder Patient in einem medizinischen oder psychischen Zustand, der die Fähigkeit, eine Einwilligungserklärung abzugeben, beeinträchtigt. - Jeder andere schwerwiegende unkontrollierte medizinische Zustand. - Klinische Evidenz einer Metastasenbildung im Gehirn. - Jede schwangere oder stillende Frau. - Klinisch signifikante Herz-Kreislauf-Erkrankung (d. h. aktiv; oder < 12 Monate seit z. B. zerebrovaskulärem Unfall, Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris, New York Heart Association (NYHA – Appendix 3) Grad II oder stärkerer, kongestiver Herzinsuffizienz, schweren Herzrhythmusstörungen, die eine medikamentöse Behandlung erfordern, unkontrollierter Bluthochdruck*). - Die Patienten dürfen in den letzten 5 Jahren keine anderen invasiven malignen Erkrankungen gehabt haben (außer adäquat behandeltem nicht-melanotischem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Hautkrebs oder In-situ-Karzinom des Gebärmutterhalses). * Bluthochdruck Grad ≥ 3 stellt ein Ausschlusskriterium (CTCAE v4.03) dar. Jedoch können Patienten mit medikamentös und/oder diätetisch eingestelltem Bluthochdruck nach Ermessen des Prüfarztes in die Studie aufgenommen werden. (Dies sollte in der Anamnese des CRF vermerkt werden).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Patienten wurden in 20 Zentren des Vereinigten Königreichs (UK) rekrutiert, die über Erfahrung in der Behandlung biliärer Karzinome verfügen.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Einwilligende Patienten mit histologisch-/zytologisch-verifiziertem fortgeschrittenem (lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem) biliärem Karzinom, bei denen ein Fortschreiten der Erkrankung nach einer vorherigen Chemotherapie mit Cisplatin/Gemcitabin nachgewiesen wurde, werden entweder in den ASC-Arm ("Standard"-Arm) oder den ASC-Arm mit Oxaliplatin/5-FU-Chemotherapie ("experimenteller" Arm) randomisiert (1:1). ARM A: Aktive Symptomkontrolle (ASC). ARM B: ASC + mFOLFOX-Chemotherapie: <ul style="list-style-type: none"> - Oxaliplatin 85 mg/m², - L-Folinsäure 175 mg oder 350 mg Folinsäure, - 5-FU 400 mg/m² (Bolus) und - 5-FU 2.400 mg/m² (Infusion) q14d.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Zielkriterien <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtüberleben Sekundäre Zielkriterien: <ul style="list-style-type: none"> - Progressionsfrei Überleben: Progression wird bei Patienten im Chemotherapie-Arm gemäß den RECIST-Kriterien dokumentiert. Klinische Evidenz für eine Progression wird für Patienten in beiden Armen erfasst. - Ansprechrate (nur Chemotherapie-Arm) gemäß den RECIST-Kriterien (v1.1). - Toxizität gemäß CTCAE v.4.03. - Lebensqualität (QLQ-C30 – validiert und QoL Bil – explorativ) - Kosten für Gesundheits und Sozialversorgung (erhoben anhand von Fallberichten und einem Patiententagebuch für die Studie). - Gesundheitszustand (Euroqol), ausgefüllt von den Patienten zu Beginn der Studie und bei der geplanten Nachuntersuchung. - Qualitätsbereinigte Lebensjahre (QALYs), geschätzt basierend auf Euroqol und dem Überleben anhand von veröffentlichten Versorgungstarifen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Explorative Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gewebe wird bei Studienbeginn entnommen, in Paraffin eingebettet und archiviert. Darüber hinaus werden Vollblut, Serum und Plasma zu Studienbeginn (baseline) und nach 12 Wochen bei allen Patienten sowie bei Fortschreiten der Erkrankung bei den Patienten im Chemotherapie-Arm entnommen. Die Analyse dieser Proben wird Gegenstand eines separaten Antrags sein und auf den translationalen Elementen aufbauen, die in anderen Studien des biliären Karzinomportfolios (ABC-03, ABC-04 und ABC-05) enthalten sind.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	nicht berichtet
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Zur Berechnung der Fallzahlen wurden die folgenden Annahmen getroffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Medianes Gesamtüberleben unter ASC: 4 Monate (basierend auf Ergebnissen aus ABC-02). - 1-Jahr-Überleben nach Zweitlinienrandomisierung: annähernd 10 % (gemäß Kaplan-Meier-Kurve aus ABC-02 nach 24 Monaten, vorausgesetzt, das erste Jahr wird durch den Erstlinieneffekt vereinnahmt). - Das zugrunde liegende Überleben ist annähernd exponentiell ($\ddot{e} = 0,1733$). - Patienten werden 1:1 in jeden Arm randomisiert. - Randomisierung wird mittels Minimierung mit einem zufälligen Element durchgeführt. Als Kontrollfaktoren zur Randomisierung dienen Chemotherapie-refraktäre Erkrankung (ja vs. nein), Serumalbumin (< 35 g/l vs. \geq 35 g/l) und lokal fortgeschrittene vs. metastasierende Erkrankung. - Es wird nur mit minimalem Loss to Follow-up (< 3 %) gerechnet. <p>Berechnungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Power wird für ein HR von 0,63 spezifiziert (hier gleichbedeutend mit einem Anstieg des medianen Überlebens von 4 auf 6,4 Monate). - Power: 80 %, alpha: 5 %, zweiseitiger Log-Rank-Test - 148 Ereignisse (Todesfälle) zum Analysezeitpunkt benötigt - Insgesamt werden 162 Patienten benötigt (ca. 81 in jedem Arm). Falls die Annahmen bezüglich der Baseline- und der alternativen Überlebensfunktionen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zutreffen, wird die Rekrutierung wie beschrieben durchgeführt, gefolgt von einer 12-monatigen Nachbeobachtung nach dem letzten Fall, der bei ca. 152 Ereignissen erwartet wird.</p> <p>Vorausgesetzt, der Loss to Follow-up liegt wie erwartet im minimalen Bereich, sollte die erforderliche Zahl an Ereignissen eintreten.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es sind keine formalen Regeln für eine vorzeitige Beendigung der Erhebung der Wirksamkeit vorgesehen. Es wird ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (IDMC) ernannt, das die Patientensicherheit überwacht und alle Empfehlungen des IDMC (die auch einen vorzeitigen Abbruch beinhalten können) werden von der Trial Steering Group geprüft. Eine formelle frühe Sicherheitsüberprüfung wird durchgeführt, nachdem die ersten 20 Patienten mit Chemotherapie behandelt wurden (und mindestens einen vollständigen Zyklus abgeschlossen haben). Dies wird durch das unabhängige Datenüberwachungskomitee erfolgen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgt über ein speziell für diesen Zweck entwickeltes Computersystem, das von einem MCTU-Statistiker betreut wird. Die Patienten werden im Verhältnis 1 : 1 in den Arm A oder Arm B randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierungsmethode wird eine Minimierung mit einem Zufallselement sein. Die Faktoren, die bei der Zuteilung kontrolliert werden, sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ansprechen auf vorherige Chemotherapie: refraktär/resistent gegenüber Erstlinien-Chemotherapie (radiologisch bestätigte Progression während der Erstlinien-Chemotherapie oder Zeit bis zur radiologisch bestätigten Progression seit Beendigung des letzten Zyklus von Cisplatin-Gemcitabin* ≤ drei Monate (90 Tage)) vs. sensitiv (Zeit bis zur radiologisch bestätigten Progression seit Beendigung des letzten Zyklus von Cisplatin-Gemcitabin* > drei Monate (90 Tage)). - Serumalbuminspiegel (< 35 vs. ≥ 35 g/l). - Lokal fortgeschritten vs. metastasiert. <p>* Als Datum für die "Beendigung des letzten Zyklus der Erstlinien-Chemotherapie" gilt das Datum des Tages 1 des letzten verabreichten Zyklus.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Nicht zutreffend (Open-Label-Studie)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Ein Mitarbeiter der MCTU greift auf das Randomisierungssystem zu und prüft mit dem anrufenden Mitglied des klinischen Teams, ob die Eignung des Patienten für die Teilnahme an der Studie bestätigt wurde. Der MCTU-Mitarbeiter bestätigt dem Anrufer mündlich die Behandlungszuweisung und die zugewiesene eindeutige Teilnehmer-ID. Eine E-Mail-Bestätigung über die Teilnahme an der Studie wird von der MCTU an die vorgesehene Verteilerliste gesendet. Die Teilnehmer-ID wird für die Identifizierung der Teilnehmer und die Datenerfassung während der Studie herangezogen. Nach der Randomisierung erhalten die Teilnehmer eine studienspezifische Teilnehmerkarte, die den Titel der Studie, die Teilnehmer-ID-Nummer, die Kontaktdaten des Hauptprüfers und die Kontaktdaten für Notfälle außerhalb der Geschäftszeiten enthält.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend (Open-Label-Studie)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Patienten sollten folgende im Detail aufgeführte Behandlung erhalten: ARM A: monatliche klinische Überprüfung und ASC nach Bedarf: <ul style="list-style-type: none"> - Biliäre Drainage - Antibiotika - Schmerzmittel - Steroide - Antiemetika - Andere palliative Behandlung zur Symptomkontrolle - Palliative Strahlentherapie (Beispiel Knochenmetastasen)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Bluttransfusion <p>ARM B:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ASC (siehe Arm A) nach Bedarf - Zwei wöchentliche Gaben mFOLFOX-Chemotherapie über einen zentralen Venenkatheter für maximal 12 Zyklen: <ul style="list-style-type: none"> o Oxaliplatin 85 mg/m², o L-Folinsäure 175 mg or 350 mg Folinsäure, o 5-FU 400 mg/m² (Bolus) und o 5-FU 2.400 mg/m² (Infusion) q14d.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Analyse des primären Endpunkts (Gesamtüberleben) erfolgte mittels multivariabler Cox-Regression, die nach Stratifikationsfaktoren (Platinsensitivität, Serumalbumin Konzentration und Krankheitsstadium) adjustiert wurde; HR für jeden Stratifikationsfaktor werden ebenfalls angegeben, adjustiert nach den anderen Stratifikationsfaktoren und der Behandlungsgruppe.</p> <p>Annahmen proportionaler Risiken (proportional hazard assumptions) wurden anhand von Diagrammen der Schönfeld-Residuen und einstufigen Trendtests bewertet. Eine Interimanalyse des primären Endpunkts war nicht vorgesehen. Das mediane Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und die Überlebensraten nach 3 Monaten (progressionsfreies Überleben) sowie nach 6 und 12 Monaten (sowohl progressionsfreies Überleben als auch Gesamtüberleben) wurden aus Kaplan-Meier-Schätzungen abgeleitet. Die überlebenden Patienten wurden zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung zensiert. Die Daten zum radiologischen Ansprechen wurden nach bestem erfassten Ansprechen, vollständigem Ansprechen, teilweisem Ansprechen, stabiler Erkrankung, progressiver Erkrankung oder Tod zusammengefasst. Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen wurden in der Intention-to-Treat-Population durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es wurden vordefinierte Subgruppenanalysen nach Stratifikationsfaktoren für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben sowie post-hoc Subgruppenanalysen nach Lokalisierung des Primärtumors und ECOG-PS durchgeführt. Eine Post-hoc-Sensitivitätsanalyse für das Gesamtüberleben unter Verwendung der von den lokalen Prüfern zum Zeitpunkt der Randomisierung angegebenen Stratifikationskategorien wurde ebenfalls durchgeführt.</p> <p>Ein zweiseitiges $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen. Für die statistische Analyse wurde Stata (Version 15.1) verwendet.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 162 b) 162 c) 162
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zwischen dem 27. März 2014 und dem 4. Januar 2018 wurden 290 Patienten auf ihre Eignung geprüft, von denen 162 Patienten aus 20 Zentren im Vereinigten Königreich (UK) nach dem Zufallsprinzip entweder ASC alleine (n=81) oder ASC plus mFOLFOX (n=81) erhielten. Das Ende der Nachverfolgung des letzten rekrutierten Patienten und damit das Ende der Studie wurde am 4. Januar 2019 erreicht.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant exakt ein Jahr nach Einschluss des letzten Patienten beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

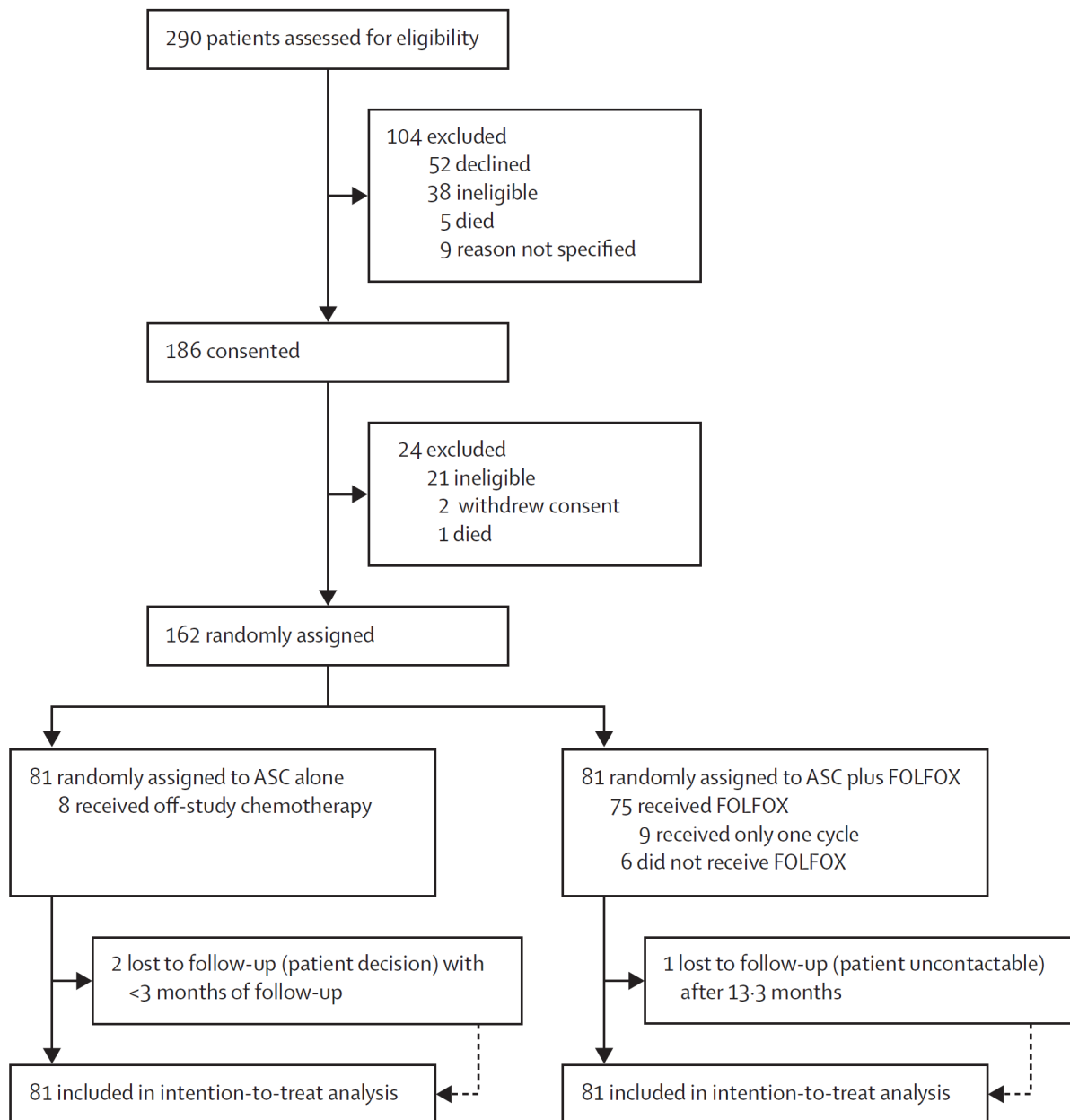


Abbildung 12: Patientenfluss innerhalb der Studie ABC-06

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 4-107 (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 (P158V09MK3475): 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 Ansprechrate**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ABC-06

Studie: ABC-06

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2021;22(5):690-701.	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 offene, randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, randomisierte Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, randomisierte Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ABC-06 ist eine multizentrische, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Alle relevanten Analysen wurden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie ABC-06 aufgrund auf Studienebene 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:

Es handelt sich um eine offene, randomisierte Studie.

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 offene Studiendesign ist keine Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Durch das offene Studiendesign ist grundsätzlich keine Verzerrung anzunehmen, da es sich beim Gesamtüberleben um einen objektiv erhobenen Endpunkt handelt, dessen Erreichen vom

Studiendesign unabhängig ist. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben wird demnach für die Studie ABC-06 als niedrig bewertet.

Endpunkt: Objektive Ansprechrate**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, randomisierte 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:

Durch das offene Studiendesign ist keine Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die radiologische Beurteilung des Ansprechens wurde gemäß RECIST-Kriterien vom behandelnden Arzt durchgeführt. Durch das offene Studiendesign kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Objektiven Ansprechrate wird demnach für die Studie ABC-06 als hoch eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, randomisierte 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:

Durch das offene Studiendesign ist keine Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die radiologische Beurteilung des Progressionsfreien Überlebens wurde gemäß RECIST-Kriterien vom behandelnden Arzt durchgeführt. Durch das offene Studiendesign kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben wird demnach für die Studie ABC-06 als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, randomisierte Studie.

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 offene Studiendesign der Studie ABC-06 ist keine Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (13). Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Durch das offene Studiendesign kann eine Verzerrung dieses Endpunkts jedoch nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird demnach für die Studie Studie ABC-06 als niedrig eingeschätzt.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse

Siehe separates Dokument.