

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4 B

*Behandlung von Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR
bei Erwachsenen: Fortgeschrittenes oder rezidivierendes
Endometriumkarzinom*

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.....	15
4.2 Methodik.....	22
4.2.1 Fragestellung.....	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	25
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	32
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	32
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.....	35
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	37
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.....	39
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.....	45
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.....	60
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	60

4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	65
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	67
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	67
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	67
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	67
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	67
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	68
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	68
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	70
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	71
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	72
4.3.2.2.1	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	72
4.3.2.2.2	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	73
4.3.2.2.2.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	73
4.3.2.2.3	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	74
4.3.2.2.3.1	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	75
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	75
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	76
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	76
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	76
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	78
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	80
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	83
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT.....	84
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	86
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	86
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	100
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	102
4.3.2.3.3.1	Mortalität– weitere Untersuchungen	102
4.3.2.3.3.2	Morbidität – weitere Untersuchungen	107
4.3.2.3.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Weitere Untersuchungen	136
4.3.2.3.3.4	Nebenwirkungen – Weitere Untersuchungen.....	150
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	172
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	173
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	174
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	174
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	176
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	180
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	181
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	181

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	182
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	182
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	183
4.6	Referenzliste.....	184
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		188
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		194
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		197
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		198
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		248
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		265
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse		294

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.....	27
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Zusatznutzen.....	30
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche Studien für einen 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	60
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	63
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.....	64
Tabelle 4-19: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	66
Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	66

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	68
Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	68
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	69
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	69
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	70
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	72
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	73
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	73
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	74
Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT	82
Tabelle 4-33: Suchbegriffe für die Suche auf der Internetseite des G-BA für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT.....	83
Tabelle 4-34: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT.....	84
Tabelle 4-35: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie	85
Tabelle 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen....	87
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen	91
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Teilpopulation B – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 158 [relevante Teilpopulationen aus Kohorte K und Kohorte D])	92
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Teilpopulation B – weitere Untersuchungen für indirekte Vergleiche (KEYNOTE 158 vs. KEYNOTE 775)	93
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Teilpopulation B (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 158 [relevante Teilpopulationen aus Kohorte K und Kohorte D])	94

Tabelle 4-41: Gegenüberstellung der maßgeblichen Einschlusskriterien sowie der Selektionskriterien für das Teil-Anwendungsgebiet B der Studie KEYNOTE 158 (Kohorte K und Kohorte D) und der Einschlusskriterien der Studie KEYNOTE 775	97
Tabelle 4-42: Übersicht zu den durchgeführten Datenschnitten der KEYNOTE 158.....	99
Tabelle 4-43: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen	101
Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	102
Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	103
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158.....	104
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben – KEYNOTE 158 vs. KEYNOTE 775	105
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Weitere Untersuchungen	107
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-51: Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline).....	109
Tabelle 4-52: Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Änderung zu Baseline).....	109
Tabelle 4-53: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-54: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-55: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-56: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-57: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-58: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-59: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117

Tabelle 4-60: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-61: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-62: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-63: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-64: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-65: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-66: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-67: Auswertung des Gesundheitszustandes zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-68: Auswertung des Gesundheitszustandes zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-69: Operationalisierung des Endpunkts Objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen.....	128
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Objektive Ansprechrate in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158	130
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158.....	130
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158 vs. KEYNOTE 775	131
Tabelle 4-74: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen.....	132
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158	134
Tabelle 4-77: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Weitere Untersuchungen	136
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-79: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Tabelle 4-80: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-81: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-82: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-83: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-84: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-85: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-86: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-87: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-88: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-89: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-90: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148

Tabelle 4-91: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	150
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158.....	152
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158 vs. KEYNOTE 775	156
Tabelle 4-95: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – Weitere Untersuchungen.....	157
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in Weitere Untersuchungen (gegliedert nach SOC und PT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen	158
Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen.....	164
Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen	165
Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen	167
Tabelle 4-101: Operationalisierung von Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – Weitere Untersuchungen.....	169
Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	170
Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)	170
Tabelle 4-104: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte des indirekten Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der Studie KEYNOTE 775 für die Teilpopulation B	177
Tabelle 4-105: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	181
Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 158	249
Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 775	256
Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 158	266
Tabelle 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 775	277

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	79
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT	80
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 KEYNOTE 775	106
Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 158.....	134
Abbildung 7: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 158	153
Abbildung 8: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 158	154
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.....	155
Abbildung 10: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 158.....	156
Abbildung 11: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 158	171
Abbildung 12: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 158.	172
Abbildung 13 (Anhang): Flow-Chart für die Studie KEYNOTE 158	255
Abbildung 14 (Anhang): Flow-Chart für die Studie KEYNOTE 775	264

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Aggregierte Daten
AEOSI	Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APaT	All-Participants-as-Treated
ASaT	All-Subjects-as-Treated
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUC	Area Under the Curve
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BOR	Best Overall Response (bestes Gesamtansprechen)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
COVID-19	Corona Virus Disease 2019 (Corona Virus Erkrankung – Erstbeschreibung im Jahr 2019)
CPS	Combined Positive Score
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CRC	Colorectal Cancer (Kolorektalkarzinom)
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DOR	Duration of response (Dauer des Ansprechens)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials

Abkürzung	Bedeutung
FAS	Full-Analysis-Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEP	Genexpressionsprofil
HR	Hazard Ratio
i. v.	Intravenös
ICR	Independent Central Review (unabhängiger zentraler Review)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IHC	Immunhistochemie
IPD	Individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Radiologist Review (unabhängiger radiologischer Review)
ITT	Intention-To-Treat
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
MAIC	Matching Adjusted Indirect Comparison
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MMR	Mismatch-Reparatur
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MSI-H	Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität
MTC	Mixed Treatment Comparison
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
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 Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte)

Abkürzung	Bedeutung
PT	Preferred Term
Q3W	Alle 3 Wochen
Q6W	Alle 6 Wochen
QD	Quaque Die (täglich)
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core-30
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
RR	Relatives Risiko
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus-2)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TMB	Tumor Mutational Burden
TPC	Treatment of physician's choice (Therapie nach Maßgabe des Arztes)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time To Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
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 4.3)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patienten mit Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR).

Das vorliegende Modul 4 bezieht sich auf das Teil-Anwendungsgebiet B Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden **Endometriumkarzinoms** mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmte die zVT für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet B im Rahmen des Beratungsgesprächs und des Beschlusses zu Dostarlimab wie folgt:

Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der folgenden Behandlungsoptionen:

Endokrine Therapie:

- Medroxyprogesteronacetat,
- Megestrolacetat;

Systemische Chemotherapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann:

- Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin),
- Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin),
- Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel
- Paclitaxel Monotherapie;

sowie eine Best-Supportive-Care alleine (1, 2).

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT.

Die Bewertung des Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes erfolgt auf Basis eines naiven indirekten Vergleichs zwischen der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 158 und der Studie KEYNOTE 775 (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 Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane-Datenbanken. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Suchportal durchgeführt. Des Weiteren wurden die Internetseite des G-BA, das Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht.

Für das Teil-Anwendungsgebiet B konnte in der Suche nach direkt vergleichender Evidenz keine Studie identifiziert werden. Daher wurden zusätzlich Suchen für indirekte Vergleiche durchgeführt. Im Rahmen der Suche nach Studien für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel konnte die einarmige Zulassungsstudie KEYNOTE 158 identifiziert werden. Im Rahmen der Suche nach Studien für indirekte Vergleiche konnte für die zVT die Studie KEYNOTE 775 identifiziert werden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde sowohl nach direkt vergleichenden Studien als auch nach Studien zur Durchführung eines historischen Vergleichs gesucht. Zunächst wurde nach randomisierten kontrollierten Studien gesucht, die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Pembrolizumab mit der vom G-BA definierten zVT darstellen. Da keine randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, 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 Prüflintervention bzw. Vergleichsintervention, der patientenrelevanten Endpunkte, der Studiendauer, des Studientyps und Publikationstyps herangezogen.

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

Das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien wurde auf Studienebene bewertet. Indirekten Vergleichen, insbesondere naiven indirekten Vergleichen, ist generell ein höheres Verzerrungspotenzial als den in den Vergleich eingehenden Studien zu eigen. Weiterhin wurden Verzerrungsaspekte endpunktspezifisch bewertet. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichten, Studienprotokollen und/oder publizierten Berichten. Das Design und die Methodik für randomisierte Studien 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 zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für das Teil-Anwendungsgebiet B steht ein naiver indirekter Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 auf der Seite der Intervention und der Studie KEYNOTE 775 auf der 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 B sind Teilpopulationen der Kohorten K und D nutzenbewertungsrelevant. Kohorte K umfasst 351 Patienten mit soliden Tumoren und MSI-H. Kohorte D umfasst 107 Patientinnen mit Endometriumkarzinom unabhängig vom MSI-H-Status. Für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet B ist die Population der Patientinnen mit Endometriumkarzinom (83 Patientinnen) aus Kohorte K sowie die Population der Patientinnen mit MSI-H (11 Patientinnen) aus Kohorte D relevant. Die bewertungsrelevante Population der Studie KEYNOTE 158 im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst somit 94 Patientinnen.

Bei der Studie KEYNOTE 775 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber Therapie nach Maßgabe des Arztes bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach vorheriger Platin-basierter Therapie, die für eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommen. Im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes konnte der Prüfarzt bereits vor Randomisierung eine der Optionen Doxorubicin oder Paclitaxel für jede eingeschlossene Patientin individuell wählen. Aus der Studie KEYNOTE 775 ist für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation mit dMMR relevant. Diese umfasst 65 Patientinnen.

Die relevanten Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 sind bezüglich der Studien- und Patientencharakteristika ausreichend ähnlich, um einen naiven indirekten Vergleich darzustellen. Von der Durchführung eines indirekten Vergleichs gemäß Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) wird aufgrund der geringen Patientenzahlen abgesehen.

Die Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 berichten die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen. Neben den Ergebnissen aus dem indirekten Vergleich werden Ergebnisse der KEYNOTE 158 zur Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-A: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte des indirekten Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der Studie KEYNOTE 775 für die Teil-Anwendungsgebiet B

Studie: KEYNOTE 158 vs. Studie KEYNOTE 775	Pembrolizumab			TPC (Doxorubicin oder Paclitaxel)			Pembrolizumab vs. TPC	
	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	94	38 (40,4)	Not reached [32,4; -]	65	42 (64,6)	8,6 [5,5; 12,9]	HR: 0,33 [0,21; 0,53]	< 0,001
Morbidität								
Objektive Ansprechrare	91	47 (51,6)		65	8 (12,3)		RR: 4,2 [2,1; 8,3]	< 0,001
Nebenwirkungen (deskriptiver Vergleich)								
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten								
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	94	52 (55,3)		63	46 (73,0)			
Weiterführende Informationen zu den statistischen Berechnungen, Datenschnitten und Patientenpopulationen befinden sich in Abschnitt 4.3. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes (Treatment of Physicians' Choice) unter Berücksichtigung von Doxorubicin oder Paclitaxel								

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den naiven indirekten Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall [KI]]: 0,33 [0,21; 0,53]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Überlebenszeit bei Patientinnen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, wurde nicht erreicht. Bei Patientinnen, die Therapie nach Maßgabe des Arztes erhalten haben, liegt diese bei 8,6 Monaten. Zu Monat 54 liegt die Überlebensrate bei 55,3 % unter Pembrolizumab. Dies entspricht einem Vorteil in der medianen Überlebenszeit von mindestens 45,4 Monaten bzw. mehr als 3,5 Jahren.

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

Morbidität

Objektive Ansprechrare

In der Studie KEYNOTE 158 liegt der Anteil der Patientinnen mit objektivem Ansprechen unter Pembrolizumab bei 51,6 %. Von insgesamt 47 Patienten mit Ansprechen erreichten 15 Patientinnen ein komplettes Ansprechen und 32 Patientinnen ein partielles Ansprechen. In der Studie KEYNOTE 775 liegt das objektive Ansprechen unter Therapie nach Maßgabe des

Arztes bei 12,3 %. Das Relative Risiko (RR) beträgt 4,2 (95 %-KI: [2,1; 8,3]; $p < 0,001$) 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 B 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.

Für den Endpunkt Objektive Ansprechrate ergibt sich ein Zusatznutzen **erheblichen Ausmaßes** 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 Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 (EORTC QLQ-C30) erhoben. Der Gesundheitszustand wurde mittels der EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) visuellen Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS) bewertet.

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

Krankheitssymptomatik

Die Werte bis Woche 18 (Rücklaufquote: 65,5 %) deuten auf eine Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert für die Symptomskala Schmerzen hin. Zu keinem Zeitpunkt kann eine Verschlechterung der Symptomatik für die einzelnen Symptomskalen in einem relevanten Ausmaß von 10 Punkten nachgewiesen werden. Für die Patientinnen, die nach etwa 2 Jahren noch unter Beobachtung standen und eine Einschätzung zu ihrer Symptomatik angaben, zeigt sich eine mittlere Verbesserung in den Symptomen Schmerzen, Schlaflosigkeit und Appetitverlust von mindestens 10 Punkten.

Gesundheitszustand

Es zeigt sich über den Zeitverlauf, dass die Patientinnen in der Studie KEYNOTE 158 unter Pembrolizumab im Vergleich zum Ausgangswert zu keinem Zeitpunkt eine Verschlechterung ihres Gesundheitszustands erfahren.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei Betrachtung der Werte im Vergleich zum Ausgangswert zeigt sich zu keinem Zeitpunkt eine Verschlechterung der Lebensqualität für die einzelnen Funktionsskalen bzw. den Globalen Gesundheitsstatus in einem relevanten Ausmaß von 10 Punkten. Für die Patientinnen, die nach etwa 2 Jahren noch unter Beobachtung standen und eine Einschätzung zu ihrer Lebensqualität

angaben, zeigt sich eine mittlere Verbesserung im Globalen Gesundheitsstatus und in der Skala Soziale Funktion von mindestens 10 Punkten.

Fazit

Die Ergebnisse bezüglich patientenberichteter Endpunkte zeigen, dass sich eine Behandlung mit Pembrolizumab nicht negativ auf die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirkt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse)

Für das Teil-Anwendungsgebiet B sind Daten für schwere unerwünschte (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5) für einen deskriptiven indirekten Vergleich zwischen den Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 verfügbar. In der Studie KEYNOTE 158 trat bei 55,3 % der Patientinnen mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) unter Pembrolizumab auf. In der Studie KEYNOTE 775 trat bei 73,0 % der Patientinnen trat unter Therapie nach Maßgabe des Arztes mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) auf. Damit ist die Rate der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) unter Pembrolizumab um 17,7 % niedriger als unter Therapie nach Maßgabe des Arztes. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern ist von einer Verzerrung der Ergebnisse des deskriptiven indirekten Vergleichs zuungunsten von Pembrolizumab auszugehen.

Es zeigt sich eine deutliche Verringerung schwerer Nebenwirkungen durch eine Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zur zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Gesamtfazit Endometriumkarzinom (Teil-Anwendungsgebiet B)

Die Ableitung des Zusatznutzens für Pembrolizumab bei erwachsenen Patientinnen mit Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR im Teil-Anwendungsgebiet B des fortgeschrittenen oder rezidivierenden **Endometriumkarzinoms** mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, basiert auf einem naiven indirekten Vergleich gegenüber der zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Für Patientinnen nach Vortherapie, für die keine kurative Behandlung mehr in Frage kommt, gibt es weiterhin einen hohen medizinischen Bedarf an neuen und wirksamen Therapieoptionen. Im Allgemeinen ist die Prognose für Frauen mit fortgeschrittener oder rezidivierender Erkrankung mit einer medianen Überlebenszeit von nur 12 Monaten ungünstig (3). Patientinnen mit MSI-H- bzw. dMMR-Tumoren stellen aufgrund der Abgrenzung der zugrundeliegenden Tumormerkmale eine eigenständige Gruppe an Patientinnen dar, für die ein hoher ungedeckter Bedarf an Arzneimitteln besteht, die spezifisch auf die Biologie ihrer Tumorerkrankung ausgerichtet sind. Mit der Zulassung von Pembrolizumab als Monotherapie steht nun für die Patientinnen im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet eine sehr wirksame und sichere Therapieoption zur Verfügung.

Der naive indirekte Vergleich zwischen den Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 zeigt eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 67 % unter Pembrolizumab im Vergleich zur zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes. Die Effektstärke liegt im Bereich eines erheblichen Ausmaßes, was als eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens anzusehen ist. Über die Hälfte der Patientinnen sprachen auf die Therapie mit Pembrolizumab an (51,6%), wohingegen nur 12,3% der Patientinnen auf eine Therapie nach Maßgabe des Arztes ansprachen. Dieser Unterschied bedeutet einen klinisch höchst relevanten Vorteil für eine Therapie mit Pembrolizumab. Die beobachteten Vorteile von Pembrolizumab bei der Mortalität und Morbidität werden durch die Ergebnisse bei den schweren unerwünschten Ereignissen gestützt, hier traten weniger Ereignisse bei einer Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes auf (55,3 % vs. 73 %). Alle vorliegenden Ergebnisse untermauern die langanhaltende Wirksamkeit von Pembrolizumab im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet B und bestätigen den klinisch relevanten Effekt im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Es ist davon auszugehen, dass die beobachteten Effekte klinisch relevant und aussagekräftig, und nicht allein durch Störgrößen oder Zufallsbefunde erklärbar sind. Bei einem naiven indirekten Vergleich ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die Aussagesicherheit zum Zusatznutzen ist daher als „Anhaltspunkt“ 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.

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 (4).

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 (5, 6). 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 Cancer, CRC) mit MSI-H oder dMMR nach Vorbehandlung mit Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan (7). Für die Zulassung in Europa wurde auf Basis der Datengrundlage aus den Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 164, basierend auf dem medizinischen Bedarf 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 in der Erstlinientherapie bei CRC bzw. in Kombination mit Lenvatinib beim Endometriumkarzinom untersucht wurde und diese Anwendungsgebiete Gegenstand eigener Nutzenbewertungsverfahren waren. Beim Magenkarzinom, Dünndarmkarzinom und biliären Karzinomen spielten historische Daten für einen deskriptiven Vergleich der Wirksamkeit von Pembrolizumab gegenüber der bisherigen Standard-of-Care Chemotherapie in diesen Entitäten eine besondere Rolle. Die Daten halfen, die Ergebnisse für Pembrolizumab ohne Vergleichsarm in relevanten Studien in den Kontext der bisherigen Therapieoptionen zu setzen. Das CHMP kam zu einem positiven Beschluss für Pembrolizumab über das Nutzen-Risiko-Verhältnis, trotz der geringen Anzahl an untersuchten Patienten. Dem Biomarker MSI-H/dMMR wurde durch das CHMP in den nun zugelassenen Entitäten ein prädiktiver Wert für das Ansprechen auf eine Therapie mit Pembrolizumab zugesprochen. Es besteht auch aus Sicht des CHMP ein hoher medizinischer Bedarf bei den von der Zulassung umfassten Entitäten (8).

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 die MSD die Anforderungen bestmöglich um. Dementsprechend werden im vorliegenden Dossier die vom Anwendungsgebiet umfassten fünf Tumorentitäten jeweils als eigene Teil-Anwendungsgebiete 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 4B bezieht sich auf das Teil-Anwendungsgebiet B des fortgeschrittenen oder rezidivierenden **Endometriumkarzinoms** mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab zur Behandlung von Tumoren mit MSI-H oder dMMR bei Erwachsenen (hier: fortgeschrittenes oder rezidivierendes **Endometriumkarzinom**). Eine Intervention mit kurativer Zielsetzung kommt nicht mehr in Betracht und die Patientinnen haben bereits mindestens eine vorherige Platin-basierte Therapie erhalten.

Intervention

Für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenen oder rezidivierenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR und mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach vorheriger Therapie beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab 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 (4).

Vergleichstherapie

Der G-BA bestimmte die zVT für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet B im Rahmen des Beratungsgesprächs und des Beschlusses zu Dostarlimab wie folgt:

Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der folgenden Behandlungsoptionen:

Endokrine Therapie:

- Medroxyprogesteronacetat,
- Megestrolacetat;

Systemische Chemotherapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann:

- Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin),
- Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin),
- Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel
- Paclitaxel Monotherapie;

sowie eine Best-Supportive-Care alleine (1, 2).

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT.

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1.3). Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (9). 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“ (10).

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 jeweiligen 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 verengt, 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, so erfolgt im dritten Schritt eine Re-Selektion und Re-Evaluierung der im zweiten Schritt ausgeschlossenen Studien bzw. Publikationen.

Begründung der Kriterien zum Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Erster Schritt: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientenpopulation

Das dieser Bewertung zugrunde liegende Anwendungsgebiet bezieht sich auf die Behandlung von Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen im Teil-Anwendungsgebiet B des fortgeschrittenen oder rezidivierenden **Endometriumkarzinoms** mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.

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 (4).

Vergleichsintervention

Der G-BA bestimmte die zVT für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet B im Rahmen des Beratungsgesprächs und des Beschlusses zu Dostarlimab wie folgt:

Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der folgenden Behandlungsoptionen:

Endokrine Therapie:

- Medroxyprogesteronacetat,
- Megestrolacetat;

Systemische Chemotherapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann:

- Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin),

- Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin),
- Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel
- Paclitaxel Monotherapie;

sowie eine Best-Supportive-Care alleine (1, 2).

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 0).

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 (4).

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 Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Monotherapie 200 mg i. v. alle drei Wochen oder 400 mg i. v. alle sechs Wochen als 30-minütige Infusion (4)	Nicht E2

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E3 Vergleichsintervention	Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der folgenden Behandlungsoptionen: Endokrine Therapie: <ul style="list-style-type: none"> • Medroxyprogesteronacetat, • Megestrolacetat; Systemische Chemotherapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann: <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin), • Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin), • Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel • Paclitaxel Monotherapie; sowie eine Best-Supportive-Care alleine	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
<p>a: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; i. v.: intravenös; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Zweiter Schritt: Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich

Patientenpopulation

Das dieser Bewertung zugrunde liegende Anwendungsgebiet bezieht sich auf die Behandlung von Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen im Teil-Anwendungsgebiet B des fortgeschrittenen oder rezidivierenden **Endometriumkarzinoms** mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.

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 (4).
- Suche nach der zVT: Die Intervention ist Therapie nach Maßgabe des Arztes, festgelegt durch den G-BA im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-405 und des Beschlusses zu Dostarlimab (siehe Abschnitt 4.2.1).

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 0).

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 (4).

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 Studien für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Monotherapie 200 mg i. v. alle drei Wochen oder 400 mg i. v. alle sechs Wochen als 30-minütige Infusion (4)	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 Studien für einen indirekten Vergleich mit der zVT zum medizinischen Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der folgenden Behandlungsoptionen: <ul style="list-style-type: none"> • Endokrine Therapie: • Medroxyprogesteronacetat, • Megestrolacetat; Systemische Chemotherapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann: <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin), • Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin), • Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel • Paclitaxel Monotherapie; sowie eine Best-Supportive-Care alleine	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; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p>		

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien (RCT und Studien für einen indirekten Vergleich zum zu bewertenden Arzneimittel und zur zVT) erfolgt in den Datenbanken

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

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (11). Die Suchstrategien bei der Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich und generell in den Cochrane-Datenbanken werden hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

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

Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 und diejenigen nach Studien für einen indirekten Vergleich in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 beschrieben.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/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 für alle Fragestellungen in den folgenden Studienregistern mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie:

- ClinicalTrials.gov
- EU-CTR
- ICTRP

Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern nach RCT sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 und diejenigen nach Studien für einen indirekten Vergleich in Abschnitt 4.3.2.3.1.3 beschrieben.

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

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

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a Sozialgesetzbuch (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 Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 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.

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

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 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 (Studien für einen indirekten Vergleich) aufgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 0 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)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.

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.

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für das Teil-Anwendungsgebiet B 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 KEYNOTE 775 identifiziert. Die Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulationen werden in Tabelle 4-38 dargestellt. Die Darstellung der Patientencharakteristika für die Studie KEYNOTE 775 erfolgt anhand der verfügbaren publizierten Daten.

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).

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“ (9). 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“ (10).

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (12). Entsprechend wird dieser Endpunkt auch im SGB V als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt (9, 10).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das Progressionsfreie Überleben (PFS), die Objektive Ansprechrates, die Dauer des Ansprechens (Duration of response, DOR) und die Zeit bis zum Ansprechen werden von der EMA neben dem Endpunkt Gesamtüberleben als wichtige Endpunkte in onkologischen Studien anerkannt. Die Progression des Tumors hat in der Regel eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Damit ermöglicht der Endpunkt Progressionsfreies Überleben über die Ermittlung einer Progression eine frühzeitige Anpassung der Therapie (12-14). Das progressionsfreie Überleben (Progression-free Survival, PFS) wird somit als klinisch wichtiger Parameter gewertet, welcher ergänzend dargestellt wird.

Objektive Ansprechrates

Der Endpunkt Objektive Ansprechrates ist wie das PFS von der EMA als wichtiger Endpunkt in onkologischen Studien anerkannt. Der Endpunkt Objektive Ansprechrates setzt sich aus den Komponenten komplettes Ansprechen und partielles Ansprechen zusammen. Die Relevanz der objektiven Ansprechrates ergibt sich aus der Tatsache, dass ein Ansprechen auf die Therapie Grundvoraussetzung für einen Therapieerfolg ist. Das Ansprechen kann allerdings nicht mit einem Therapieerfolg gleichgesetzt werden. Patienten ohne ein Ansprechen können jedoch als Therapieversager eingestuft werden. Als Parameter des Ansprechens (die Größe des Tumors verringert sich oder dieser ist nicht mehr vorhanden) ist die Objektive Ansprechrates nicht nur im Kontext klinischer Studien für den Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt somit auch im klinischen Alltag einen hohen Stellenwert für die behandelnden Ärzte im Sinne eines direkten Therapieziels der Patienten. Letztendlich beeinflusst das Ansprechen die Therapieentscheidung des behandelnden Arztes. Weiterhin lässt sich aufführen, dass ein komplettes oder partielles Ansprechen sich generell in eine Verlängerung der Überlebensdauer übersetzen lässt (15).

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

Patientenberichtete Endpunkte (Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und Gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung [...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen [...]“ können (14). 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 (16) und die EQ-5D VAS (17).

EORTC QLO-C30

Der EORTC QLQ-C30 ist ein in der Onkologie sehr häufig eingesetzter Fragebogen, dessen Validität und Reliabilität für verschiedene onkologische Indikationen bestätigt wurde (16, 18-20). 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 die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.

Für die Symptomskalen und Einzelsymptome kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die 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 (21). Er besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der VAS. Das deskriptive System besteht aus fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus. Diese werden zu einem Nutzwert zusammengefasst, der für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden kann. Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einem Patienten der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (22). Entsprechend der Definition der Entwickler des Erhebungsbogens stellt die EQ-5D VAS „an individual’s rating for their current health-

related quality of life state” dar (23). In der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wird die EQ-5D VAS allerdings nicht der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, sondern der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Daher werden die Ergebnisse des EQ-5D VAS im vorliegenden Dossier unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

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

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Für Unerwünschte Ereignisse gesamt (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 Unerwünschte Ereignisse (Adverse Events of Special Interest, AEOSI) und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) als ergänzende Endpunkte dargestellt.

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden

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 Einzelstudienenebene der Studie KEYNOTE 158	Indirekter Vergleich KEYNOTE 158 vs. KEYNOTE 775 ^a	
		Deskriptiv	Naiv
Gesamtüberleben	Ja	-	Ja
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	Ja	-	-
Objektive Ansprechrate	Ja	-	Ja
Progressionsfreies Überleben	Ja	Ja	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ja	-	-

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten	Ja	Ja ^b	-
^a Für die KEYNOTE 775 können im Rahmen dieser Nutzenbewertung ausschließlich publizierte Daten verwendet werden			
^b 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.

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 KEYNOTE 158 herangezogen.

Auswertungsmethoden

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben werden für die 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 KEYNOTE 775 werden die verfügbaren aggregierten und veröffentlichten Daten dargestellt.

Für die 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 Ansprechrate werden für die 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 DOR und der Anteil an Patienten mit einem verlängerten Ansprechen gezeigt. Für die KEYNOTE 775 werden die absoluten und relativen Häufigkeiten der Patienten mit Ansprechen dargestellt.

Für die Gesamtraten der Unerwünschte Ereignisse in der KEYNOTE 158 werden die Anzahl der Patienten mit Ereignis, die mediane Ereigniszeit (sofern erreicht) sowie die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Für die Studie KEYNOTE 775 werden für die schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) die absoluten und relativen Häufigkeiten der Patienten mit Ereignis gezeigt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von

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

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

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.

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

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

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 Effektmodifikatoren, die Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungen aufdecken. Es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Patientengruppe ein von der Gesamtpopulation abweichender Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zVT vorliegt (10).

Somit sind Subgruppenanalysen basierend auf einarmigen Studien nicht geeignet, die oben beschriebene Fragestellung der frühen Nutzenbewertung zu beantworten, da sie lediglich den Effekt der Prüfintervention 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 eingeht.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird auf eine Darstellung und Beschreibung der Methodik 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 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).

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.

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

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).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für die vorliegende Nutzenbewertung konnte keine direkt vergleichende Studie mit der zVT identifiziert werden, sodass für die Ableitung des Zusatznutzens ein indirekter Vergleich zur Anwendung kommt. Dabei stellt ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über einen gemeinsamen Brückenkomparator keine Option dar, da für das zu bewertende Arzneimittel 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 naiven indirekten Vergleiche im vorliegenden Anwendungsgebiet.

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.

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

Endpunkt/ Endpunktkategorie	Daten der Studie KEYNOTE 158	Daten der Studie KEYNOTE 775 ^a	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

^a Für die KEYNOTE 775 können im Rahmen dieser Nutzenbewertung ausschließlich publizierte Daten verwendet werden
AD: aggregierte Daten; HR: Hazard Ratio; IPD: individuelle Patientendaten; RR: relatives Risiko

Allgemeine Beschreibung des Vorgehens

Gegenüberstellung der Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika der KEYNOTE 158 werden tabellarisch den extrahierten Charakteristika aus der Studie KEYNOTE 775 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 Hazard Ratio mittels Pseudo-individuellen Patientendaten (IPD)

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

Da im Rahmen dieser Nutzenbewertung für die statistischen Analysen der Studie KEYNOTE 775 ausschließlich publizierte Daten verwendet werden können, ermöglicht die Extraktion von Pseudo IPD-Daten die Berechnung des Hazard Ratios.

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird mittels IPD der Studie KEYNOTE 158 und Pseudo-IPD der Studie KEYNOTE 775 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 KEYNOTE 775 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.

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 03. 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 347 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 92) wurden die verbliebenen 255 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 255 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibende Publikation wurde im Volltext gesichtet und wurde als nicht relevant eingestuft. 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. Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

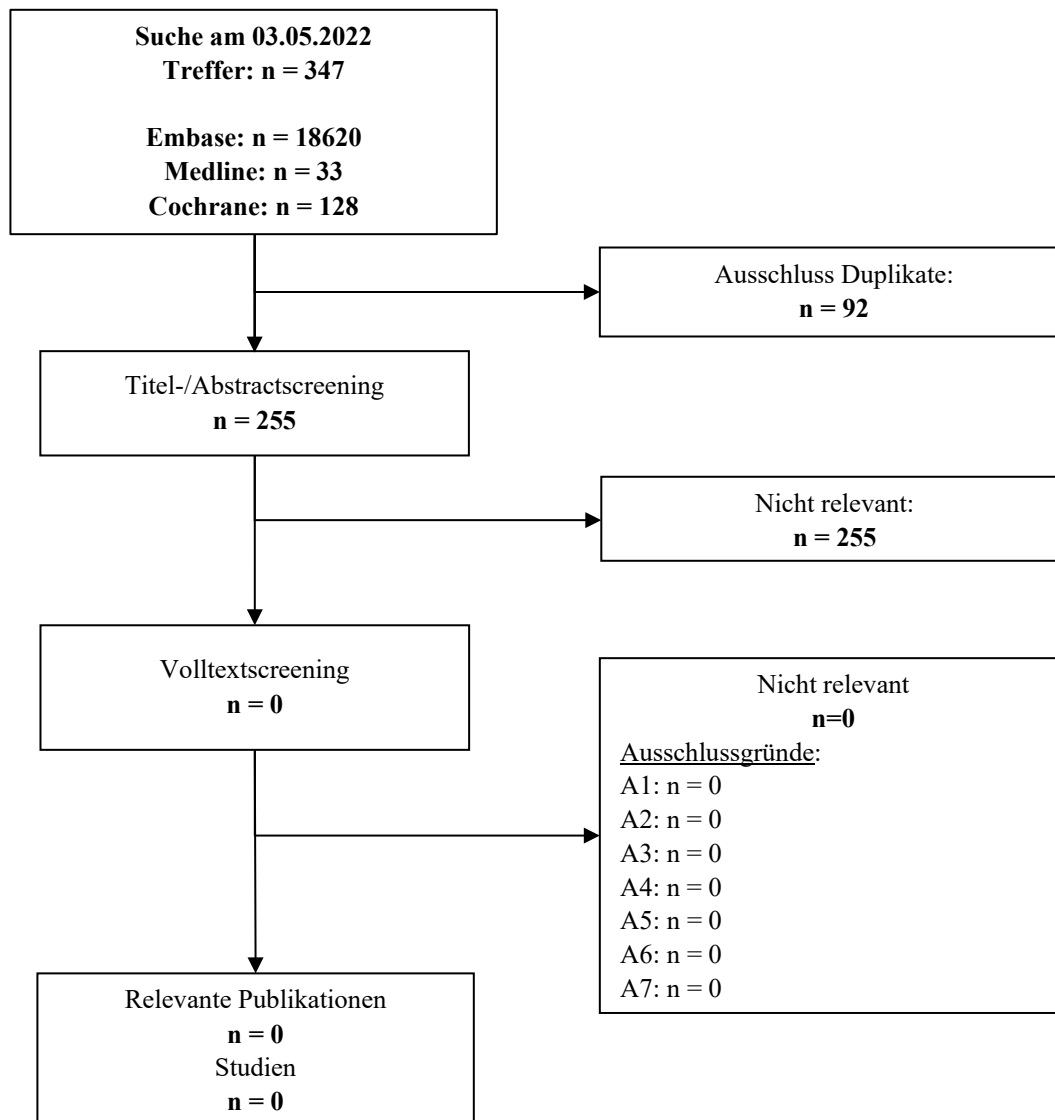


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 07. 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 EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; NCT: National Clinical Trial, RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-8 haben den Stand 1. Juni 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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

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 07. 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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

 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 Verlaufs-

beobachtungen 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

¹⁶ unbesetzt

notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-19: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-20 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	<Effekt- modifikator -a>	<Effekt- modifikator -b>	<Effekt- modifikator -c>	<Effekt- modifikator -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.

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 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.

4.3.2.2.2 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

4.3.2.2.2.1 <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 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.

4.3.2.2.3.1 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.***

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 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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
NCT02899793	nein	nein ^b	laufend	<u>Studiendauer:</u> Start: September 2016 Ende: Studie läuft noch	Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen
<p>a: Für die Ableitung des Zusatznutzens wird aufgrund der längsten Beobachtungsdauer der Datenschnitt vom 15. Oktober 2021 herangezogen. Es handelt sich dabei um den Datenschnitt, dessen Ergebnisse im Verlauf des Zulassungsprozesses bei der EMA eingereicht wurden. Für die patientenberichteten Endpunkte stehen ausschließlich die Ergebnisse des Datenschnitts vom 05. Oktober 2020 zur Verfügung. Eine Übersicht zu weiteren geplanten Datenschnitten findet sich in Tabelle 4-42</p> <p>b: Investigator Initiated Study</p> <p>i. v.: intravenös; mg: Milligramm; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur</p>					

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 Dokuments 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 4-30 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 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NCT02899793	Falsche Population (Nicht E1)

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 03. 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 2.072 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 400) wurden die verbliebenen 1.672 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 1.669 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 3 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Die bibliografische Literaturrecherche ergab für das zu bewertende Arzneimittel somit drei relevante Treffer (siehe Abbildung 2). Dabei handelt es sich um Publikationen zur Studie KEYNOTE 158 (6, 24, 25).

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

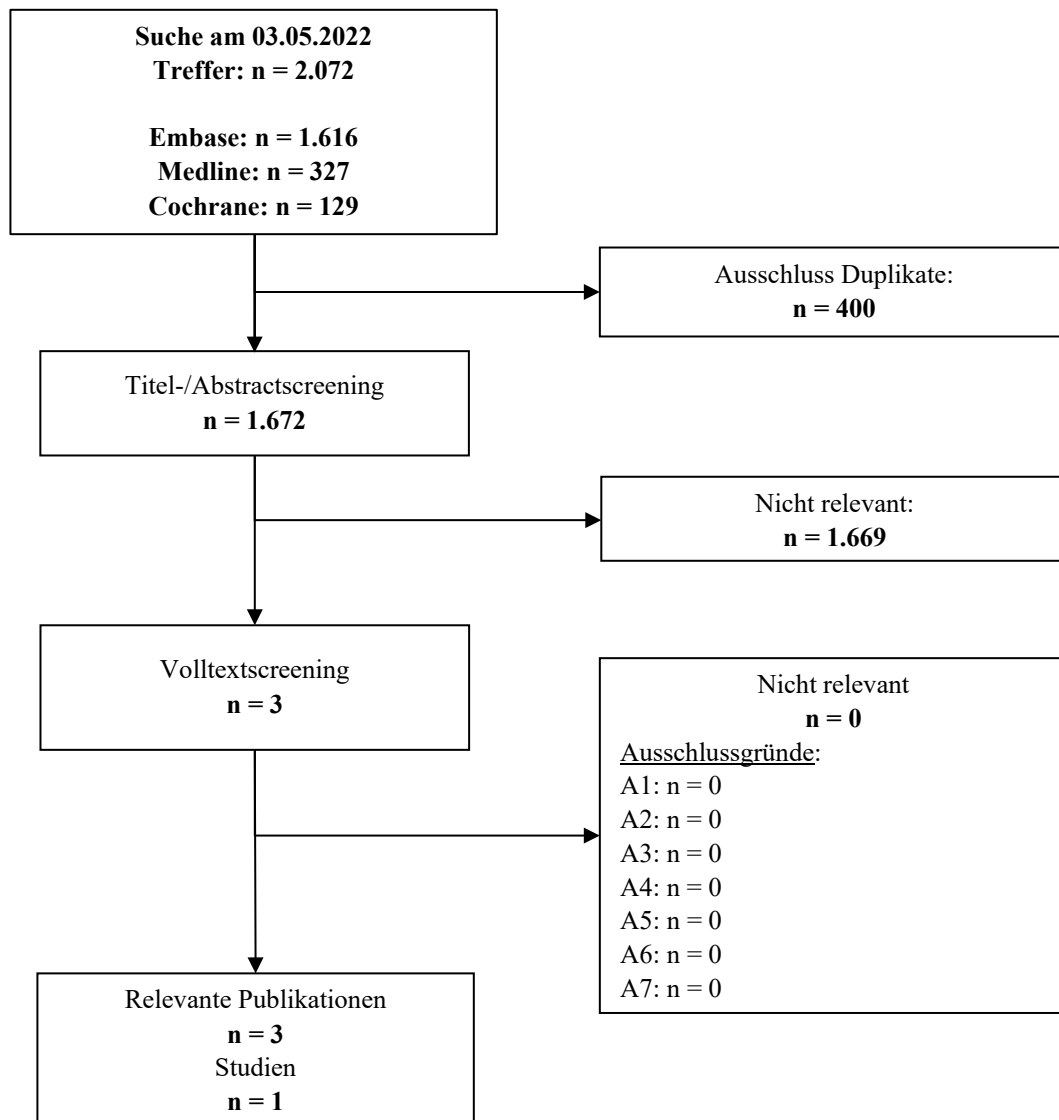


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 03. Mai 2022 in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane auf der Ovid-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien für einen historischen Vergleich ergab insgesamt 892 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 236) wurden die verbliebenen 656 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 656 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. 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 ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

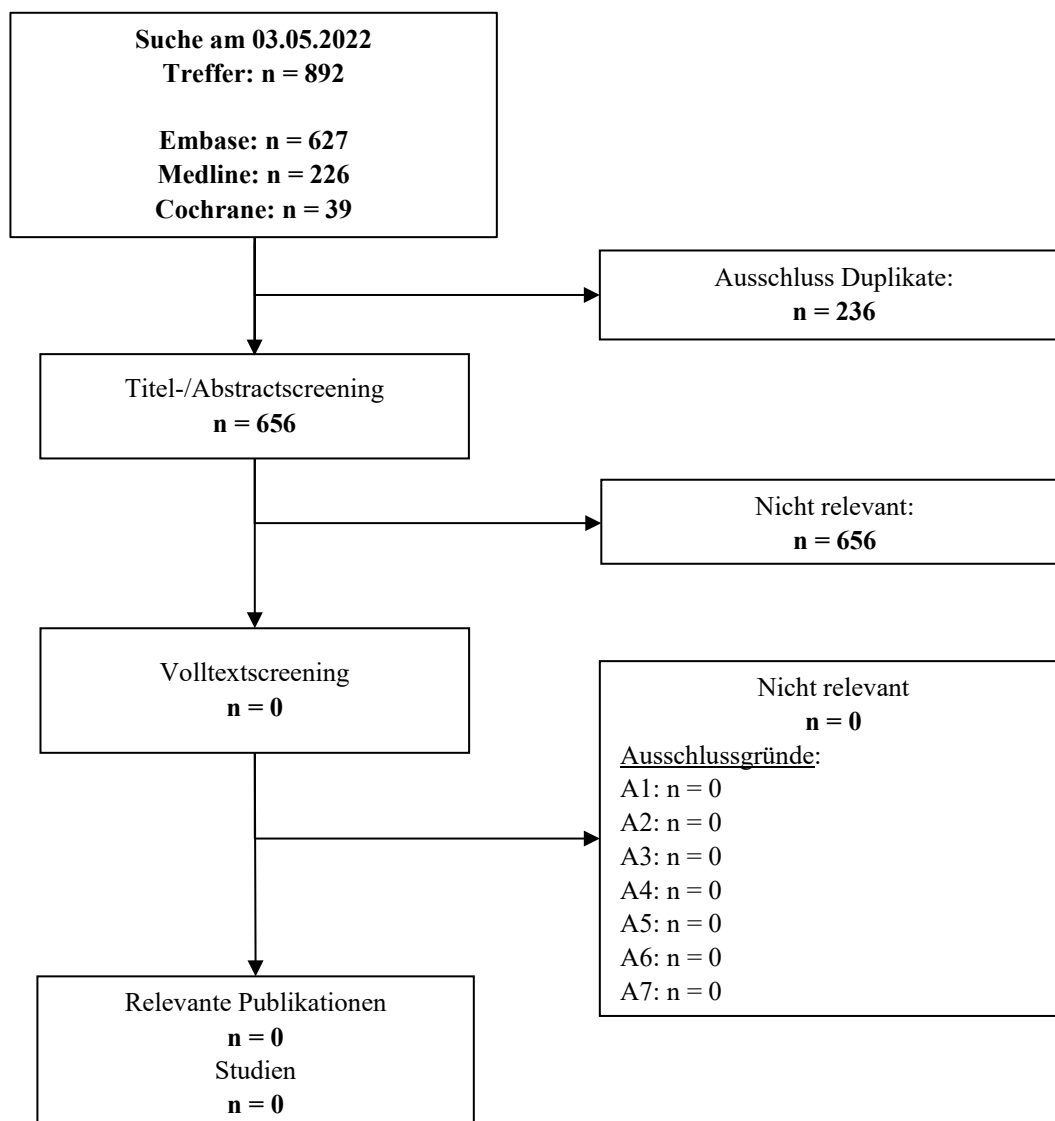


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT

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 4-6) 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.

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Die Suche nach Studien erfolgte am 06. Mai 2022 (zu bewertendes Arzneimittel) bzw. 08. Mai 2022 (zVT) in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2 für das zu bewertende Arzneimittel bzw.

Tabelle 4-3 für die zVT) auf ihre Relevanz bewertet.

Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-32). Über das Suchportal der EMA oder der AMIce-Datenbank konnten bei der Suche am 10. Mai 2022 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation, oder den Studienbericht identifiziert werden.

Suche nach Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

Für die zVT wurde eine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-32). Über das Suchportal der EMA sowie die AMIce-Datenbank konnten bei der Suche am 10. Mai 2022 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation, oder der Studienbericht identifiziert werden.

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

Tabelle 4-32: 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 (26) EU-CTR2015-002067-41 (27) ICTRP (28)	ja	ja	laufend
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
KEYNOTE 775	EU-CTR2017-004387-35 (29)	nein	nein	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse</p> <p>EU-CTR: EU Clinical Trails Register; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; NCT: National Clinical Trial; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

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 06. Mai 2022 (zu bewertendes Arzneimittel) bzw. 08. Mai 2021 (zVT).

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

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

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien, erfolgte am 10. Mai 2022 (zu bewertendes Arzneimittel) bzw. 10. Mai 2022 (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 3475-164 MK-3475-164 NCT02628067 (NCT-Nummer) 2015-002067-41 (EudraCT-Nummer) 163196 (JAPIC-CTI-Nummer)
KEYNOTE 775	KEYNOTE 775 NCT03517449 (NCT-Nummer) 17-004387-35 (EudraCT-Nummer)
EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NCT: National Clinical Trial; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie KEYNOTE 158. Zur Studie KEYNOTE 775 wurden die in Tabelle 4-34 angegebenen Dokumente identifiziert.

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 Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nicht zutreffend				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
KEYNOTE 775	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2021-12-15-D-759) (30) Dossier, Modul 4 Anhang 4G (Vorgangsnummer 2021-12-15-D-759) IQWiG Nutzenbewertung (A21-164) (31)	nein	nein	ja
<p>a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>b: Für die vorliegende Nutzenbewertung wird auf die Quellen (32, 33) zurückgegriffen, da diese Daten zu der relevanten Teilpopulation enthalten</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

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 Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-34 haben den Stand 10. Mai 2022 (zu bewertendes Arzneimittel) bzw. 10. Mai 2022 (zVT).

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 4.3.1.1.1, 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 4-35: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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 (34)	ja (26-28)	ja (6, 24, 25)
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
KEYNOTE 775	nein	ja	nein	nein	ja (29)	ja ^e (32, 33)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>e: Da in der Registerrecherche die Studie KEYNOTE 775 identifiziert wurde, im Rahmen des Registereintrags aber keine Ergebnisse zur Studie vorliegen, wurde in einer orientierenden Recherche nach Vollpublikationen sowie weiteren Publikationstypen, die Daten zur Studie KEYNOTE 775 liefern gesucht</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</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.

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

Tabelle 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer / Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 158	Multizentrische, offene, einarmige, Phase-II- Multikohorten- studie	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die auf prädiktive Biomarker untersucht werden (Kohorten A-M) <u>Nutzenbewertungs- relevante Kohorten</u> K: umfasst Patienten mit soliden Tumoren und MSI-H ^a D: umfasst Patienten mit Endometriumkarzin om (Sarkome und mesenchymale Tumore sind ausgeschlossen)	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 – Endometrium- karzinom (N ^b = 83) Kohorte D – gesamt (N ^b = 107) Kohorte D – Patientinnen mit MSI-H Tumoren (N ^b = 11) <u>Nutzenbewertungs- relevante Teilpopulationen:</u>	<u>Studiendauer:</u> Screening: Bis zu 42 Tage vor Therapiebeginn <u>Behandlungsdauer:</u> ^{c,d} Bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität Nachbeobachtung: ^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 2016 Ende der Studie: laufend	<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>	B: Patienten mit Endometrium- karzinom und MSI-H mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie Pembrolizumab (Kohorte K + D) (N ^b = 94)	<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
KEYNOTE 775	Randomisiert, aktiv- kontrolliert, Phase III, offen, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Endometrium- karzinom nach Platin-basierter Therapie	<u>Gesamtpopulation:</u> Pembrolizumab + Lenvatinib (N ^b = 411) TPC (Doxorubicin oder Paclitaxel) [§] (N ^b = 416) <u>Relevante Population für den naiven indirekten Vergleich – Teilpopulation mit dMMR:</u> TPC (Doxorubicin oder Paclitaxel) [§]	<u>Studiendauer:</u> Screening: Bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn <u>Behandlung:</u> Bis zur bestätigten Krankheitsprogression; Aufreten unzumutbarer Toxizität; Rücknahme der Einverständniserklärung; komplettes Ansprechen; Noncompliance der Studienteilnehmer; Abschluss einer 24-monatigen Therapie mit Pembrolizumab oder	<u>167 Studienzentren:</u> USA (25), Argentinien (9), Australien (4), Brasilien (8), Canada (11), Frankreich (12), Deutschland (6), Irland (1), Israel (6), Italien (7), Japan (19), Kolumbien (7), Korea (4), Mexiko (5), Neuseeland (1), Polen (8), Russland (9), Spanien (7), Taiwan (6), Türkei (7), UK (9) <u>Studienperiode:</u> 11. Juni 2018 – noch laufend	<u>Primäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u>

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

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	
			N ^b = 65)	kumulative Dosis von 500 mg/m ² mit Doxorubicin ^d <u>Nachbeobachtung:</u> 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 120 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ^h <u>Datenschnitte:</u> Interimsanalyse I: 26. Oktober 2020 Finaler Datenschnitt: März 2022			Krankheits- symptomatik (Symptomskalen EORTC QLQ-C30) Gesundheits- bezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30) Nebenwirkungen
<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 (KEYNOTE 158), ITT-Population (KEYNOTE 775)</p> <p>c: Weitere Gründe für das Ende einer Behandlung: Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes, Noncompliance der Studienteilnehmer, Erreichen eines vollständigen Ansprechens, Schwangerschaft, Administrative Gründe oder Abschluss einer 24-monatigen Therapie mit Pembrolizumab^d</p> <p>d: Die maximale Behandlungsdauer für Pembrolizumab + Lenvatinib 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 (+ Lenvatinib) 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 4-42.</p> <p>f: Falls die Studie aus einem anderen Grund als Krankheitsprogression abgebrochen wird, werden die Patienten bis zu einem der folgenden Ereignisse nachverfolgt: Start einer Folgetherapie, Krankheitsprogression, Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Lost to Follow-up. Falls die Studie aufgrund einer Krankheitsprogression abgebrochen</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>wird, soll regelmäßig der Überlebensstatus des Patienten mittels Telefonanrufes bis zum Auftreten des Todes, Widerruf der Einverständniserklärung oder Studienende überprüft werden</p> <p>g: TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt</p> <p>h: Bei Patienten, die auf eine Folgetherapie gewechselt haben, kann sich die Nachbeobachtungszeit für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf 30 Tage reduzieren</p> <p>APaT: All-Participants-As-Treated; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; ITT: Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes; VAS: Visuelle Analogskala</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 Kohorte D	Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen für 24 Monate oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität	<p><u>Vorbehandlung:</u> Die eingeschlossenen Patienten mussten mindestens eine vorherige systemische Therapie im palliativen Setting erhalten haben. Eine vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie wurde nur dann als vorherige Therapie gewertet, wenn das aktuelle Tumorrezidiv in weniger als 12 Monaten nach Behandlungsende aufgetreten ist.</p> <p><u>Erlaubte Begleittherapien:</u> Solche, 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 Prüfinterventionen 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>
KEYNOTE 775	Therapie nach Maßgabe des Arztes ^a : Doxorubicin 60 mg/m ² i. v. Bolusinjektion oder als 60-minütige Infusion alle drei Wochen oder Paclitaxel 80 mg/m ² als 60-minütige i. v.-Infusion wöchentlich mit einer Pause in jeder vierten Woche	<p><u>Vortherapie:</u> Platinbasierte Therapie im neo-adjuvanten/adjuvanten Setting oder/und im palliativen Setting</p> <p><u>Erlaubte Begleittherapien:</u> Solche, die für das Wohlergehen der Patienten notwendig sind.</p> <p><u>Nicht erlaubte Begleittherapien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Antineoplastische systemische Chemotherapien, Immuntherapien, für die Indikation indizierte Hormontherapien, Radiotherapie mit der Ausnahme einer palliativen Radiotherapie, spezifischen Intervention wie eine Resektion - Andere klinische Prüfmedikationen als Pembrolizumab - Lokale palliative Therapie nach Absprache mit dem Sponsor - Lebendimpfstoffe innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation und während der Studienbehandlung

Studie	Nutzenbewertungsrelevante Intervention	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
		- Glukokortikoide für topischen oder okulären Gebrauch, für den intraartikulären Gebrauch, zur Symptombehandlung von Asthma und COPD
<p>a: Im Rahmen des Kontrollarms Therapie nach Maßgabe des Arztes konnte der Prüfarzt bereits vor Randomisierung eine der Optionen Doxorubicin oder Paclitaxel für jede eingeschlossene Patient individuell wählen</p> <p>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; i. v.: intravenös; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Teilpopulation B – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 158 [relevante Teilpopulationen aus Kohorte K und Kohorte D])

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Pembrolizumab N ^b = 94
Charakteristikum	
Geschlecht, n (%)	
Weiblich	94 (100,0)
Alter (Jahre)	
Mittelwert (SD)	64,4 (8,7)
Median (Q1; Q3)	64,0 (58,0; 69,0)
Min, Max	42,0; 86,0
Abstammung, n (%)	
Eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas	1 (1,1)
Asiaten	7 (7,4)
Schwarz oder Afroamerikaner	3 (3,2)
Mehrere	2 (2,1)
Weiß	79 (84,0)
Unbekannt	2 (2,1)
Ethnie, n (%)	
Hispanisch oder Latino	14 (14,9)
Nicht Hispanisch oder Latino	70 (74,5)
Nicht berichtet	10 (10,6)
Region, n (%)	
US	18 (19,1)
Ex-US	76 (80,9)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)	
0	42 (44,7)
1	52 (55,3)
Metastasenstatus, n (%)	
M0	4 (4,3)
M1	90 (95,7)
Krankheitsstadium, n (%)	
IIIC	4 (4,3)
IV	75 (79,8)
IVB	15 (16,0)
Hirnetastasen vorhanden, n (%)	
Nein	94 (100,0)

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Pembrolizumab N ^b = 94
Charakteristikum	
Vorherige Adjuvante/Neoadjuvante Therapie, n (%)	
Ja	25 (26,6)
Nein	69 (73,4)
Summe der Durchmesser der Zielläsion zu Studienbeginn	
Mittelwert (SD)	91,8 (69,5)
Median (Q1; Q3)	71,1 (33,8; 131,5)
Min, Max	11,8; 282,8
Vorherige Radiotherapie, n (%)	
Ja	63 (67,0)
Nein	31 (33,0)
vorheriger onkologischer Eingriff, n (%)	
Ja	81 (86,2)
Nein	13 (13,8)
Baseline PD-L1, n (%)^c	
Positiv	17 (18,1)
Negativ	6 (6,4)
nicht auswertbar	1 (1,1)
Fehlend	70 (74,5)
a: Datenschnitt: 15. Oktober 2021	
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Endometriumkarzinom 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 B – weitere Untersuchungen für indirekte Vergleiche (KEYNOTE 158 vs. KEYNOTE 775)

Charakteristikum	Pembrolizumab ^a N ^b =94	TPC N ^c =65
Alter (Jahre)		
Median (Q1; Q3)	64,0 (58,0; 69,0)	63,0 (NA; NA)
Min, Max	42,0; 86,0	38,0; 85,0
Abstammung, n (%)		
Asiaten	7 (7,4)	12 (18,5)
Schwarz / Afroamerikanisch	3 (3,2)	5 (7,7)
Weiß	79 (84,0)	35 (53,8)
Andere	5 (5,3)	13 (20,0)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	42 (44,7)	34 (52,3)
1	52 (55,3)	31 (47,7)
Histologischer Typ bei aktueller Diagnose, n (%)		
Adenokarzinom	27 (28,7)	0 (0,0)
Endometrioides Karzinom	62 (66,0)	56 (86,2)
Andere	5 (5,3)	9 (13,8)
a: Aus KEYNOTE 158, Zeitpunkt des Datenschnitts: 15. Oktober 2021		
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population für Wirksamkeitsanalysen mit MSI-H Endometriumkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie		
c: Anzahl der Patienten: Daten aus Makker et al. (2021) extrahiert, basierend auf dMMR Patienten aus dem Studienprotokoll der KN775		
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; NA: Not Available; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; TPC: Treatment of physician's choice of doxorubicin or paclitaxel		

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Teilpopulation B (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 158 [relevante Teilpopulationen aus Kohorte K und Kohorte D])

	Pembrolizumab	
	n	(%)
Patienten in der Population	94	
Status der Studienmedikation im Studiensegment ‚Behandlung‘		
Begonnen	94	
Vollständig	18	(19,1)
Abgebrochen	66	(70,2)
Unerwünschtes Ereignis	8	(8,5)
Klinische Progression	7	(7,4)
Komplettes Ansprechen	3	(3,2)
Entscheidung des Prüfarztes	1	(1,1)
Krankheitsprogression	42	(44,7)
Rücknahme der Einverständniserklärung	5	(5,3)
Behandlung laufend	10	(10,6)
Status der Studie		
Abgebrochen	41	(43,6)
Todesfall	36	(38,3)
Lost to follow-up	1	(1,1)
Rücknahme der Einverständniserklärung	4	(4,3)
Laufend in Studie	53	(56,4)
Datenschnitt: 15. Oktober 2021		
Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Endometriuskarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie		

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

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

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes werden die Studie KEYNOTE 158 (Kohorte K und Kohorte D) und die Studie KEYNOTE 775 herangezogen und in einem naiven indirekten Vergleich gegenübergestellt. Die Studien sind bezüglich der Studien- und Patientencharakteristika ausreichend ähnlich, um einen naiven indirekten Vergleich darzustellen. Von

der Durchführung eines indirekten Vergleichs gemäß MAIC wird aufgrund der geringen Patientenzahlen abgesehen.

Die Studien 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 (Kohorten A-M). Für das Teil-Anwendungsgebiet B sind Teilpopulationen der Kohorten K und D nutzenbewertungsrelevant. Kohorte K umfasst 351 Patienten mit soliden Tumoren und MSI-H. Insgesamt wurden 26 solide Tumortypen in Kohorte K eingeschlossen. Basierend auf einer Kombination von Faktoren, wie ungedeckter therapeutischer Bedarf, MSI-H-Prävalenz, Anzahl eingeschlossener Patienten und die Antitumoraktivität mit einer Anti-Programmed Cell Death 1 (PD-1)-Immuntherapie, erfolgte die Zulassung in Europa für die Tumorentitäten Endometrium-, Magen-, Dünndarm- und Biliäres Karzinom. Kohorte D umfasst 107 Patientinnen mit Endometriumkarzinom unabhängig vom MSI-H-Status.

Die Studie KEYNOTE 158 umfasst eine Screeningphase (bis zu 42 Tage vor Therapiebeginn) und eine Behandlungsphase von bis zu 24 Monaten. Die Patienten, die ein komplettes Ansprechen gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1) nach mindestens acht Behandlungszyklen mit Pembrolizumab erreicht haben und mindestens zwei weitere Behandlungszyklen nach komplettem Ansprechen erhalten haben, durften die Behandlung mit Pembrolizumab unterbrechen. Im Falle eines späteren bestätigten Fortschreitens der Krebserkrankung konnte die Behandlung mit Pembrolizumab für 17 weitere Zyklen fortgesetzt werden („second course phase“). Darüber hinaus durften Patienten mit einer stabilen Erkrankung, einem kompletten oder partiellen Ansprechen nach 24 Monaten Behandlung mit Pembrolizumab, die ein bestätigtes Fortschreiten der Krebserkrankung aufweisen und keine andere Folgetherapie nach der Behandlung mit Pembrolizumab erhalten haben, ebenfalls die Behandlung mit 17 weiteren Zyklen Pembrolizumab aufnehmen.

Bei der Studie KEYNOTE 775 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber Therapie nach Maßgabe des Arztes bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach vorheriger Platin-basierter Therapie, die für eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommen. Im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes konnte der Prüfarzt bereits vor Randomisierung eine der Optionen Doxorubicin oder Paclitaxel für jede eingeschlossene Patientin individuell wählen.

Patientenpopulation

Für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet B ist für die Studie KEYNOTE 158 die Population der Patientinnen mit Endometriumkarzinom (83 Patientinnen) aus Kohorte K sowie die Population der Patientinnen mit MSI-H (11 Patientinnen) aus Kohorte D relevant. Die bewertungsrelevante Population der Studie KEYNOTE 158 im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst somit 94 Patientinnen.

Aus der Studie KEYNOTE 775 ist für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation mit dMMR relevant. Diese umfasst 65 Patientinnen.

Die Patientenpopulationen der Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 sind in Bezug auf die in beiden Studien erhobenen krankheitsspezifischen und demografischen Patientencharakteristika hinreichend vergleichbar. Der Einschluss in die Studie KEYNOTE 158 war beschränkt auf Patienten mit fortgeschrittenem, d. h. metastasierten und/oder unheilbaren, soliden Tumoren (Tabelle 4-41). In Kohorte K wurden nur Patienten mit nachgewiesenen MSI-H-Status und in Kohorte D nur Patientinnen mit Endometriumkarzinom eingeschlossen. Für das Teil-Anwendungsgebiet B wurden aus Kohorte K ausschließlich Patientinnen mit Endometriumkarzinom und aus Kohorte D ausschließlich Patientinnen mit MSI-H-Status selektiert. Auch in die Studie KEYNOTE 775 wurden nur Patientinnen mit fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasierendem Endometriumkarzinom und bekanntem MMR-Status eingeschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden ausschließlich Patientinnen mit nachgewiesenem dMMR-Status selektiert (Tabelle 4-41).

Auch bezüglich der Vortherapien sind die relevanten Patientenpopulationen der Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 vergleichbar. In der Studie KEYNOTE 158 war der Einschluss auf Patienten mit Versagen der vorherigen Standard Erstlinienbehandlung beschränkt (Tabelle 4-41). Fast die Gesamtheit der in die Studie KEYNOTE 158 eingeschlossenen Patientinnen (93,6 %) erhielt eine platinbasierte Vortherapie. In der Studie KEYNOTE 775 war der Einschluss beschränkt auf Patientinnen mit Krankheitsprogression nach einer vorherigen systemischen, platinbasierten Chemotherapie-Behandlung (Tabelle 4-41).

Eine ausreichende Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen der Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 ist auch im Hinblick auf die in beiden Studien erhobenen demografischen Charakteristika gegeben. Das mediane Alter der Patientinnen unter Pembrolizumab betrug 64,0 Jahre, das mit dem medianen Alter von 63,0 Jahren der Patientinnen aus der Studie KEYNOTE 775 vergleichbar ist (Tabelle 4-39). 66,0 % der Patientinnen in der Studie KEYNOTE 158 wiesen ein endometrioides Karzinom auf, in der Studie KEYNOTE 775 waren es 86,2 %. 55,3 % der in die Studie KEYNOTE 158 eingeschlossenen Patientinnen und 47,7 % der in die Studie KEYNOTE 775 eingeschlossenen Patientinnen wiesen einen ECOG-Leistungsstatus von 1 auf (Tabelle 4-39).

Tabelle 4-41: Gegenüberstellung der maßgeblichen Einschlusskriterien sowie der Selektionskriterien für das Teil-Anwendungsgebiet B der Studie KEYNOTE 158 (Kohorte K und Kohorte D) und der Einschlusskriterien der Studie KEYNOTE 775

	KEYNOTE 158			KEYNOTE 775	
	Einschlusskriterien	Selektionskriterien Kohorte K	Selektionskriterien Kohorte D	Einschlusskriterien	Selektionskriterien
Grund- erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> Fortgeschrittener (metastasierter und/oder unheilbarer) solider Tumor Kohorte D: Endometriumkarzinom 	Endometriumkarzinom	Keine weitere Selektion	Fortgeschrittenes, rezidivierendes oder metastasierendes Endometriumkarzinom	Keine weitere Selektion
Biomarker	<ul style="list-style-type: none"> Gewebe-proben zur Untersuchung von prädiktiven Biomarkern vorliegend Kohorte K: Nachweis von MSI-H 	Keine weitere Selektion	Nachweis von MSI-H	Bereitstellung einer Gewebeprobe zur Bestimmung des MMR-Status	Nachweis von dMMR
Vorthapien	Versagen der vorherigen Standard Erstlinienbehandlung	Keine weitere Selektion	Keine weitere Selektion	Krankheitsprogression nach einer vorherigen systemischen, platinbasierten Chemotherapie-Behandlung (keine Einschränkung bzgl. vorheriger Hormontherapie)	Keine weitere Selektion
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MMR: Mismatch Repair; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität					

Intervention und Vergleichsintervention

In der Studie KEYNOTE 158 erhielten die Patientinnen 200 mg Pembrolizumab intravenös (i. v.) alle drei Wochen für 24 Monate, bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (siehe auch Tabelle 4-36 und Tabelle 4-37).

In der Studie KEYNOTE 775 erhielten die Patientinnen der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes 60 mg/m² Doxorubicin i. v. alle drei Wochen oder 80 mg/m² Paclitaxel i. v. wöchentlich mit einer Pause in jeder vierten Woche, bis zur bestätigten Krankheitsprogression, dem Auftreten unzumutbarer Toxizität, einer Rücknahme der Einverständniserklärung, komplettem Ansprechen, Noncompliance, dem Abschluss einer 24-monatigen Therapie mit Pembrolizumab oder einer kumulativen Dosis von Doxorubicin von 500 mg/m². Im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes konnte der Prüfarzt bereits vor Randomisierung eine der Optionen Doxorubicin oder Paclitaxel für jede eingeschlossene Patientin individuell wählen (siehe auch Tabelle 4-36 und Tabelle 4-37).

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 4-42. Der finale Datenschnitt liegt noch nicht vor.

In der Studie KEYNOTE 158 betrug die mediane Behandlungsdauer 10,6 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben betrug 21,5 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 11,4 Monaten für unerwünschte Ereignisse gesamt und 12,0 Monaten für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und die EQ-5D VAS lag die mediane Beobachtungsdauer bei 4,1 Monaten.

Tabelle 4-42: Übersicht zu den durchgeführten Datenschnitten der 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: Tumor Mutational Burden			

Für die Studie KEYNOTE 775 wurde der Datenschnitt der Interimsanalyse I vom 26. Oktober 2020 für die Berechnung des indirekten naiven Vergleichs herangezogen. Die mediane Behandlungsdauer für die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation betrug 86 Tage (entspricht ca. 3 Monaten) (32). Für die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation liegen keine Informationen zu den medianen Beobachtungsdauern vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben betrug die mediane Beobachtungsdauer für den Chemotherapie-Arm der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 10,7 Monate (33). Für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen liegen keine Informationen zu den medianen Beobachtungsdauern für die nutzenbewertungsrelevante Population bzw. die Gesamtpopulation, sondern lediglich Informationen zur geplanten Nachbeobachtung vor. Die Nachbeobachtung erfolgte 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen und 120 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Bei Patientinnen, die auf eine Folgetherapie gewechselt haben, konnte sich die Nachbeobachtungszeit auf 30 Tage reduzieren (33).

Die medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauern der Studie KEYNOTE 158 sind länger als die medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauern der Studie KEYNOTE 775. Da der naive indirekte Vergleich für den Endpunkt Gesamtüberleben als Ereigniszeitanalyse durchgeführt wird, ist durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten keine Verzerrung zu erwarten. Für den deskriptiven indirekten Vergleich des Endpunkts schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ist aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern von einer Verzerrung zuungunsten von Pembrolizumab auszugehen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der beiden Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 lassen sich jeweils aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

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 4-43: 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
KEYNOTE 775	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 Gruppenzuteilung. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 158 auf Studienebene als hoch eingestuft.

KEYNOTE 775

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

4.3.2.3.3 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 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Endpunkt/ Endpunktkategorie	Auswertungen auf Einzelstudienenebene der Studie KEYNOTE 158	Indirekter Vergleich KEYNOTE 158 vs. KEYNOTE 775 ^a	
		Deskriptiv	Naiv
Gesamtüberleben	Ja	-	Ja
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	Ja	-	-
Objektive Ansprechrate	Ja	-	Ja
Progressionsfreies Überleben	Ja	Ja	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ja	-	-
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten	Ja	Ja ^b	-

^a Für die KEYNOTE 775 können im Rahmen dieser Nutzenbewertung ausschließlich publizierte Daten verwendet werden
^b 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 4-45: 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 (siehe unten), werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Es werden die Auswertungen zum Datenschnitt vom 15. Oktober 2021 für die Ableitung des Zusatznutzens aufgrund der längsten Beobachtungsdauer herangezogen.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der Population der APaT für die Wirksamkeitsempunkte für die Teilpopulation der Patienten mit Endometriumkarzinom.</p>
KEYNOTE 775	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Lost-To-Follow-Up-Patienten und Patienten, die zum Datenschnitt noch leben, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder des Datenschnitts zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Nach Abbruch der Studienmedikation werden die Patienten alle 12 Wochen bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eintritt (32, 33).</p> <p>Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 26. Oktober 2020 (Interimsanalyse I, präspezifiziert) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population für die Teilpopulation der Patienten mit Endometriumkarzinom und dMMR des Vergleichsarmes Therapie nach Maßgabe des Arztes.</p>
APaT: All-Participants-as-Treated; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; 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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 158	hoch	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
KEYNOTE 775	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.						

KEYNOTE 158

Durch das nicht randomisierte, offene Studiendesign ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nicht zu bewerten.

KEYNOTE 775

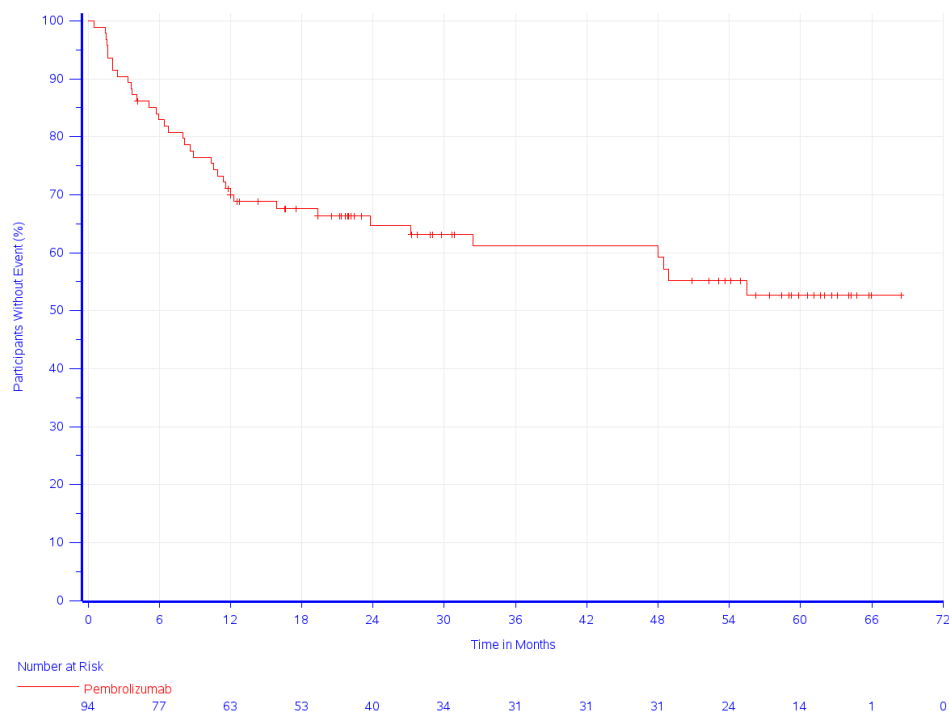
Durch das offene Studiendesign ist keine Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Durch das offene Studiendesign ist grundsätzlich keine Verzerrung anzunehmen, da 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 KEYNOTE 775 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 4-47: 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	94 38 (40,4)	Nicht erreicht [32,4; -]	82,9 [73,7; 89,2]	70,0 [59,6; 78,2]	67,7 [57,1; 76,2]	64,8 [53,9; 73,7]	63,1 [52,0; 72,4]	61,2 [49,7; 70,8]	55,3 [43,1; 65,8]
<p>a: Datenschnitt: 15. Oktober 2021</p> <p>b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population für Wirksamkeitsanalysen mit MSI-H Endometriumskarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High</p>									



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

Overall Survival

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

Die Studie KEYNOTE 158 für die relevante Teilpopulation B umfasst 94 Patientinnen. Von diesen waren bis zum Datenschnitt (15. Oktober 2021) insgesamt 38 Patienten verstorben. Die mediane Überlebenszeit wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht. Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 70,0 % (95 %-KI: [59,6; 78,2]), die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 64,8 % (95 %-KI: [53,9; 73,7]) und 55,3 % (95 %-KI: [43,1; 65,8]) zu Monat 54 (siehe Ergebnisse der Studie KEYNOTE 158 Tabelle 4-47 und Abbildung 4).

Ergebnisse des naiven indirekten Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der Studie KEYNOTE 775

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben – KEYNOTE 158 vs. KEYNOTE 775

	Pembrolizumab			TPC			Pembrolizumab vs. TPC	
	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	94	38 (40,4)	Nicht erreicht [32,4; -]	65	42 (64,6)	8,6 [5,5; 12,9]	0,33 [0,21; 0,53]	< 0,001

	Pembrolizumab		TPC		Pembrolizumab vs. TPC	
	Patienten mit Ereignis N ^a n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
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 Makker et al. (2021) extrahiert, basierend auf dMMR Patienten aus dem Studienprotokoll der KN775 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) KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of physician's choice of doxorubicin or paclitaxel						

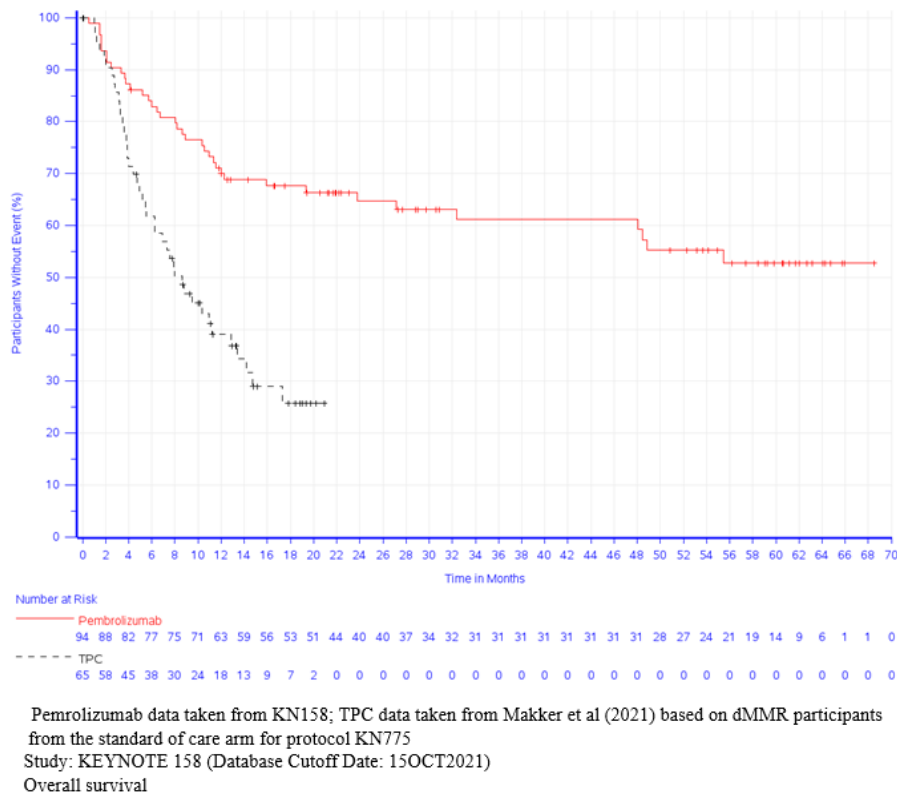


Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 158 und der Studie KEYNOTE 775

Für den naiven indirekten Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,21; 0,53]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Überlebenszeit wurde unter Therapie mit Pembrolizumab nicht erreicht. Unter Therapie nach Maßgabe des Arztes lag die mediane Überlebenszeit bei 8,6 Monaten. Zu Monat 54 liegt die Überlebensrate bei 55,3 % unter Pembrolizumab. Dies entspricht einem Vorteil in der medianen Überlebenszeit von mindestens 45,4 Monaten bzw. mehr als 3,5 Jahren (siehe Tabelle 4-48 und Abbildung 5).

4.3.2.3.2 Morbidität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.2.1 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 4-49: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 158	<p>Krankheitssymptomatik:</p> <p>Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 8^a Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Version 3.0 des Fragebogens 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, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden.</p> <p>Gesundheitszustand:</p> <p>Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wird die VAS des EQ-5D herangezogen.</p> <p>Der <u>EuroQoL-5D (EQ-5D)</u> ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes (17). Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der <u>VAS</u>.</p> <p>Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität, Für sich selbst sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Jede Dimension lässt sich über 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 (23).</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</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>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 Endometriumkarzinom.</p>
	<p>a: Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des jeweiligen Lebensstandards abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist (36). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; VAS: Visuelle Analogskala</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-50: 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 KEYNOTE 158 wurde die Krankheitssymptomatik mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 und der Gesundheitszustand mit der EQ-5D VAS erhoben. Durch das nicht randomisierte, offene Studiendesign ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nicht zu bewerten.

Die Rücklaufquoten lagen bei beiden Erhebungsinstrumenten (EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) zu Woche 9 bei 82,1 %. Zum nächsten Erhebungszeitpunkt (Woche 18) fiel die Rücklaufquote unter 70 % auf 65,5 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS, befindet sich in Anhang 4-G.

Die Änderung zum Ausgangswert über den Zeitverlauf wird ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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

Auswertung über den Studienverlauf

EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Tabelle 4-51: Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline)

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Baseline	
N ^c	76
Mittelwert (SD)	36,11 (23,10)
Median (Q1; Q3)	33,33 (22,22; 44,44)
Min, Max	0,00; 100,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Endometriumskarzinom 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 4-52: 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 = 84
Woche 3	
N ^c	60
Mittelwert (SD)	4,63 (20,69)
Median (Q1; Q3)	5,56 (-11,11; 22,22)
Min, Max	-44,44; 44,44
Woche 6	
N ^c	62
Mittelwert (SD)	0,18 (21,81)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-11,11; 11,11)
Min, Max	-33,33; 55,56
Woche 9	
N ^c	63
Mittelwert (SD)	-1,23 (21,87)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-11,11; 11,11)
Min, Max	-55,56; 55,56
Woche 18	
N ^c	51
Mittelwert (SD)	-1,96 (21,74)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-11,11; 11,11)
Min, Max	-44,44; 44,44

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Woche 27	
N ^c	39
Mittelwert (SD)	1,14 (21,14)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-11,11; 11,11)
Min, Max	-33,33; 77,78
Woche 39	
N ^c	31
Mittelwert (SD)	2,51 (30,05)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-22,22; 11,11)
Min, Max	-33,33; 88,89
Woche 51	
N ^c	26
Mittelwert (SD)	3,42 (22,39)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-11,11; 22,22)
Min, Max	-33,33; 55,56
Woche 63	
N ^c	17
Mittelwert (SD)	0,00 (20,79)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-11,11; 11,11)
Min, Max	-33,33; 55,56
Woche 75	
N ^c	20
Mittelwert (SD)	-4,44 (25,34)
Median (Q1; Q3)	-5,56 (-22,22; 5,56)
Min, Max	-44,44; 55,56
Woche 87	
N ^c	13
Mittelwert (SD)	-6,84 (25,07)
Median (Q1; Q3)	-11,11 (-22,22; 0,00)
Min, Max	-44,44; 55,56
Woche 99	
N ^c	18
Mittelwert (SD)	-4,94 (22,94)
Median (Q1; Q3)	-5,56 (-22,22; 0,00)
Min, Max	-44,44; 44,44
Woche 111	
N ^c	11
Mittelwert (SD)	-11,11 (16,48)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-33,33; 11,11
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Endometriumskarzinom 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 4-53: 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*
	Pembrolizumab N ^b = 84
Baseline	
N ^c	76
Mittelwert (SD)	9,43 (17,71)
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 Endometriumskarzinom 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 4-54: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 158*
	Pembrolizumab N ^b = 84
Woche 3	
N ^c	60
Mittelwert (SD)	1,39 (20,42)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-66,67; 50,00
Woche 6	
N ^c	62
Mittelwert (SD)	2,15 (21,23)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 100,00
Woche 9	
N ^c	63
Mittelwert (SD)	1,85 (18,24)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-50,00; 50,00
Woche 18	
N ^c	51
Mittelwert (SD)	-1,31 (12,84)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 66,67
Woche 27	
N ^c	39
Mittelwert (SD)	0,00 (14,31)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-50,00; 33,33

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Woche 39	
N ^c	31
Mittelwert (SD)	4,30 (16,08)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	-16,67; 66,67
Woche 51	
N ^c	26
Mittelwert (SD)	-0,64 (13,73)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-50,00; 33,33
Woche 63	
N ^c	17
Mittelwert (SD)	-0,98 (7,15)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-16,67; 16,67
Woche 75	
N ^c	20
Mittelwert (SD)	-5,00 (15,39)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-8,33; 0,00)
Min, Max	-50,00; 16,67
Woche 87	
N ^c	13
Mittelwert (SD)	-3,85 (24,68)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
Woche 99	
N ^c	18
Mittelwert (SD)	4,63 (15,97)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
Woche 111	
N ^c	11
Mittelwert (SD)	-4,55 (22,47)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-66,67; 16,67
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Endometriumskarzinom 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 4-55: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Baseline	
N ^c	76
Mittelwert (SD)	37,50 (25,98)
Median (Q1; Q3)	33,33 (16,67; 50,00)
Min, Max	0,00; 100,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Endometriumskarzinom 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 4-56: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Woche 3	
N ^c	60
Mittelwert (SD)	-1,67 (27,22)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 8,33)
Min, Max	-66,67; 100,00
Woche 6	
N ^c	62
Mittelwert (SD)	-9,68 (24,25)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 66,67
Woche 9	
N ^c	63
Mittelwert (SD)	-12,17 (29,21)
Median (Q1; Q3)	-16,67 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-83,33; 83,33
Woche 18	
N ^c	51
Mittelwert (SD)	-9,48 (24,78)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 50,00
Woche 27	
N ^c	39
Mittelwert (SD)	-6,84 (24,40)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Woche 39	
N ^c	31
Mittelwert (SD)	-7,53 (41,69)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 100,00
Woche 51	
N ^c	26
Mittelwert (SD)	-15,38 (27,05)
Median (Q1; Q3)	-16,67 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
Woche 63	
N ^c	17
Mittelwert (SD)	-18,63 (17,56)
Median (Q1; Q3)	-16,67 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-50,00; 0,00
Woche 75	
N ^c	20
Mittelwert (SD)	-11,67 (29,17)
Median (Q1; Q3)	-8,33 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 50,00
Woche 87	
N ^c	13
Mittelwert (SD)	-12,82 (24,68)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-50,00; 33,33
Woche 99	
N ^c	18
Mittelwert (SD)	-16,67 (26,81)
Median (Q1; Q3)	-16,67 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
Woche 111	
N ^c	11
Mittelwert (SD)	-25,76 (18,80)
Median (Q1; Q3)	-16,67 (-50,00; -16,67)
Min, Max	-50,00; 0,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Endometriumskarzinom 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 4-57: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 158*
	Pembrolizumab N ^b = 84
Baseline	
N ^c	76
Mittelwert (SD)	13,60 (21,21)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 33,33)
Min, Max	0,00; 100,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Endometriumskarzinom 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 4-58: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 158*
	Pembrolizumab N ^b = 84
Woche 3	
N ^c	60
Mittelwert (SD)	1,67 (25,62)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-66,67; 100,00
Woche 6	
N ^c	62
Mittelwert (SD)	2,69 (23,61)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 66,67
Woche 9	
N ^c	63
Mittelwert (SD)	2,65 (20,13)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 66,67
Woche 18	
N ^c	51
Mittelwert (SD)	-1,31 (18,81)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
Woche 27	
N ^c	39
Mittelwert (SD)	5,13 (21,00)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 33,33)
Min, Max	-33,33; 33,33

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Woche 39	
N ^c	31
Mittelwert (SD)	3,23 (24,88)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 66,67
Woche 51	
N ^c	26
Mittelwert (SD)	5,13 (27,80)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 33,33)
Min, Max	-66,67; 66,67
Woche 63	
N ^c	17
Mittelwert (SD)	3,92 (16,17)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
Woche 75	
N ^c	20
Mittelwert (SD)	0,00 (24,18)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
Woche 87	
N ^c	13
Mittelwert (SD)	0,00 (23,57)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 66,67
Woche 99	
N ^c	18
Mittelwert (SD)	-5,56 (12,78)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 0,00
Woche 111	
N ^c	11
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 Endometriumskarzinom 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 4-59: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Baseline	
N ^c	76
Mittelwert (SD)	30,26 (29,40)
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 Endometriumskarzinom 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 4-60: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Woche 3	
N ^c	60
Mittelwert (SD)	-2,78 (27,65)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-66,67; 66,67
Woche 6	
N ^c	62
Mittelwert (SD)	-2,15 (29,49)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 66,67
Woche 9	
N ^c	63
Mittelwert (SD)	-7,94 (25,90)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
Woche 18	
N ^c	51
Mittelwert (SD)	-3,92 (28,01)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
Woche 27	
N ^c	39
Mittelwert (SD)	6,84 (30,76)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 33,33)
Min, Max	-33,33; 100,00

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Woche 39	
N ^c	31
Mittelwert (SD)	8,60 (33,30)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 33,33)
Min, Max	-33,33; 66,67
Woche 51	
N ^c	26
Mittelwert (SD)	-2,56 (18,67)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
Woche 63	
N ^c	17
Mittelwert (SD)	0,00 (20,41)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
Woche 75	
N ^c	20
Mittelwert (SD)	1,67 (29,57)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 33,33)
Min, Max	-33,33; 66,67
Woche 87	
N ^c	13
Mittelwert (SD)	0,00 (30,43)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-66,67; 66,67
Woche 99	
N ^c	18
Mittelwert (SD)	-5,56 (26,20)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
Woche 111	
N ^c	11
Mittelwert (SD)	-15,15 (27,34)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Endometriumskarzinom 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 4-61: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Baseline	
N ^c	76
Mittelwert (SD)	25,00 (30,37)
Median (Q1; Q3)	16,67 (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 Endometriumskarzinom 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 4-62: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Woche 3	
N ^c	60
Mittelwert (SD)	7,22 (24,62)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 33,33)
Min, Max	-33,33; 66,67
Woche 6	
N ^c	62
Mittelwert (SD)	0,54 (26,65)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 100,00
Woche 9	
N ^c	63
Mittelwert (SD)	-5,29 (29,46)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 100,00
Woche 18	
N ^c	51
Mittelwert (SD)	-3,92 (29,55)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 100,00
Woche 27	
N ^c	39
Mittelwert (SD)	-3,42 (33,15)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 100,00

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Woche 39	
N ^c	31
Mittelwert (SD)	-2,15 (41,22)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 100,00
Woche 51	
N ^c	26
Mittelwert (SD)	-10,26 (27,92)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
Woche 63	
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 75	
N ^c	20
Mittelwert (SD)	-13,33 (29,42)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
Woche 87	
N ^c	13
Mittelwert (SD)	-20,51 (28,99)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 0,00
Woche 99	
N ^c	18
Mittelwert (SD)	-11,11 (22,87)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-66,67; 0,00
Woche 111	
N ^c	11
Mittelwert (SD)	-15,15 (22,92)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 0,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Endometriumskarzinom 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 Verstopfung

Tabelle 4-63: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Baseline	
N ^c	76
Mittelwert (SD)	19,74 (27,85)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 33,33)
Min, Max	0,00; 100,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Endometriumskarzinom 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 4-64: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Woche 3	
N ^c	60
Mittelwert (SD)	-2,78 (31,47)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 66,67
Woche 6	
N ^c	62
Mittelwert (SD)	-0,54 (35,45)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 100,00
Woche 9	
N ^c	63
Mittelwert (SD)	-2,12 (31,04)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-66,67; 100,00
Woche 18	
N ^c	51
Mittelwert (SD)	-5,23 (22,48)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-66,67; 66,67
Woche 27	
N ^c	39
Mittelwert (SD)	-0,85 (25,92)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-66,67; 66,67

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Woche 39	
N ^c	31
Mittelwert (SD)	1,08 (33,87)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-33,33; 100,00
Woche 51	
N ^c	26
Mittelwert (SD)	-10,26 (27,92)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 66,67
Woche 63	
N ^c	17
Mittelwert (SD)	-5,88 (31,70)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 33,33)
Min, Max	-66,67; 33,33
Woche 75	
N ^c	20
Mittelwert (SD)	-1,67 (38,20)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 100,00
Woche 87	
N ^c	13
Mittelwert (SD)	-15,38 (22,01)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-66,67; 0,00
Woche 99	
N ^c	18
Mittelwert (SD)	-3,70 (25,28)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-33,33; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
Woche 111	
N ^c	11
Mittelwert (SD)	0,00 (14,91)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Endometriumskarzinom 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 4-65: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Diarrhoe	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Baseline	
N ^c	76
Mittelwert (SD)	7,46 (15,00)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	0,00; 66,67
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Endometriumskarzinom 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 4-66: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Diarrhoe	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Woche 3	
N ^c	60
Mittelwert (SD)	6,11 (24,92)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 100,00
Woche 6	
N ^c	62
Mittelwert (SD)	2,15 (24,05)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 100,00
Woche 9	
N ^c	63
Mittelwert (SD)	-1,59 (22,74)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-66,67; 100,00
Woche 18	
N ^c	51
Mittelwert (SD)	-1,96 (16,88)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 66,67
Woche 27	
N ^c	39
Mittelwert (SD)	-3,42 (19,93)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Diarrhoe	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Woche 39	
N ^c	31
Mittelwert (SD)	-2,15 (20,97)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-66,67; 33,33
Woche 51	
N ^c	26
Mittelwert (SD)	-1,28 (14,85)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
Woche 63	
N ^c	17
Mittelwert (SD)	0,00 (11,79)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
Woche 75	
N ^c	20
Mittelwert (SD)	5,00 (16,31)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 33,33
Woche 87	
N ^c	13
Mittelwert (SD)	-5,13 (12,52)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 0,00
Woche 99	
N ^c	18
Mittelwert (SD)	9,26 (22,30)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	0,00; 66,67
Woche 111	
N ^c	11
Mittelwert (SD)	-6,06 (13,48)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-33,33; 0,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Endometriumskarzinom 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 4-67: Auswertung des Gesundheitszustandes zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D VAS	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Baseline	
N ^c	79
Mittelwert (SD)	68,54 (18,63)
Median (Q1; Q3)	70,00 (51,00; 80,00)
Min, Max	20,00; 100,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Endometriumskarzinom 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 4-68: Auswertung des Gesundheitszustandes zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des EQ-5D VAS	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Woche 3	
N ^c	65
Mittelwert (SD)	-0,92 (16,62)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-5,00; 9,00)
Min, Max	-65,00; 37,00
Woche 6	
N ^c	64
Mittelwert (SD)	2,38 (13,46)
Median (Q1; Q3)	1,50 (-4,50; 10,00)
Min, Max	-41,00; 31,00
Woche 9	
N ^c	65
Mittelwert (SD)	6,00 (15,12)
Median (Q1; Q3)	5,00 (0,00; 15,00)
Min, Max	-46,00; 45,00
Woche 18	
N ^c	51
Mittelwert (SD)	8,84 (15,33)
Median (Q1; Q3)	7,00 (0,00; 20,00)
Min, Max	-30,00; 46,00
Woche 27	
N ^c	42
Mittelwert (SD)	5,40 (19,29)
Median (Q1; Q3)	5,00 (0,00; 18,00)
Min, Max	-62,00; 33,00

Veränderung des EQ-5D VAS	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Woche 39	
N ^c	32
Mittelwert (SD)	0,50 (24,71)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-7,50; 16,00)
Min, Max	-73,00; 40,00
Woche 51	
N ^c	27
Mittelwert (SD)	8,85 (19,39)
Median (Q1; Q3)	10,00 (0,00; 20,00)
Min, Max	-45,00; 46,00
Woche 63	
N ^c	18
Mittelwert (SD)	11,89 (17,91)
Median (Q1; Q3)	16,00 (0,00; 25,00)
Min, Max	-20,00; 40,00
Woche 75	
N ^c	21
Mittelwert (SD)	8,05 (16,34)
Median (Q1; Q3)	10,00 (-3,00; 23,00)
Min, Max	-31,00; 32,00
Woche 87	
N ^c	13
Mittelwert (SD)	7,15 (18,90)
Median (Q1; Q3)	10,00 (-5,00; 24,00)
Min, Max	-21,00; 35,00
Woche 99	
N ^c	18
Mittelwert (SD)	11,78 (14,77)
Median (Q1; Q3)	15,00 (0,00; 20,00)
Min, Max	-16,00; 35,00
Woche 111	
N ^c	11
Mittelwert (SD)	17,36 (9,57)
Median (Q1; Q3)	17,00 (11,00; 24,00)
Min, Max	0,00; 35,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Endometriumskarzinom 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. Die Werte bis Woche 18 (Rücklaufquote: 65,5 %) deuten jedoch auf eine Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert für die Symptomskala Schmerzen hin. Es zeigt sich über den Zeitverlauf, dass die Patientinnen in der Studie KEYNOTE 158 unter Pembrolizumab im Vergleich zum Ausgangswert zu keinem Zeitpunkt eine Verschlechterung ihres Gesundheitszustands und ihrer Symptomatik für die

einzelnen Symptomskalen in einem relevanten Ausmaß von 10 Punkten erfahren. Für die Patientinnen, die nach etwa 2 Jahren noch unter Beobachtung standen und eine Einschätzung zu ihrer Symptomatik angaben, zeigt sich eine mittlere Verbesserung in den Symptomen Schmerzen, Schlaflosigkeit und Appetitverlust von mindestens 10 Punkten. Es zeigt sich außerdem, dass sich der Gesundheitszustand der Patientinnen, die von einer Therapie mit Pembrolizumab besonders profitieren und etwa 2 Jahre unter Beobachtung sind, verbessert.

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 4-69: Operationalisierung des Endpunkts Objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 158	Die Objektive Ansprechrate ist operationalisiert als die Anzahl der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen (Best Overall Response, BOR) von entweder vollständigem (Complete Response, CR) oder partiellem Ansprechen (Partial Response, PR). Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein unabhängiges zentrales Review-Komitee (Independent Central Radiologist Review, ICR) gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der Population der APaT für Wirksamkeitsendpunkte für die Teilpopulation der Patienten mit Endometriumkarzinom. Es werden die Auswertungen zum Datenschnitt vom 15. Oktober 2021 dargestellt.
KEYNOTE 775	Die Objektive Ansprechrate ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen während des Studienverlaufs. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) (32, 33). Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population für die Teilpopulation der Patienten mit Endometriumkarzinom und dMMR des Vergleichsarms Therapie nach Maßgabe des Arztes.
APaT: All-Participants-as-Treated; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; BOR: bestes Gesamtansprechen; CR: vollständiges Ansprechen; ICR: unabhängiges zentrales Review-Komitee; ITT: Intention-To-Treat; ORR: objektive Ansprechrate; PR: partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors	

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 4-70: 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
KEYNOTE 775	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.						

KEYNOTE 158

Durch das nicht randomisierte, offene Studiendesign ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nicht zu bewerten.

KEYNOTE 775

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 ebenfalls keine Verzerrung anzunehmen, da es sich bei der Objektiven Ansprechrates um einen durch ein unabhängiges Reviewkomitee erhobenen Endpunkt gemäß RECIST-Kriterien handelt, dessen Erreichen vom Studiendesign unabhängig ist. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Objektiven Ansprechrates wird demnach für die Studie KEYNOTE 775 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 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158

Auswertung des Ansprechens	Pembrolizumab (N = 94)	
	n (%)	95% KI ^a
Komplettes Ansprechen	15 (16,0)	(9,2, 25,0)
Partielles Ansprechen	32 (34,0)	(24,6, 44,5)
Objektive Ansprechrate	47 (50,0)	(39,5, 60,5)
Stabile Erkrankung	17 (18,1)	(10,9, 27,4)
Krankheitsprogression	26 (27,7)	(18,9, 37,8)
Nicht auswertbar	1 (1,1)	(0,0, 5,8)
Keine Bewertung	3 (3,2)	(0,7, 9,0)

Datenschnitt: 15. Oktober 2021
Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population für Wirksamkeitsanalysen mit MSI-H Endometriumskarzinom 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 4-72: 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 = 94
Anzahl der Patienten mit Ansprechen ^c	47
Zeit bis zum Ansprechen (Monate)	
Mittelwert (SD)	3,6 (2,6)
Median (Q1; Q3)	2,14 (1,97; 4,17)
Min, Max	1,28; 12,75
Dauer des Ansprechens (Monate)	
Median ^d (Q1; Q3)	Nicht erreicht (16,10; nicht erreicht)
Min ^e ; Max ^e	2,92; 61,21+
Anzahl (%^d) der Patienten mit verlängerter Dauer des Ansprechens	
≥ 6 Monaten	43 (93,6)
≥ 12 Monaten	33 (86,6)
≥ 18 Monaten	21 (69,8)
≥ 24 Monaten	18 (69,8)
≥ 36 Monaten	15 (65,4)

a: Datenschnitt: 15. Oktober 2021
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population für Wirksamkeitsanalysen mit MSI-H Endometriumskarzinom 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 Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit objektivem Ansprechen liegt für Pembrolizumab bei 50,0 %. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (15. Oktober 2021) wurde die mediane DOR noch nicht erreicht. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt für Pembrolizumab 2,14 Monate. Für 15 Patientinnen (16 %) zeigt sich ein komplettes Ansprechen und für 32 Patientinnen (34 %) ein partielles Ansprechen. 33 Patientinnen mit Ansprechen zeigen eine DOR von ≥ 12 Monate, 15 Patientinnen zeigen eine DOR von ≥ 36 Monaten (siehe Tabelle 4-71 und Tabelle 4-72).

Ergebnisse des naiven indirekten Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der KEYNOTE 775

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158 vs. KEYNOTE 775

	Pembrolizumab		TPC		Pembrolizumab vs. TPC	
	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	91	47 (51,6)	65	8 (12,3)	4,2 [2,1; 8,3]	< 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 Makker et al. (2021) extrahiert, basierend auf dMMR Patienten aus dem Studienprotokoll der KN775
c: Berechnung des Peto-OR statt des RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of physician's choice of doxorubicin or paclitaxel

In der Studie KEYNOTE 158 liegt der Anteil der Patientinnen mit objektivem Ansprechen unter Pembrolizumab bei 51,6 %. Von insgesamt 47 Patienten mit Ansprechen erreichten 15 Patientinnen ein komplettes Ansprechen und 32 Patientinnen ein partielles Ansprechen. In der Studie KEYNOTE 775 liegt das objektive Ansprechen unter Therapie nach Maßgabe des Arztes bei 12,3 %. Das RR beträgt 4,2 (95 %-KI: [2,1; 8,3]) zugunsten von Pembrolizumab (siehe Tabelle 4-73).

4.3.2.3.3.2.3 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 4-74: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 158	<p>Das Progressionsfreie Überleben ist definiert als der Zeitraum von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression, Tod oder Beginn einer neuen Krebstherapie), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Patienten, die im Verlauf der Studie eine neue Krebstherapie beginnen, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor dem Start dieser Therapie zensiert. Die Bewertung des Progressionsfreien Überlebens erfolgt durch ein unabhängiges, zentrales Review-Komitee (Independent Central Radiologist Review, ICR) gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der Population der APaT für Wirksamkeitsendpunkte für die Teilpopulation der Patienten mit Endometriumkarzinom.</p> <p>Es werden die Auswertungen zum Datenschnitt vom 15. Oktober 2021 dargestellt.</p>
KEYNOTE 775	<p>Das Progressionsfreie Überleben ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression, Tod oder Beginn einer neuen Krebstherapie), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Patienten, die im Verlauf der Studie eine neue Krebstherapie beginnen, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor dem Start dieser Therapie zensiert.</p> <p>Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) (32, 33).</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population für die Teilpopulation der Patienten mit Endometriumkarzinom und dMMR des Vergleichsarms „Therapie nach Maßgabe des Arztes (Doxorubicin + Paclitaxel)“.</p>
<p>APaT: All-Participants-as-Treated; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; ICR: unabhängiges zentrales Review-Komitee; 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 4-75: 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
KEYNOTE 775	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen						

KEYNOTE 158

Durch das nicht randomisierte, offene Studiendesign ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nicht zu bewerten.

KEYNOTE 775

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 ebenfalls keine Verzerrung anzunehmen, da es sich Progressionsfreien Überleben um einen durch ein unabhängiges Reviewkomitee erhobenen Endpunkt gemäß RECIST-Kriterien handelt, dessen Erreichen vom Studiendesign unabhängig ist. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben wird demnach für die Studie KEYNOTE 775 als niedrig bewertet.

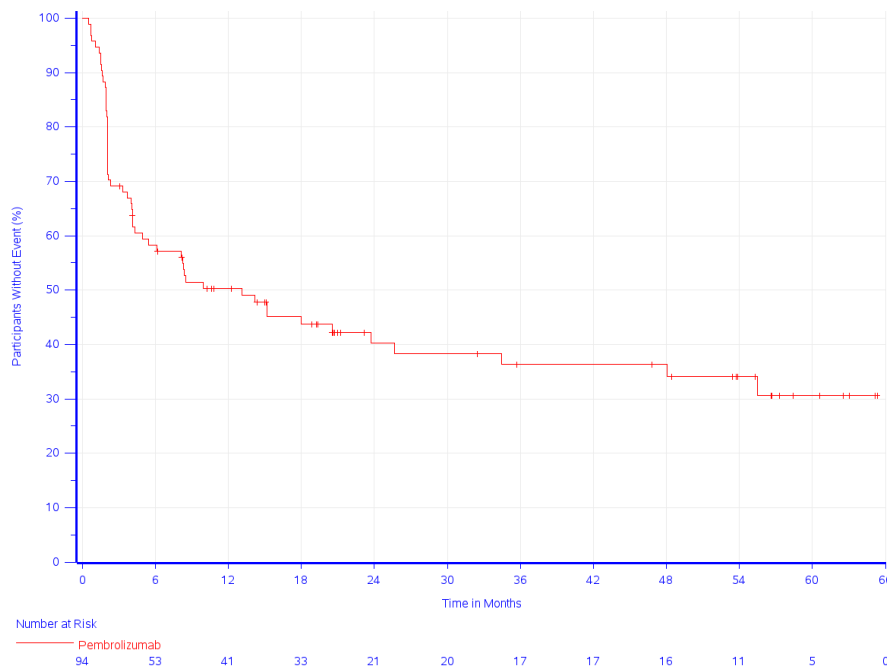
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 158

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Pembrolizumab									
	Patienten mit Ereignis N ^b 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]	Rate zu Monat 66 ^c in % [95 %-KI]
Progressionsfreies Überleben (IRC primäre Analyse)	94 57 (60,6)	13,1 [4,3; 25,7]	58,3 [47,6; 67,5]	50,3 [39,7; 60,0]	45,1 [34,5; 55,1]	40,3 [29,7; 50,7]	38,4 [27,7; 49,0]	36,4 [25,6; 47,1]	34,1 [23,3; 45,2]	

a: Datenschnitt: 15. Oktober 2021
 b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population für Wirksamkeitsanalysen mit MSI-H Endometriumskarzinom 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



Study: KEYNOTE 158 (Database Cutoff Date: 15OCT2021)
 Progression-Free Survival (IRC Primary Analysis)

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

Die Studie KEYNOTE 158 für die relevante Teilpopulation B umfasst 94 Patientinnen. Von diesen zeigen bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung für die Auswertung des Datenschnitts vom 15. Oktober 2021 insgesamt 57 Patientinnen ein Ereignis. Die mediane Zeit

bis zum Ereignis beträgt 13,1 Monate. Die Rate an Patientinnen mit einem Ereignis beträgt zu Monat 12 50,3 % (95 %-KI: [39,7; 60,0]). Zu Monat 24 beträgt die Rate 40,3 % (95 %-KI: [29,7; 50,7]) und zu Monat 54 beträgt die Rate 34,1 % (95 %-KI: [23,3; 45,2]) (siehe Tabelle 4-76 und Abbildung 6).

Deskriptiver Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der KEYNOTE 775

Die Daten zum Endpunkt PFS wurden deskriptiv gegenübergestellt. In der Studie KEYNOTE 775 hatten 48 von 65 Patientinnen ein Ereignis (74 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,7 Monate (95 %-KI: [3,1; 4,4]). Damit ist das Progressionsfreie Überleben unter Therapie nach Maßgabe des Arztes im Median 9,4 Monate kürzer als unter Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt unter Pembrolizumab 13,1 Monate.

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 4-77: 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 EORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0 herangezogen.</p> <p>Der <u>EORTC QLQ-C30</u> umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktionsskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Funktionsskalen gehören: Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragen, die in die Funktionsskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung. Die Einschätzung des Globalen Gesundheitsstatus erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (= 1) bis „ausgezeichnet“ (= 7) reicht.</p> <p>Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 wird zur Auswertung gemäß Scoring Manual (35) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität.</p> <p>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 Endometriumkarzinom.</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 4-78: 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 KEYNOTE 158 wurde die Lebensqualität mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Durch das nicht randomisierte, offene Studiendesign ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nicht zu bewerten.

Die Rücklaufquoten lagen bei beiden Erhebungsinstrumenten (EORTC QLQ-C30) zu Woche 9 bei 82,1 %. Zum nächsten Erhebungszeitpunkt (Woche 18) fiel die Rücklaufquote unter 70 % auf 65,5 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS, befindet sich in Anhang 4-G. Die Änderung zum Ausgangswert über den Zeitverlauf wird ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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

EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus

Tabelle 4-79: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Baseline	
N ^c	76
Mittelwert (SD)	64,04 (20,91)
Median (Q1; Q3)	66,67 (50,00; 83,33)
Min, Max	16,67; 100,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Endometriumskarzinom 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 4-80: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Woche 3	
N ^c	60
Mittelwert (SD)	0,83 (14,37)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-8,33; 12,50)
Min, Max	-33,33; 33,33
Woche 6	
N ^c	62
Mittelwert (SD)	3,36 (14,35)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 8,33)
Min, Max	-41,67; 33,33
Woche 9	
N ^c	63
Mittelwert (SD)	6,08 (21,34)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	-58,33; 66,67
Woche 18	
N ^c	51
Mittelwert (SD)	8,01 (19,65)
Median (Q1; Q3)	8,33 (-8,33; 16,67)
Min, Max	-41,67; 66,67
Woche 27	
N ^c	39
Mittelwert (SD)	3,85 (25,92)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-8,33; 16,67)
Min, Max	-75,00; 66,67
Woche 39	
N ^c	31
Mittelwert (SD)	-5,11 (32,04)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 16,67)
Min, Max	-100,00; 66,67
Woche 51	
N ^c	26
Mittelwert (SD)	3,53 (22,87)
Median (Q1; Q3)	8,33 (-16,67; 16,67)
Min, Max	-50,00; 50,00
Woche 63	
N ^c	17
Mittelwert (SD)	10,78 (16,34)
Median (Q1; Q3)	8,33 (0,00; 16,67)
Min, Max	-16,67; 41,67
Woche 75	
N ^c	20
Mittelwert (SD)	3,33 (24,39)
Median (Q1; Q3)	4,17 (-8,33; 16,67)
Min, Max	-50,00; 33,33

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Woche 87	
N ^c	13
Mittelwert (SD)	11,54 (22,45)
Median (Q1; Q3)	16,67 (0,00; 33,33)
Min, Max	-33,33; 41,67
Woche 99	
N ^c	18
Mittelwert (SD)	11,57 (16,45)
Median (Q1; Q3)	16,67 (0,00; 25,00)
Min, Max	-16,67; 33,33
Woche 111	
N ^c	11
Mittelwert (SD)	15,15 (11,07)
Median (Q1; Q3)	16,67 (8,33; 16,67)
Min, Max	0,00; 33,33
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Endometriumkarzinom 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 4-81: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Baseline	
N ^c	76
Mittelwert (SD)	73,25 (20,84)
Median (Q1; Q3)	80,00 (60,00; 86,67)
Min, Max	20,00; 100,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Endometriumkarzinom 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 4-82: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Woche 3	
N ^c	60
Mittelwert (SD)	-4,44 (18,23)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-10,00; 6,67)
Min, Max	-53,33; 40,00
Woche 6	
N ^c	62
Mittelwert (SD)	-1,51 (18,32)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-6,67; 13,33)
Min, Max	-53,33; 33,33
Woche 9	
N ^c	63
Mittelwert (SD)	1,90 (19,80)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-6,67; 13,33)
Min, Max	-53,33; 80,00
Woche 18	
N ^c	51
Mittelwert (SD)	4,58 (19,39)
Median (Q1; Q3)	6,67 (0,00; 13,33)
Min, Max	-60,00; 60,00
Woche 27	
N ^c	39
Mittelwert (SD)	-1,88 (19,28)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-13,33; 6,67)
Min, Max	-53,33; 33,33
Woche 39	
N ^c	31
Mittelwert (SD)	-2,15 (22,53)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-6,67; 13,33)
Min, Max	-66,67; 40,00
Woche 51	
N ^c	26
Mittelwert (SD)	3,08 (17,31)
Median (Q1; Q3)	6,67 (-6,67; 6,67)
Min, Max	-26,67; 53,33
Woche 63	
N ^c	17
Mittelwert (SD)	1,18 (23,00)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-6,67; 13,33)
Min, Max	-66,67; 53,33
Woche 75	
N ^c	20
Mittelwert (SD)	-0,67 (18,72)
Median (Q1; Q3)	6,67 (-13,33; 10,00)
Min, Max	-53,33; 26,67

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Woche 87	
N ^c	13
Mittelwert (SD)	1,54 (18,08)
Median (Q1; Q3)	6,67 (0,00; 13,33)
Min, Max	-46,67; 26,67
Woche 99	
N ^c	18
Mittelwert (SD)	-1,48 (18,51)
Median (Q1; Q3)	3,33 (-6,67; 6,67)
Min, Max	-53,33; 20,00
Woche 111	
N ^c	11
Mittelwert (SD)	9,70 (13,12)
Median (Q1; Q3)	13,33 (0,00; 20,00)
Min, Max	-13,33; 33,33
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Endometriumskarzinom 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 4-83: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Baseline	
N ^c	76
Mittelwert (SD)	74,78 (25,31)
Median (Q1; Q3)	75,00 (66,67; 100,00)
Min, Max	0,00; 100,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Endometriumskarzinom 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 4-84: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 158*
	Pembrolizumab N ^b = 84
Woche 3	
N ^c	60
Mittelwert (SD)	-3,06 (22,44)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-8,33; 16,67)
Min, Max	-66,67; 50,00
Woche 6	
N ^c	62
Mittelwert (SD)	-4,30 (22,97)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-66,67; 66,67
Woche 9	
N ^c	63
Mittelwert (SD)	-0,26 (23,85)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 16,67)
Min, Max	-66,67; 66,67
Woche 18	
N ^c	51
Mittelwert (SD)	-0,33 (26,35)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 16,67)
Min, Max	-83,33; 50,00
Woche 27	
N ^c	39
Mittelwert (SD)	-1,28 (23,06)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-66,67; 50,00
Woche 39	
N ^c	31
Mittelwert (SD)	-5,38 (31,15)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-83,33; 66,67
Woche 51	
N ^c	26
Mittelwert (SD)	3,85 (22,76)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 33,33)
Min, Max	-33,33; 50,00
Woche 63	
N ^c	17
Mittelwert (SD)	0,98 (24,63)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	-66,67; 50,00
Woche 75	
N ^c	20
Mittelwert (SD)	10,83 (27,72)
Median (Q1; Q3)	8,33 (0,00; 33,33)
Min, Max	-50,00; 66,67

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Woche 87	
N ^c	13
Mittelwert (SD)	5,13 (24,89)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	-50,00; 33,33
Woche 99	
N ^c	18
Mittelwert (SD)	7,41 (27,55)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	-66,67; 66,67
Woche 111	
N ^c	11
Mittelwert (SD)	12,12 (15,08)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 33,33)
Min, Max	0,00; 33,33
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Endometriumskarzinom 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 4-85: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Baseline	
N ^c	76
Mittelwert (SD)	77,63 (17,17)
Median (Q1; Q3)	79,17 (66,67; 91,67)
Min, Max	8,33; 100,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Endometriumskarzinom 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 4-86: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Woche 3	
N ^c	60
Mittelwert (SD)	3,61 (22,62)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-8,33; 16,67)
Min, Max	-91,67; 50,00
Woche 6	
N ^c	62
Mittelwert (SD)	4,97 (20,88)
Median (Q1; Q3)	4,17 (0,00; 16,67)
Min, Max	-58,33; 50,00
Woche 9	
N ^c	63
Mittelwert (SD)	3,31 (20,55)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	-75,00; 50,00
Woche 18	
N ^c	51
Mittelwert (SD)	8,01 (15,63)
Median (Q1; Q3)	8,33 (0,00; 16,67)
Min, Max	-16,67; 50,00
Woche 27	
N ^c	39
Mittelwert (SD)	-2,14 (21,61)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 16,67)
Min, Max	-66,67; 33,33
Woche 39	
N ^c	31
Mittelwert (SD)	-1,88 (26,76)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 16,67)
Min, Max	-75,00; 50,00
Woche 51	
N ^c	26
Mittelwert (SD)	3,85 (24,18)
Median (Q1; Q3)	4,17 (0,00; 25,00)
Min, Max	-66,67; 41,67
Woche 63	
N ^c	17
Mittelwert (SD)	2,45 (25,30)
Median (Q1; Q3)	8,33 (0,00; 16,67)
Min, Max	-58,33; 25,00
Woche 75	
N ^c	20
Mittelwert (SD)	5,83 (19,33)
Median (Q1; Q3)	8,33 (-4,17; 20,83)
Min, Max	-41,67; 25,00

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Woche 87	
N ^c	13
Mittelwert (SD)	9,62 (19,79)
Median (Q1; Q3)	16,67 (0,00; 16,67)
Min, Max	-33,33; 41,67
Woche 99	
N ^c	18
Mittelwert (SD)	10,19 (18,20)
Median (Q1; Q3)	8,33 (0,00; 25,00)
Min, Max	-25,00; 41,67
Woche 111	
N ^c	11
Mittelwert (SD)	11,36 (10,05)
Median (Q1; Q3)	8,33 (0,00; 25,00)
Min, Max	0,00; 25,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Endometriumkarzinom 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 4-87: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Baseline	
N ^c	76
Mittelwert (SD)	84,43 (19,12)
Median (Q1; Q3)	83,33 (83,33; 100,00)
Min, Max	0,00; 100,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Endometriumkarzinom 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 4-88: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Woche 3	
N ^c	60
Mittelwert (SD)	-1,11 (12,60)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-50,00; 33,33
Woche 6	
N ^c	62
Mittelwert (SD)	0,27 (18,48)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	-83,33; 33,33
Woche 9	
N ^c	63
Mittelwert (SD)	0,00 (19,86)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	-83,33; 66,67
Woche 18	
N ^c	51
Mittelwert (SD)	2,29 (15,64)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	-33,33; 33,33
Woche 27	
N ^c	39
Mittelwert (SD)	-2,14 (19,93)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-50,00; 33,33
Woche 39	
N ^c	31
Mittelwert (SD)	-6,45 (18,60)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-50,00; 16,67
Woche 51	
N ^c	26
Mittelwert (SD)	2,56 (16,79)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	-33,33; 50,00
Woche 63	
N ^c	17
Mittelwert (SD)	-1,96 (11,61)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 0,00)
Min, Max	-16,67; 16,67
Woche 75	
N ^c	20
Mittelwert (SD)	-1,67 (15,20)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-8,33; 8,33)
Min, Max	-33,33; 16,67

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Woche 87	
N ^c	13
Mittelwert (SD)	-2,56 (17,80)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 0,00)
Min, Max	-50,00; 16,67
Woche 99	
N ^c	18
Mittelwert (SD)	-2,78 (20,01)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 16,67)
Min, Max	-50,00; 16,67
Woche 111	
N ^c	11
Mittelwert (SD)	4,55 (13,10)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	-16,67; 16,67
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Endometriumskarzinom 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 Soziale Funktion

Tabelle 4-89: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Baseline	
N ^c	76
Mittelwert (SD)	79,82 (24,39)
Median (Q1; Q3)	83,33 (66,67; 100,00)
Min, Max	0,00; 100,00
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Endometriumskarzinom 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 4-90: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 158*
	Pembrolizumab N ^b = 84
Woche 3	
N ^c	60
Mittelwert (SD)	1,39 (29,95)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	-100,00; 83,33
Woche 6	
N ^c	62
Mittelwert (SD)	1,08 (28,93)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	-100,00; 100,00
Woche 9	
N ^c	63
Mittelwert (SD)	3,97 (29,59)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	-100,00; 66,67
Woche 18	
N ^c	51
Mittelwert (SD)	6,21 (23,80)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	-50,00; 83,33
Woche 27	
N ^c	39
Mittelwert (SD)	6,41 (25,25)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 16,67)
Min, Max	-66,67; 66,67
Woche 39	
N ^c	31
Mittelwert (SD)	-1,61 (31,14)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 16,67)
Min, Max	-83,33; 50,00
Woche 51	
N ^c	26
Mittelwert (SD)	10,90 (27,46)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 33,33)
Min, Max	-33,33; 66,67
Woche 63	
N ^c	17
Mittelwert (SD)	3,92 (27,97)
Median (Q1; Q3)	0,00 (-16,67; 33,33)
Min, Max	-66,67; 50,00
Woche 75	
N ^c	20
Mittelwert (SD)	10,83 (31,19)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 33,33)
Min, Max	-66,67; 83,33

Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 158 ^a
	Pembrolizumab N ^b = 84
Woche 87	
N ^c	13
Mittelwert (SD)	23,08 (25,04)
Median (Q1; Q3)	16,67 (0,00; 33,33)
Min, Max	0,00; 83,33
Woche 99	
N ^c	18
Mittelwert (SD)	13,89 (30,38)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 33,33)
Min, Max	-33,33; 83,33
Woche 111	
N ^c	11
Mittelwert (SD)	16,67 (23,57)
Median (Q1; Q3)	16,67 (0,00; 33,33)
Min, Max	-16,67; 66,67
a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020	
b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Endometriumskarzinom 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

Bei Betrachtung der Werte im Vergleich zum Ausgangswert zeigt sich zu keinem Zeitpunkt eine Verschlechterung der Lebensqualität für die einzelnen Funktionsskalen bzw. den Globalen Gesundheitsstatus in einem relevanten Ausmaß von 10 Punkten. Für die Patientinnen, die nach etwa 2 Jahren noch unter Beobachtung standen und eine Einschätzung zu ihrer Lebensqualität angaben, zeigt sich eine mittlere Verbesserung Globalen Gesundheitsstatus und in der Skala Soziale Funktion von mindestens 10 Punkten. Zusammenfassend deuten die Ergebnisse zur Änderung zum Ausgangswert für die einzelnen Funktionsskalen darauf hin, dass die Lebensqualität der Patientinnen durch eine Behandlung mit Pembrolizumab nicht verschlechtert, sondern verbessert werden kann.

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 4-91: 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> <p>Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Es werden die Auswertungen zum Datenschnitt vom 15. Oktober 2021 für die Ableitung des Zusatznutzens aufgrund der längsten Beobachtungsdauer herangezogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 24.1) kodiert. Die MedDRA Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ wurden ausgeschlossen.
KEYNOTE 775	<p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</u></p> <p>Dargestellt wird die Anzahl an Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad 3-5) (Version 4.0.) (32, 33).</p> <p>Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der APaT-Population für die Teilpopulation der Patienten mit Endometriumkarzinom und dMMR des Vergleichsarmes Therapie nach Maßgabe des Arztes.</p>
<p>APaT: All-Participants-as-Treated; AEOSI: Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class</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 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 158	hoch	nein	ja	ja ^a	ja	nicht zutreffend ^b
KEYNOTE 775	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
<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>						

KEYNOTE 158

Durch das nicht randomisierte, offene Studiendesign der KEYNOTE 158 ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für diese Studie nicht zu bewerten.

KEYNOTE 775

Durch das offene Studiendesign der KEYNOTE 775 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 KEYNOTE 775 als niedrig 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 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 94)	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]
Unerwünschte Ereignisse	92 (97,9)	1,7 [1,1; 2,3]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	37 (39,4)	Nicht erreicht [53,3; -]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	52 (55,3)	41,4 [28,7; 63,0]
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	7 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]

a: Datenschnitt: 15. Oktober 2021
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Endometriuskarzinom 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

Unerwünschte Ereignisse traten bei 92 Patientinnen (97,9 %) auf; die Zeit bis zum unerwünschten Ereignis lag bei 1,7 Wochen. Für 37 von 94 Patientinnen (39,4 %) wurde mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet. Die mediane Zeit bis zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis wurde noch nicht erreicht. Mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis trat bei 52 Patientinnen (55,3 %) auf; die Zeit bis zum schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) lag bei 41,4 Wochen. Bei sieben Patientinnen führte ein unerwünschtes Ereignis zum Studienabbruch. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht (siehe Tabelle 4-93 und Abbildung 7 bis Abbildung 10).

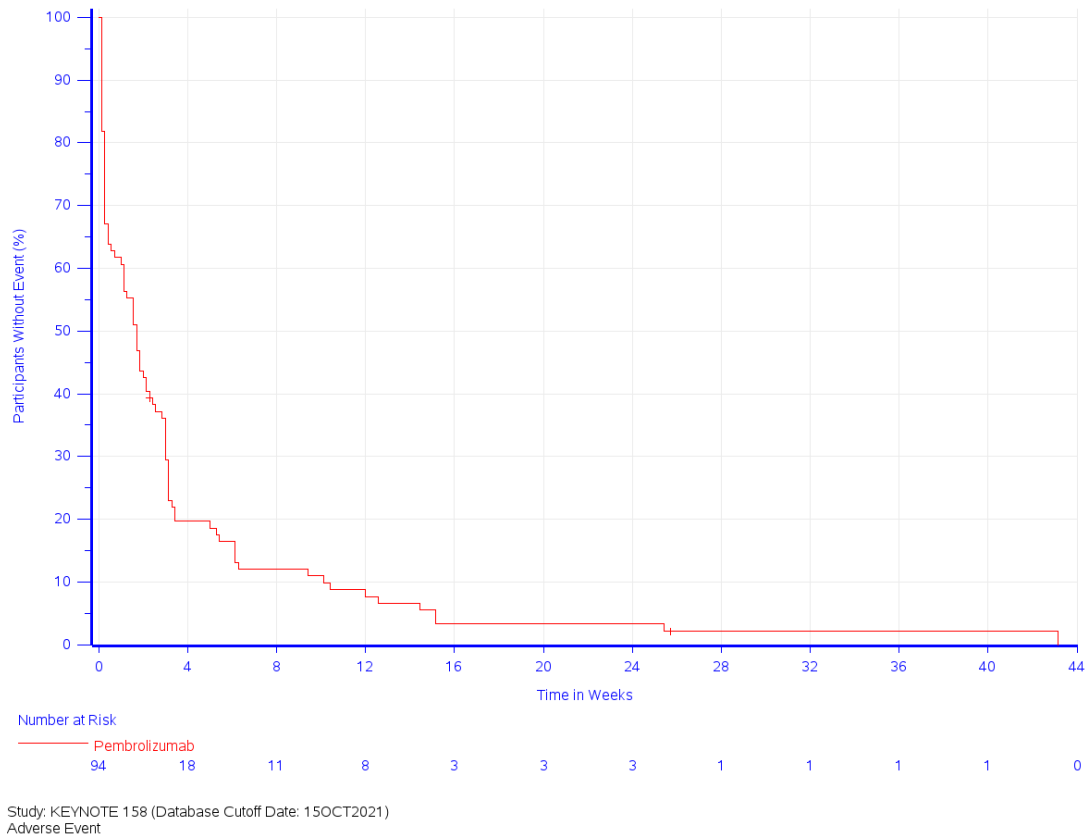


Abbildung 7: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 158

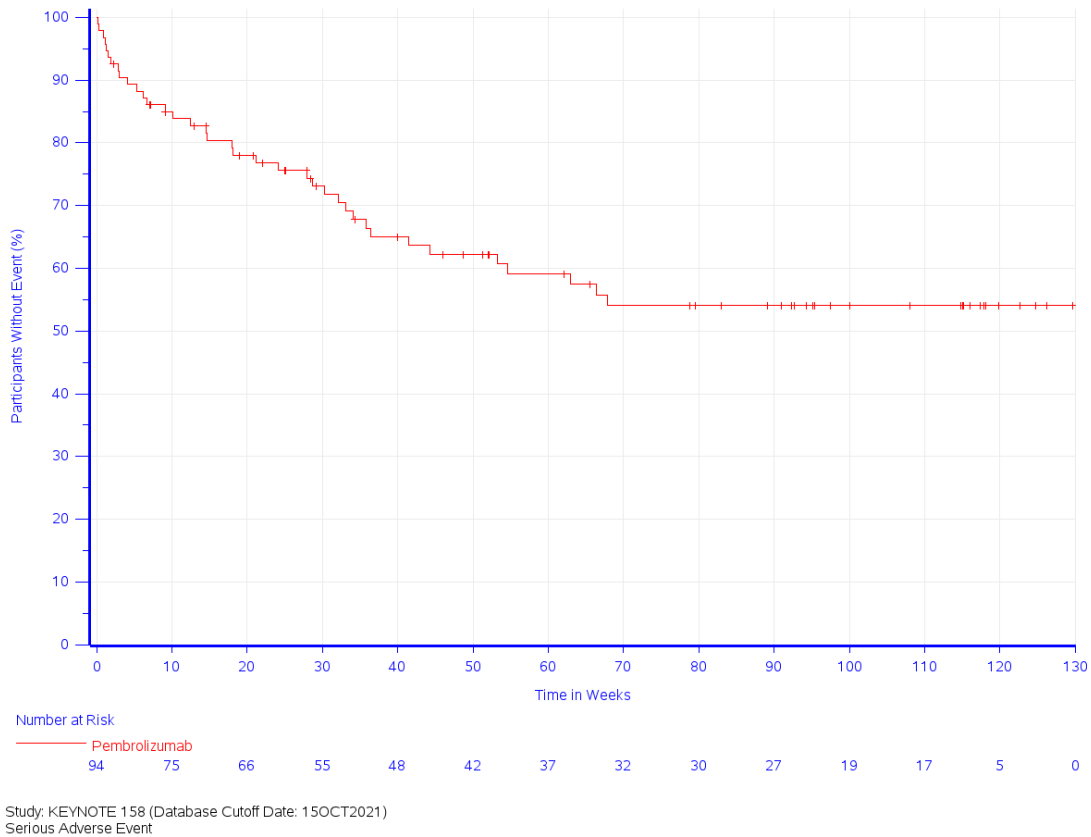
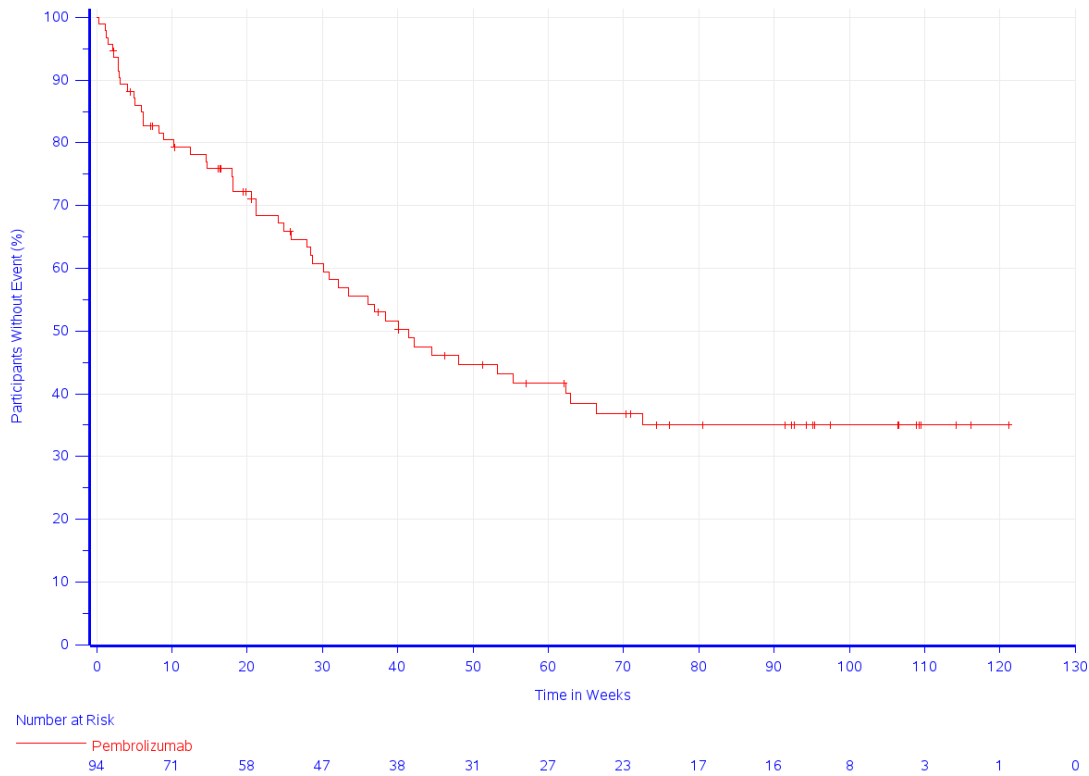


Abbildung 8: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 158



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

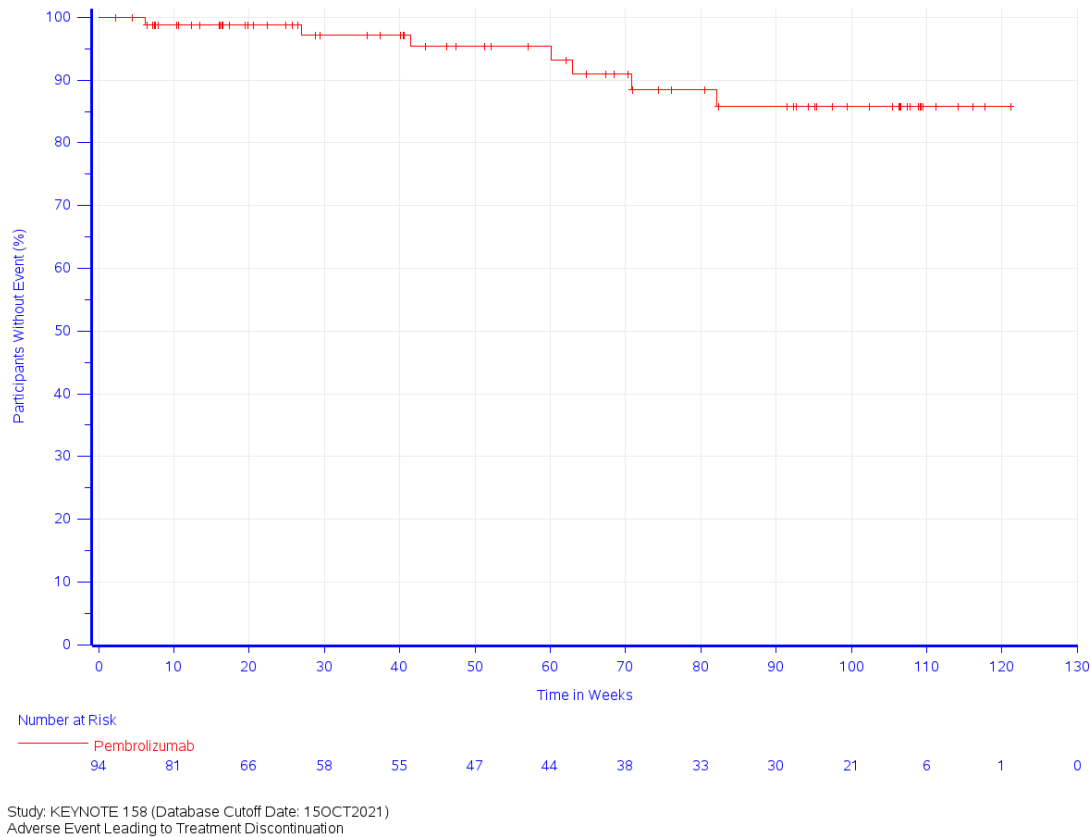


Abbildung 10: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 158

Deskriptiver Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 158 vs. KEYNOTE 775

	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab (N ^a =94)	TPC (N ^b =63)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)		
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	52 (55,3)	46 (73,0)

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 Makker et al. (2021) extrahiert, basierend auf dMMR Patienten aus dem Studienprotokoll der KN775
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; TPC: Treatment of physician's choice of doxorubicin or paclitaxel

Insgesamt trat bei 55,3 % der Patientinnen in der Studie KEYNOTE 158 unter Therapie mit Pembrolizumab mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis auf. Unter Therapie nach Maßgabe des Arztes trat in der Studie KEYNOTE 775 bei 73,0 % der Patientinnen mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis auf (siehe Tabelle 4-94).

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

Tabelle 4-95: 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>Es werden die Auswertungen zum Datenschnitt vom 15. Oktober 2021 für die Ableitung des Zusatznutzens aufgrund der längsten Beobachtungsdauer herangezogen.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 24.1) kodiert. Die MedDRA Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ wurden ausgeschlossen.</p>
<p>APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse</p>	

Bewerten Sie 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 4-96: 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	ja	nicht zutreffend

Durch das nicht randomisierte, offene Studiendesign der **KEYNOTE 158** ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für diese Studie nicht zu bewerten.

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

Tabelle 4-97: 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 = 94)
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	92 (97,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	21 (22,3)
Anaemie	17 (18,1)
Eosinophilie	1 (1,1)
Leukozytose	2 (2,1)
Leukopenie	2 (2,1)
Lymphopenie	5 (5,3)
Neutropenie	3 (3,2)
Thrombozytopenie	2 (2,1)
Herzerkrankungen	3 (3,2)
Vorhofflimmern	1 (1,1)
Herzerkrankung	1 (1,1)
Sinustachykardie	1 (1,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3 (3,2)
Hypakusis	1 (1,1)
Tinnitus	1 (1,1)
Vertigo	2 (2,1)
Endokrine Erkrankungen	18 (19,1)
Hyperthyreose	7 (7,4)
Hypothyreose	15 (16,0)
Primaere Nebenniereninsuffizienz	1 (1,1)
Augenerkrankungen	10 (10,6)
Katarakt	2 (2,1)
Bindehauthyperaemie	1 (1,1)
Trockenes Auge	2 (2,1)
Augenschmerzen	1 (1,1)
Traenensekretion verstaerkt	1 (1,1)
Periorbitaloedem	1 (1,1)
Photopsie	1 (1,1)
Uveitis	1 (1,1)
Sehen verschwommen	3 (3,2)
Mouches volantes	1 (1,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	66 (70,2)
Bauch aufgetrieben	5 (5,3)
Abdominalschmerz	13 (13,8)
Schmerzen Unterbauch	3 (3,2)
Schmerzen Oberbauch	3 (3,2)
Analblutung	1 (1,1)
Analinkontinenz	1 (1,1)
Aszites	4 (4,3)
Kolitis	3 (3,2)
Verstopfung	17 (18,1)
Diarrhoe	31 (33,0)
Divertikel	1 (1,1)
Mundtrockenheit	8 (8,5)

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 94)
Duodenitis	1 (1,1)
Dyspepsie	4 (4,3)
Dysphagie	3 (3,2)
Enterokolitis	1 (1,1)
Flatulenz	1 (1,1)
Gastritis	1 (1,1)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	2 (2,1)
Haematochezie	2 (2,1)
Haemorrhoiden	3 (3,2)
Intestinale Fistel	1 (1,1)
Dickdarmlutung	1 (1,1)
Lippenulzeration	1 (1,1)
Uebelkeit	28 (29,8)
Mundschmerzen	1 (1,1)
Parotisvergroesserung	1 (1,1)
Rektalblutung	3 (3,2)
Duenn Darmobstruktion	1 (1,1)
Stomatitis	3 (3,2)
Erbrechen	25 (26,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	63 (67,0)
Asthenie	13 (13,8)
Thrombose an der Katheterstelle	1 (1,1)
Brustkorbbeschwerden	2 (2,1)
Brustkorbschmerz	5 (5,3)
Schuettel frost	2 (2,1)
Weinen	1 (1,1)
Fruehzeitige Saettigung	1 (1,1)
Erschoepfung	33 (35,1)
Gangstoerung	1 (1,1)
Generalisiertes Oedem	1 (1,1)
Verzoegerte Heilung	1 (1,1)
Haematom an der Implantatstelle	1 (1,1)
Grippeaehnliche Erkrankung	4 (4,3)
Unwohlsein	1 (1,1)
Schleimhautentzuendung	2 (2,1)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	1 (1,1)
Oedem peripher	8 (8,5)
Schmerzen	3 (3,2)
Periphere Schwellung	2 (2,1)
Fieber	9 (9,6)
Beklemmungsgefuehl	1 (1,1)
Xerose	3 (3,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (2,1)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	1 (1,1)
Hypertransaminaemia	1 (1,1)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (2,1)
Nahrungsmittelallergie	1 (1,1)
Ueberempfindlichkeit	1 (1,1)
Jahreszeitbedingte Allergie	1 (1,1)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	49 (52,1)
Abdominalabszess	1 (1,1)
Appendizitis	1 (1,1)
Bakteriurie	2 (2,1)
Bronchitis	2 (2,1)
COVID-19	1 (1,1)
Candida-Infektion	1 (1,1)
Zellulitis	2 (2,1)
Clostridium difficile-Kolitis	1 (1,1)
Konjunktivitis	4 (4,3)

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 94)
Zystitis	3 (3,2)
Diarrhoe infektiöses	1 (1,1)
Ohreninfektion	2 (2,1)
Follikulitis	1 (1,1)
Durch Pilze verursachte Hautinfektion	1 (1,1)
Gastroenteritis	1 (1,1)
Gingivitis	2 (2,1)
Infektion	1 (1,1)
Grippe	5 (5,3)
Infektion an der Injektionsstelle	1 (1,1)
Labyrinthitis	1 (1,1)
Schleimhautinfektion	1 (1,1)
Nasopharyngitis	6 (6,4)
Orale Candidose	1 (1,1)
Otitis media	1 (1,1)
Paronychie	1 (1,1)
Beckenabszess	1 (1,1)
Pharyngitis	2 (2,1)
Pneumonie	4 (4,3)
Pyelonephritis	3 (3,2)
Akute Pyelonephritis	1 (1,1)
Atemwegsinfektion	1 (1,1)
Rhinitis	1 (1,1)
Sepsis	2 (2,1)
Sinusitis	3 (3,2)
Hautinfektion	1 (1,1)
Staphylokokkeninfektion	1 (1,1)
Subkutaner Abszess	1 (1,1)
Zahninfektion	2 (2,1)
Infektion der oberen Atemwege	7 (7,4)
Harnwegsinfektion	21 (22,3)
Harnwegsinfekt durch Pilze	1 (1,1)
Virusinfektion	1 (1,1)
Vulvovaginale Candidose	1 (1,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	14 (14,9)
Strahlenzystitis	1 (1,1)
Gesichtsverletzung	1 (1,1)
Sturz	3 (3,2)
Oberschenkelhalsfraktur	1 (1,1)
Humerusfraktur	1 (1,1)
Infusionsbedingte Reaktion	3 (3,2)
Verletzung der Gliedmassen	1 (1,1)
Postoperativer Ileus	1 (1,1)
Schmerzen während eines Eingriffes	1 (1,1)
Wirbelfraktur	1 (1,1)
Zahnfraktur	2 (2,1)
Handgelenksfraktur	1 (1,1)
Untersuchungen	39 (41,5)
Alaninaminotransferase erhöht	8 (8,5)
Amylase erhöht	3 (3,2)
Aspartataminotransferase erhöht	11 (11,7)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	4 (4,3)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (1,1)
Kreatinin im Blut erhöht	10 (10,6)
Milchsäure im Blut erhöht	1 (1,1)
Thyreotropin im Blut erhöht	4 (4,3)
Blutharnstoff erhöht	1 (1,1)
Harnsäure im Blut erhöht	1 (1,1)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (1,1)

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 94)
Lipase erhöht	3 (3,2)
Lymphozytenzahl erniedrigt	6 (6,4)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (1,1)
Thrombozytenzahl vermindert	3 (3,2)
SARS-CoV-2-Test positiv	1 (1,1)
Transaminasen erhöht	2 (2,1)
Freies Trijodthyronin erniedrigt	1 (1,1)
Gewicht erniedrigt	6 (6,4)
Gewicht erhöht	5 (5,3)
Leukozytenzahl erniedrigt	2 (2,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	41 (43,6)
Appetit vermindert	22 (23,4)
Dehydratation	3 (3,2)
Diabetes mellitus	2 (2,1)
Fulminanter Typ-1-Diabetes mellitus	1 (1,1)
Eingeschränkte Glukosetoleranz	1 (1,1)
Gicht	1 (1,1)
Hyperkalzaemie	4 (4,3)
Hyperglykaemie	5 (5,3)
Hyperkaliaemie	1 (1,1)
Hyperurikaemie	1 (1,1)
Hypalbuminaemie	4 (4,3)
Hypoglykaemie	1 (1,1)
Hypokaliaemie	5 (5,3)
Hypomagnesiaemie	8 (8,5)
Hyponatriaemie	3 (3,2)
Hypophosphataemie	2 (2,1)
Eisenmangel	1 (1,1)
Diabetes mellitus Typ 1	1 (1,1)
Vitamin D-Mangel	1 (1,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	61 (64,9)
Arthralgie	29 (30,9)
Arthritis	2 (2,1)
Rueckenschmerzen	16 (17,0)
Knochenschmerzen	2 (2,1)
Flankenschmerz	4 (4,3)
Frakturschmerz	1 (1,1)
Leistenschmerzen	1 (1,1)
Bandscheibenprotrusion	1 (1,1)
Gliederbeschwerden	1 (1,1)
Lumbale spinale Stenose	1 (1,1)
Muskelspasmen	9 (9,6)
Muskelschwäche	3 (3,2)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	5 (5,3)
Muskuloskelettale Beschwerden	1 (1,1)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	2 (2,1)
Myalgie	9 (9,6)
Myositis	1 (1,1)
Nackenschmerzen	2 (2,1)
Osteoarthrose	1 (1,1)
Osteoporose	1 (1,1)
Schmerz in einer Extremität	8 (8,5)
Kieferschmerzen	1 (1,1)
Plantare Fasciitis	1 (1,1)
Rheumatoide Arthritis	1 (1,1)
Sakraler Schmerz	1 (1,1)
Skoliose	1 (1,1)
Osteoarthritis der Wirbelsäule	1 (1,1)
Wirbelsäulenschmerz	2 (2,1)

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 94)
Spinalstenose	1 (1,1)
Tendonitis	2 (2,1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	6 (6,4)
Karzinoider Tumor	1 (1,1)
Uebergangszellkarzinom	1 (1,1)
Tumorentzündung	1 (1,1)
Tumorschmerzen	2 (2,1)
Tumorthrombose	1 (1,1)
Erkrankungen des Nervensystems	31 (33,0)
Brennen	1 (1,1)
Zerebrale Venenthrombose	1 (1,1)
Kognitive Störung	1 (1,1)
Schwindelgefühl	10 (10,6)
Dysgeusie	2 (2,1)
Kopfschmerzen	12 (12,8)
Hypoaesthesie	1 (1,1)
Lethargie	1 (1,1)
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	1 (1,1)
Motorische Funktionsstörung	1 (1,1)
Muskelkontraktionen unwillkürlich	1 (1,1)
Periphere Neuropathie	5 (5,3)
Paraesthesie	4 (4,3)
Praesynkope	2 (2,1)
Ischialgie	2 (2,1)
Geschmacksstörung	2 (2,1)
Produkt-assoziierte Probleme	1 (1,1)
Dislokation eines Medizinprodukts	1 (1,1)
Psychiatrische Erkrankungen	21 (22,3)
Angst	6 (6,4)
Verwirrheitszustand	1 (1,1)
Delirium	1 (1,1)
Depression	3 (3,2)
Schlaflosigkeit	12 (12,8)
Schlafstörung	1 (1,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	23 (24,5)
Akute Nierenschädigung	2 (2,1)
Blasenspasmus	1 (1,1)
Chronische Nierenerkrankung	1 (1,1)
Nichtinfektiöse Zystitis	3 (3,2)
Dysurie	4 (4,3)
Haematurie	5 (5,3)
Hydronephrose	3 (3,2)
Pollakisurie	2 (2,1)
Proteinurie	3 (3,2)
Nierenversagen	2 (2,1)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (1,1)
Harnleiterobstruktion	1 (1,1)
Harnleiterstenose	1 (1,1)
Harninkontinenz	1 (1,1)
Harnretention	1 (1,1)
Harnwegsobstruktion	1 (1,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	12 (12,8)
Zwischenblutung	1 (1,1)
Brustwarzenschmerz	1 (1,1)
Oedem im Genitalbereich	1 (1,1)
Beckenbeschwerden	1 (1,1)
Beckenschmerz	2 (2,1)
Vaginaler Ausfluss	1 (1,1)
Vaginale Blutung	5 (5,3)

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 94)
Vaginalverletzung	1 (1,1)
Vulvovaginale Trockenheit	1 (1,1)
Schmerzen im Vulvovaginalbereich	1 (1,1)
Vulvovaginaler Pruritus	1 (1,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	34 (36,2)
Akutes Atemnotsyndrom	1 (1,1)
Husten	13 (13,8)
Halstrockenheit	1 (1,1)
Dysphonie	1 (1,1)
Dyspnoe	12 (12,8)
Belastungsdyspnoe	2 (2,1)
Schluckauf	1 (1,1)
Kehlkopfblutung	1 (1,1)
Nasenverstopfung	7 (7,4)
Verfärbung der Absonderung der Nase	1 (1,1)
Nasenschleimhaut trocken	1 (1,1)
Nasenscheidewandverkrümmung	1 (1,1)
Schmerzen im Oropharynx	4 (4,3)
Pharyngeale Schwellung	1 (1,1)
Pleuraerguss	2 (2,1)
Pneumonitis	2 (2,1)
Husten mit Auswurf	2 (2,1)
Lungenembolie	3 (3,2)
Lungenfibrose	1 (1,1)
Lungenblutung	1 (1,1)
Pulmonale Hypertonie	1 (1,1)
Allergische Rhinitis	2 (2,1)
Rhinorrhoe	1 (1,1)
Sinus Sekretstauung	1 (1,1)
Sinus Schmerz	1 (1,1)
Engegefühl des Halses	1 (1,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	56 (59,6)
Dermatitis	2 (2,1)
Dermatitis akneiform	1 (1,1)
Trockene Haut	4 (4,3)
Erythem	6 (6,4)
Hyperhidrosis	3 (3,2)
Lichen planus	1 (1,1)
Nagelfurchung	1 (1,1)
Nächtliche Schweißausbrüche	3 (3,2)
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	1 (1,1)
Papeln	1 (1,1)
Pemphigoid	1 (1,1)
Juckreiz	29 (30,9)
Ausschlag	15 (16,0)
Erythematöser Hautausschlag	1 (1,1)
Makuloöser Ausschlag	1 (1,1)
Ausschlag makulo-papuloes	10 (10,6)
Ausschlag papuloes	1 (1,1)
Ausschlag mit Juckreiz	2 (2,1)
Hautläsion	3 (3,2)
Raumforderung der Haut	1 (1,1)
Hautplaque	1 (1,1)
Hautulkus	2 (2,1)
Urtikaria	1 (1,1)
Gefäßkrankungen	21 (22,3)
Tiefe Venenthrombose	2 (2,1)
Embolie	3 (3,2)
Haematom	2 (2,1)

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 94)
Hitzewallung	4 (4,3)
Hypertonie	5 (5,3)
Hypotonie	4 (4,3)
Lymphödem	4 (4,3)
Varizen	1 (1,1)
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 Endometriumskarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie	
MSI-H: Microsatellite Instability-High; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

Die Studie KEYNOTE 158 umfasst 94 Patienten. Die häufigsten berichteten spezifischen unerwünschten Ereignisse gesamt nach SOC und PT sind Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (66 Patienten [70,2 %]), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (63 Patienten [67,0 %]) sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (61 Patienten [64,9 %]) (siehe Tabelle 4-97).

Tabelle 4-98: 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 = 94)
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	37 (39,4)
Endokrine Erkrankungen	1 (1,1)
Primaere Nebenniereninsuffizienz	1 (1,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (9,6)
Schmerzen Oberbauch	1 (1,1)
Aszites	2 (2,1)
Kolitis	1 (1,1)
Verstopfung	1 (1,1)
Diarrhoe	1 (1,1)
Enterokolitis	1 (1,1)
Rektalblutung	1 (1,1)
Erbrechen	1 (1,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (4,3)
Asthenie	1 (1,1)
Brustkorbschmerz	2 (2,1)
Haematom an der Implantatstelle	1 (1,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (10,6)
Appendizitis	1 (1,1)
Grippe	1 (1,1)
Pneumonie	2 (2,1)
Pyelonephritis	2 (2,1)
Akute Pyelonephritis	1 (1,1)
Sepsis	2 (2,1)
Harnwegsinfektion	2 (2,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (3,2)
Strahlenzystitis	1 (1,1)
Oberschenkelhalsfraktur	1 (1,1)
Humerusfraktur	1 (1,1)
Untersuchungen	2 (2,1)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (1,1)
Transaminasen erhöht	1 (1,1)

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 94)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (4,3)
Fulminanter Typ-1-Diabetes mellitus	1 (1,1)
Hyperkalzaemie	2 (2,1)
Hypomagnesiaemie	1 (1,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (2,1)
Arthralgie	1 (1,1)
Rheumatoide Arthritis	1 (1,1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	3 (3,2)
Karzinoider Tumor	1 (1,1)
Tumorschmerzen	1 (1,1)
Tumorthrombose	1 (1,1)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (2,1)
Schwindelgefühl	1 (1,1)
Praesynkope	1 (1,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (5,3)
Akute Nierenschädigung	1 (1,1)
Hydronephrose	1 (1,1)
Nierenversagen	1 (1,1)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (1,1)
Harnwegsobstruktion	1 (1,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (4,3)
Akutes Atemnotsyndrom	1 (1,1)
Dyspnoe	1 (1,1)
Pleuraerguss	1 (1,1)
Lungenembolie	1 (1,1)
Lungenfibrose	1 (1,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (2,1)
Pemphigoid	1 (1,1)
Ausschlag makulo-papuloes	1 (1,1)
Gefäßkrankungen	1 (1,1)
Tiefe Venenthrombose	1 (1,1)
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 Endometriumskarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie	
MSI-H: Microsatellite Instability-High; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

Die Studie KEYNOTE 158 umfasst 94 Patienten. Die häufigsten berichteten spezifischen Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT sind Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (9 Patienten [9,6 %]) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (10 Patienten [10,6 %]) (siehe Tabelle 4-98).

Tabelle 4-99: 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 = 94)
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	52 (55,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (6,4)
Anaemie	4 (4,3)
Leukozytose	1 (1,1)
Lymphopenie	1 (1,1)
Neutropenie	1 (1,1)

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 94)
Endokrine Erkrankungen	1 (1,1)
Primaere Nebenniereninsuffizienz	1 (1,1)
Augenerkrankungen	1 (1,1)
Katarakt	1 (1,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (8,5)
Schmerzen Oberbauch	1 (1,1)
Aszites	1 (1,1)
Kolitis	1 (1,1)
Verstopfung	1 (1,1)
Diarrhoe	1 (1,1)
Enterokolitis	1 (1,1)
Rektalblutung	1 (1,1)
Erbrechen	1 (1,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (8,5)
Asthenie	2 (2,1)
Brustkorbschmerz	1 (1,1)
Erschöpfung	3 (3,2)
Haematom an der Implantatstelle	1 (1,1)
Oedem peripher	1 (1,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (2,1)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	1 (1,1)
Hypertransaminasaemie	1 (1,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (13,8)
Appendizitis	1 (1,1)
Infektion an der Injektionsstelle	1 (1,1)
Beckenabszess	1 (1,1)
Pneumonie	1 (1,1)
Pyelonephritis	2 (2,1)
Akute Pyelonephritis	1 (1,1)
Sepsis	2 (2,1)
Harnwegsinfektion	5 (5,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (3,2)
Strahlenzystitis	1 (1,1)
Oberschenkelhalsfraktur	1 (1,1)
Zahnfraktur	1 (1,1)
Untersuchungen	14 (14,9)
Alaninaminotransferase erhoecht	1 (1,1)
Amylase erhoecht	1 (1,1)
Alkalische Phosphatase im Blut erhoecht	1 (1,1)
Milchsaeure im Blut erhoecht	1 (1,1)
Lipase erhoecht	2 (2,1)
Lymphozytenzahl erniedrigt	3 (3,2)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (1,1)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (1,1)
Transaminasen erhoecht	2 (2,1)
Gewicht erniedrigt	2 (2,1)
Gewicht erhoecht	1 (1,1)
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (1,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (11,7)
Diabetes mellitus	1 (1,1)
Fulminanter Typ-1-Diabetes mellitus	1 (1,1)
Eingeschraenkte Glukosetoleranz	1 (1,1)
Hyperkalzaemie	3 (3,2)
Hyperglykaemie	2 (2,1)
Hyperurikaemie	1 (1,1)
Hypalbuminaemie	2 (2,1)
Hyponatriaemie	1 (1,1)
Hypophosphataemie	1 (1,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	4 (4,3)

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 94)
Arthralgie	1 (1,1)
Rueckenschmerzen	2 (2,1)
Muskelschwäche	1 (1,1)
Schmerz in einer Extremität	1 (1,1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	2 (2,1)
Tumorschmerzen	1 (1,1)
Tumorthrombose	1 (1,1)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (2,1)
Schwindelgefühl	1 (1,1)
Praesynkope	1 (1,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (7,4)
Akute Nierenschädigung	1 (1,1)
Chronische Nierenerkrankung	1 (1,1)
Nichtinfektiöse Zystitis	1 (1,1)
Hydronephrose	1 (1,1)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (1,1)
Harnleiterobstruktion	1 (1,1)
Harnleiterstenose	1 (1,1)
Harnwegsobstruktion	1 (1,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (7,4)
Akutes Atemnotsyndrom	1 (1,1)
Dyspnoe	4 (4,3)
Lungenembolie	2 (2,1)
Lungenfibrose	1 (1,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (3,2)
Pemphigoid	1 (1,1)
Ausschlag	1 (1,1)
Ausschlag makulo-papuloes	1 (1,1)
Gefäßerkrankungen	3 (3,2)
Hypertonie	1 (1,1)
Hypotonie	2 (2,1)
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 Endometriumskarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MSI-H: Microsatellite Instability-High; PT: Preferred Term;	
SOC: Systemorganklasse	

Die Studie KEYNOTE 158 umfasst 94 Patienten. Die häufigsten berichteten spezifischen schweren unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC und PT sind Infektionen und parasitäre Erkrankungen (13 Patienten [13,8 %]) und Untersuchungen (14 Patienten [14,9 %]) (siehe Tabelle 4-99).

Tabelle 4-100: 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 = 94)
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	7 (7,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,1)
Enterokolitis	1 (1,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (1,1)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	1 (1,1)

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 94)
Untersuchungen	2 (2,1)
Transaminasen erhöht	2 (2,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (1,1)
Arthritis	1 (1,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (2,1)
Pemphigoid	1 (1,1)
Ausschlag	1 (1,1)
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 Endometriumskarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie	
MSI-H: Microsatellite Instability-High; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

Die Studie KEYNOTE 158 umfasst 94 Patienten. Die häufigsten berichteten spezifischen Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT sind Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes und Untersuchungen (jeweils 2 Patienten [2,1 %]) (siehe Tabelle 4-100).

4.3.2.3.3.4.3 Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-101: 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 (Version 4.03).</p> <p>Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Die AEOSI wurden anhand einer prädefinierten Liste von PT ermittelt. Diese Liste wird kontinuierlich anhand wachsender Sicherheitsdaten zu Pembrolizumab aktualisiert. Eine Auflistung dieser PT liegt dem Anhang 4-G bei. In der Studie wurde für die Auswertung der AEOSI die Version 19 der Liste verwendet.</p> <p>Es werden die Auswertungen zum Datenschnitt vom 15. Oktober 2021 für die Ableitung des Zusatznutzens aufgrund der längsten Beobachtungsdauer herangezogen.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 24.1) kodiert. Die MedDRA-Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ wurden ausgeschlossen.</p>
	<p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; APaT: All-Participants-as-Treated; 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 4-102: 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	ja	nicht zutreffend

Durch das nicht randomisierte, offene Studiendesign der **KEYNOTE 158** ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für diese Studie nicht zu bewerten.

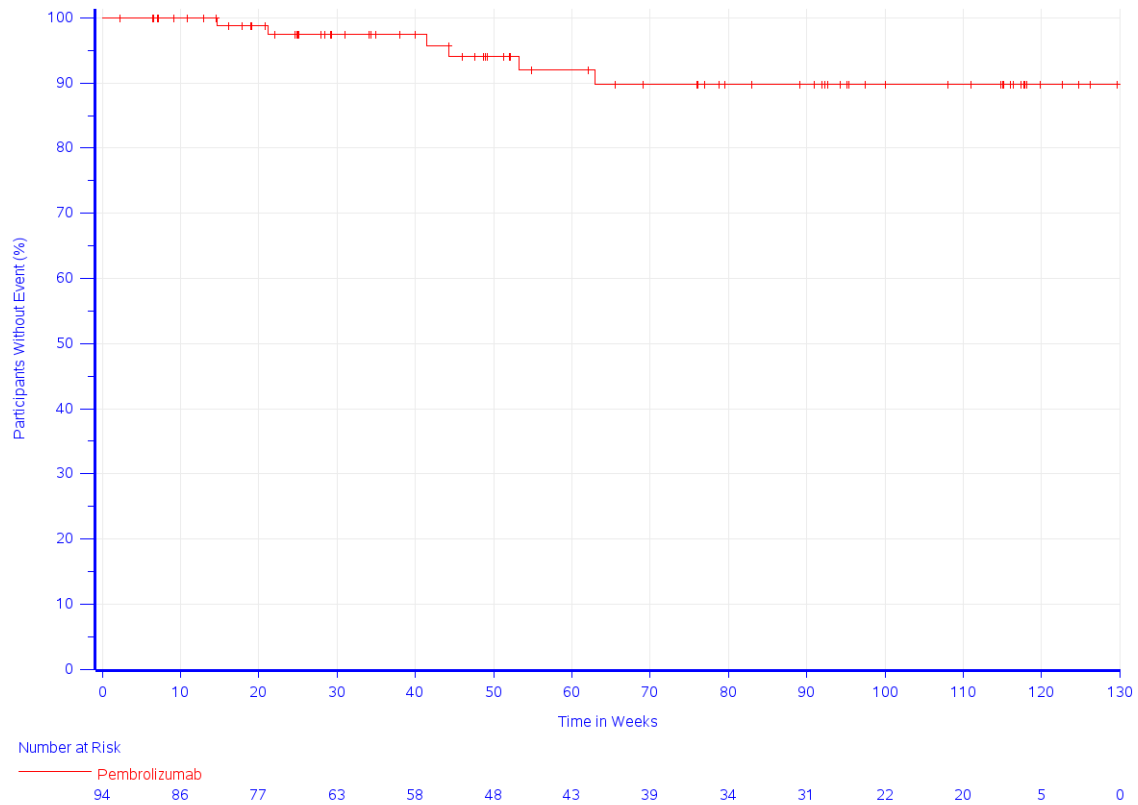
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Studie: KEYNOTE 158 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 94)	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]
Schwerwiegende AEOSI	6 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	8 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]

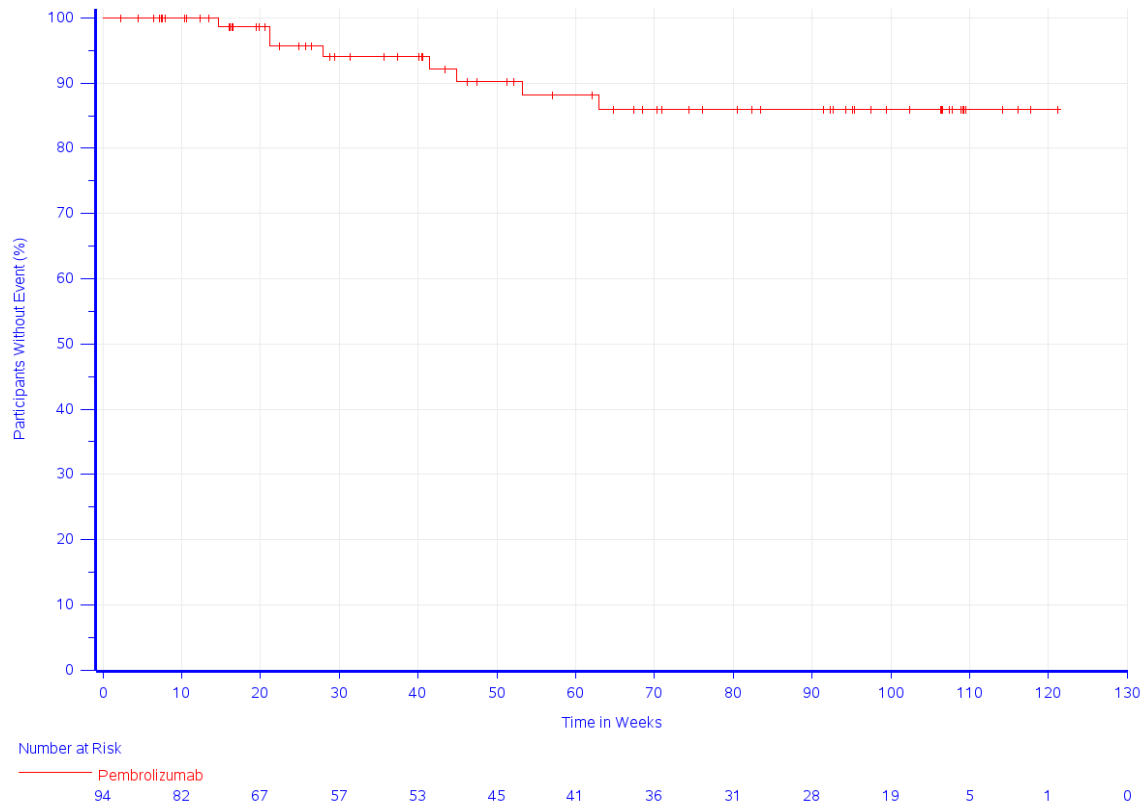
a: Datenschnitt: 15. Oktober 2021
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Endometriumskarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High

Die mediane Zeit bis zum Ereignis für sowohl Schwerwiegende AEOSI als auch Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) wurde bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, noch nicht erreicht (siehe Tabelle 4-103, Abbildung 11 und Abbildung 12).



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

Abbildung 11: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 158



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

Abbildung 12: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 158

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

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

4.3.2.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

KEYNOTE 158

Publikationen

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 (6).

Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1353-65 (24).

O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, Marabelle A, Hansen AR, De Jesus Acosta A, et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2022;40(7):752-61 (25).

Studienbericht

MERCK & CO. INC. Studienbericht KEYNOTE 158 (P158V09MK3475): A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE-158) (34).

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov

ClinicalTrials.gov. A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects With Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02628067> (26).

EU Clinical Trials Register

EU-CTR. A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). 2022. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002067-41/DE> (27).

ICTRP Search Portal

ICTRP. A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158) - KEYNOTE-158. 2022. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2015-002067-41-DE> (28).

KEYNOTE 775

Publikation

Makker V, Colombo, N., Casado Herraez, A., Santin, A. D., Colomba, E., Miller, D. S., et al. RANDOMIZED PHASE 3 STUDY OF LENVATINIB PLUS PEMBROLIZUMAB FOR ADVANCED ENDOMETRIAL CANCER (AEC): SUBGROUP ANALYSIS OF PATIENTS WITH DNA MISMATCH REPAIR DEFICIENT (DMMR) TUMORS. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;10.1136/ijgc-2021-IGCS.2 (32).

Makker V, Colombo N, Casado Herraez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(5):437-48 (33).

Studienregistereinträge

EU Clinical Trials Register

EU-CTR. 2017-004387-35 - A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with Advanced Endometrial Cancer. 2021. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004387-35> (29).

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 die Studie KEYNOTE 158 identifiziert.

Bei der Studie KEYNOTE 158 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige, Phase-II-Multikohortenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die auf prädiktive Biomarker untersucht werden (Kohorten A-M). Die nutzenbewertungsrelevante Kohorte K umfasst 351 Patienten mit soliden Tumoren und MSI-H. Insgesamt wurden 26 solide Tumortypen in Kohorte K eingeschlossen. Für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet B werden die Daten des **Endometriumkarzinoms** dargestellt. Neben der Teilpopulation mit Endometriumkarzinom der Kohorte K ist eine Teilpopulation der Kohorte D für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet B relevant. In Kohorte D der Studie KEYNOTE 158 wurden Patientinnen mit Endometriumkarzinom unabhängig vom MSI-H-Status eingeschlossen, der allerdings erhoben wurde. Die Summe der Patientinnen mit Endometriumkarzinom und MSI-H aus Kohorte K und D entspricht 94 Patienten.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT für das Teil-Anwendungsgebiet B (vgl. Abschnitt 4.2.1).

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 158 um eine einarmige Studie handelt, muss für die Ableitung eines Zusatznutzens auf einen indirekten Vergleich zurückgegriffen werden. Adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkomparator können allerdings nicht durchgeführt werden, da für das zu bewertende Arzneimittel ausschließlich eine nicht randomisierte Studie vorliegt. Deshalb wird ein naiver indirekter Vergleich zwischen den Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 durchgeführt. Dies stellt die bestverfügbare Evidenz zur oben genannten Fragestellung dar.

Indirekten Vergleichen, insbesondere naiven indirekten Vergleichen, ist generell ein höheres Verzerrungspotenzial als den in den Vergleich eingehenden Studien zu eigen.

Die Aussagesicherheit zum Zusatznutzen auf Basis des naiven indirekten Vergleichs ist somit als „**Anhaltspunkt**“ einzustufen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für das Teil-Anwendungsgebiet B steht ein naiver indirekter Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 auf Seite der Intervention und der Studie KEYNOTE 775 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 B sind Teilpopulationen der Kohorten K und D nutzenbewertungsrelevant. Kohorte K umfasst 351 Patienten mit soliden Tumoren und MSI-H. Kohorte D umfasst 107 Patientinnen mit Endometriumkarzinom unabhängig vom MSI-H-Status. Für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet B ist die Population der Patientinnen mit Endometriumkarzinom (83 Patientinnen) aus Kohorte K sowie die Population der Patientinnen mit MSI-H (11 Patientinnen) aus Kohorte D relevant. Die bewertungsrelevante Population der Studie KEYNOTE 158 im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst somit 94 Patientinnen.

Bei der Studie KEYNOTE 775 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber Therapie nach Maßgabe des Arztes bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach vorheriger Platin-basierter Therapie, die für eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommen. Im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes konnte der Prüfarzt bereits vor Randomisierung eine der Optionen Doxorubicin oder Paclitaxel für jede eingeschlossene Patientin individuell wählen. Aus der Studie KEYNOTE 775 ist für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation mit dMMR relevant. Diese umfasst 65 Patientinnen.

Die relevanten Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 sind bezüglich der Studien- und Patientencharakteristika ausreichend ähnlich, um einen naiven indirekten Vergleich darzustellen. Von der Durchführung eines indirekten Vergleichs gemäß MAIC wird aufgrund der geringen Patientenzahlen abgesehen.

Die Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 berichten die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen. Neben den Ergebnissen aus dem indirekten Vergleich werden Ergebnisse der KEYNOTE 158 zur Krankheitssymptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-104: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte des indirekten Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der Studie KEYNOTE 775 für die Teilpopulation B

Studie: KEYNOTE 158 vs. Studie KEYNOTE 775	Pembrolizumab			TPC (Doxorubicin oder Paclitaxel)			Pembrolizumab vs. TPC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit in Monaten [95 %-KI]	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Mortalität								
Gesamtüberleben	94	38 (40,4)	Not reached [32,4; -]	65	42 (64,6)	8,6 [5,5; 12,9]	HR: 0,33 [0,21; 0,53]	< 0,001
Morbidität								
Objektive Ansprechrate	91	47 (51,6)		65	8 (12,3)		RR: 4,2 [2,1; 8,3]	< 0,001
Nebenwirkungen (deskriptiver Vergleich)								
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten								
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	94	52 (55,3)		63	46 (73,0)			
Weiterführende Informationen zu den statistischen Berechnungen, Datenschnitten und Patientenpopulationen befinden sich in Abschnitt 4.3. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes (Treatment of Physicians' Choice) unter Berücksichtigung von Doxorubicin oder Paclitaxel								

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den naiven indirekten Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der Studie KEYNOTE 775 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,21; 0,53]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Überlebenszeit bei Patientinnen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, wurde nicht erreicht. Bei Patientinnen, die eine Therapie nach Maßgabe des Arztes erhalten haben, liegt diese bei 8,6 Monaten. Zu Monat 54 liegt die Überlebensrate bei 55,3 % unter Pembrolizumab. Dies entspricht einem Vorteil in der medianen Überlebenszeit von mindestens 45,4 Monaten bzw. mehr als 3,5 Jahren.

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

Morbidität

Objektive Ansprechrates

In der Studie KEYNOTE 158 liegt der Anteil der Patientinnen mit objektivem Ansprechen unter Pembrolizumab bei 51,6 %. Von insgesamt 47 Patientinnen mit Ansprechen erreichten 15 Patientinnen ein komplettes Ansprechen und 32 Patientinnen ein partielles Ansprechen. In der Studie KEYNOTE 775 liegt das objektive Ansprechen unter Therapie nach Maßgabe des Arztes bei 12,3 %. Das RR beträgt 4,2 (95 %-KI: [2,1; 8,3]) 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 B kann bei der objektiven Ansprechrates eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens abgeleitet werden, die Effekte sind als nachhaltig und klinisch relevant einzustufen.

Patientenberichtete Endpunkte: Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

Krankheitssymptomatik

Die Werte bis Woche 18 (Rücklaufquote: 65,5 %) deuten auf eine Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert für die Symptomskala Schmerzen hin. Zu keinem Zeitpunkt kann eine Verschlechterung der Symptomatik für die einzelnen Symptomskalen in einem relevanten

Ausmaß von 10 Punkten nachgewiesen werden. Für die Patientinnen, die nach etwa 2 Jahren noch unter Beobachtung standen und eine Einschätzung zu ihrer Symptomatik angaben, zeigt sich eine mittlere Verbesserung in den Symptomen Schmerzen, Schlaflosigkeit und Appetitverlust von mindestens 10 Punkten.

Gesundheitszustand

Es zeigt sich über den Zeitverlauf, dass die Patientinnen in der Studie KEYNOTE 158 unter Pembrolizumab im Vergleich zum Ausgangswert zu keinem Zeitpunkt eine Verschlechterung ihres Gesundheitszustands erfahren.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei Betrachtung der Werte im Vergleich zum Ausgangswert zeigt sich zu keinem Zeitpunkt eine Verschlechterung der Lebensqualität für die einzelnen Funktionsskalen bzw. den Globalen Gesundheitsstatus in einem relevanten Ausmaß von 10 Punkten. Für die Patientinnen, die nach etwa 2 Jahren noch unter Beobachtung standen und eine Einschätzung zu ihrer Lebensqualität angaben, zeigt sich eine mittlere Verbesserung im Globalen Gesundheitsstatus und in der Skala Soziale Funktion von mindestens 10 Punkten.

Fazit

Die Ergebnisse bezüglich patientenberichteter Endpunkte zeigen, dass sich eine Behandlung mit Pembrolizumab nicht negativ auf die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirkt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse)

Für das Teil-Anwendungsgebiet B sind Daten für schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3-5) für einen deskriptiven indirekten Vergleich zwischen den Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 verfügbar. In der Studie KEYNOTE 158 trat bei 55,3 % der Patientinnen mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) unter Pembrolizumab auf. In der Studie KEYNOTE 775 trat bei 73,0 % der Patientinnen unter Therapie nach Maßgabe des Arztes mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) auf. Damit ist die Rate der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) unter Pembrolizumab um 17,7 % niedriger als unter Therapie nach Maßgabe des Arztes. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern ist von einer Verzerrung der Ergebnisse des deskriptiven indirekten Vergleichs zuungunsten von Pembrolizumab auszugehen.

Es zeigt sich eine deutliche Verringerung schwerer Nebenwirkungen durch eine Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zur zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Gesamtfazit Endometriumkarzinom (Teil-Anwendungsgebiet B)

Die Ableitung des Zusatznutzens für Pembrolizumab bei erwachsenen Patientinnen mit Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR im Teil-Anwendungsgebiet B des fortgeschrittenen

oder rezidivierenden **Endometriumkarzinoms** mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, basiert auf einem naiven indirekten Vergleich gegenüber der zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Für Patientinnen nach Vortherapie, für die keine kurative Behandlung mehr in Frage kommt, gibt es weiterhin einen hohen medizinischen Bedarf an neuen und wirksamen Therapieoptionen. Im Allgemeinen ist die Prognose für Frauen mit fortgeschrittener oder rezidivierender Erkrankung mit einer medianen Überlebenszeit von nur 12 Monaten ungünstig (3). Patientinnen mit MSI-H- bzw. dMMR-Tumoren stellen aufgrund der Abgrenzung der zugrundeliegenden Tumormerkmale eine eigenständige Gruppe an Patientinnen dar, für die ein hoher ungedeckter Bedarf an Arzneimitteln besteht, die spezifisch auf die Biologie ihrer Tumorerkrankung ausgerichtet sind. Mit der Zulassung von Pembrolizumab als Monotherapie steht nun für die Patientinnen im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet eine sehr wirksame und sichere Therapieoption zur Verfügung.

Der naive indirekte Vergleich zwischen den Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 zeigt eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 67 % unter Pembrolizumab im Vergleich zur zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes. Die Effektstärke liegt im Bereich eines erheblichen Ausmaßes, was als eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens anzusehen ist. Über die Hälfte der Patientinnen sprachen auf die Therapie mit Pembrolizumab an (51,6 %), wohingegen nur 12,3 % der Patientinnen auf eine Therapie nach Maßgabe des Arztes ansprachen. Dieser Unterschied bedeutet einen klinisch höchstrelevanten Vorteil für eine Therapie mit Pembrolizumab. Die beobachteten Vorteile von Pembrolizumab bei der Mortalität und Morbidität werden durch die Ergebnisse bei den schweren unerwünschten Ereignissen gestützt, hier traten weniger Ereignisse bei einer Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes auf (55,3 % vs. 73 %). Alle vorliegenden Ergebnisse untermauern die langanhaltende Wirksamkeit von Pembrolizumab im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet B und bestätigen den klinisch relevanten Effekt im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Es ist davon auszugehen, dass die beobachteten Effekte klinisch relevant und aussagekräftig, und nicht allein durch Störgrößen oder Zufallsbefunde erklärbar sind. Bei einem naiven indirekten Vergleich ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die Aussagesicherheit zum Zusatznutzen ist daher als „Anhaltspunkt“ 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.

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 4-105: 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: fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Für Teil-Anwendungsgebiet B liegt zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT keine direkt vergleichende Studie 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 KEYNOTE 775 identifiziert werden.

Die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Patientenpopulationen der Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 sind in Bezug auf die in beiden Studien erhobenen krankheitsspezifischen und demografischen Patientencharakteristika ausreichend vergleichbar.

Aus diesem Grund wurden die Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 in einem naiven indirekten Vergleich gegenübergestellt. Die Ergebnisse erlauben Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes. Der naive indirekte Vergleich der Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 stellt die bestverfügbare Evidenz dar.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Die Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR wurde im Rahmen des Studienprogrammes bei verschiedenen Tumorentitäten einschließlich der Basket Studie KEYNOTE 158 tumorübergreifend untersucht (5, 6). Die Daten aus einer Reihe an einarmigen Studien und der Kohorte K der Basket Studie führten in den USA zu einer tumorübergreifenden Zulassung von Pembrolizumab bei progredienten Patienten mit soliden Tumoren mit MSI-H oder dMMR, für die keine zufriedenstellenden alternativen Therapieoptionen zur Verfügung stehen und Kolorektalkarzinomen mit MSI-H oder dMMR nach Vorbehandlung mit Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan (7). Für die Zulassung in Europa wurde auf Basis der Datengrundlage aus den Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 164, des medizinischen Bedarfs und nach Konsultation der Behörden eine Auswahl an Entitäten getroffen. Die positive Empfehlung des CHMP für das Anwendungsgebiet der vorliegenden Nutzenbewertung bei den Entitäten 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 in der Erstlinientherapie bei CRC bzw. in Kombination mit Lenvatinib beim Endometriumkarzinom untersucht wurde und diese Anwendungsgebiete Gegenstand eigener Nutzenbewertungsverfahren waren. Beim Magenkarzinom, Dünndarmkarzinom und biliären Karzinomen spielten historische Daten für einen deskriptiven Vergleich der Wirksamkeit von Pembrolizumab gegenüber den bisherigen Standard-of-Care-Chemotherapien in diesen Entitäten eine besondere Rolle. Die Daten halfen, die Ergebnisse für Pembrolizumab ohne Vergleichsarm in relevanten Studien in den Kontext der bisherigen Therapieoptionen zu setzen. Das CHMP kam zu einem positiven Beschluss für Pembrolizumab über das Nutzen-Risiko-Verhältnis, trotz der geringen Anzahl an untersuchten Patienten. Dem Biomarker MSI-H/dMMR wurde durch das CHMP in den nun zugelassenen Entitäten ein prädiktiver Wert für das Ansprechen auf eine Therapie mit Pembrolizumab zugesprochen. Es besteht auch aus Sicht des CHMP ein hoher medizinischer Bedarf bei den von der Zulassung umfassten Entitäten (37).

Der naive indirekte Vergleich der Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 775 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 („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)

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

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

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

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

- 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-405. Stand: 22. Dezember 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dostarlimab (Endometriumkarzinom, nach vorheriger Platinbasierter Therapie). Stand: Dezember 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8073/2021-12-02_AM-RL_XII_Dostarlimab_D-699_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.02.2022]
3. Makker V, Green AK, Wenham RM, Mutch D, Davidson B, Miller DS. New therapies for advanced, recurrent, and metastatic endometrial cancers. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2017;4:19.
4. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.
5. 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.
6. 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.
7. 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: 06.05.2022]

8. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Keytruda. International non-proprietary name: pembrolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0109. Stand: März 2022.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zuletzt geändert am 17. Februar 2022. In Kraft getreten am 09. Juni. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2837/VerfO_2022-02-17_iK_2022-06-09.pdf. [Zugriff am: 14.06.2022]
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG - Allgemeine Methoden Version 6.1. Stand: 24. Januar. 2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. [Zugriff am: 26.05.2022]
11. 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.
12. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/205/95 Rev.5 - Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Stand: 22. September 2017.
13. Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 26.05.2022]
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 80 Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Stand: 21. November 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_version_1-1_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf. [Zugriff am: 12.06.2022]
15. 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.
16. 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.
17. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33(5):337-43.
18. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2011;11:353.
19. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol.* 1995;13(5):1249-54.
20. Osoba D, Aaronson N, Zee B, Sprangers M, te Velde A. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group. *Qual Life Res.* 1997;6(2):103-8.
21. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(5):365-84.
22. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:70.

23. EuroQol Research Foundation. EQ-5D Terminology. 2022. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/support/terminology/>. [Zugriff am: 26.05.2022]
24. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1353-65.
25. O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, Marabelle A, Hansen AR, De Jesus Acosta A, et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2022;40(7):752-61.
26. ClinicalTrials.gov. Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158). 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02628067>. [Zugriff am: 26.05.2022]
27. EU-CTR. A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). 2022. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002067-41/DE>. [Zugriff am: 26.05.2022]
28. ICTRP. A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158) - KEYNOTE-158. 2022. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2015-002067-41-DE>. [Zugriff am: 26.05.2022]
29. EU-CTR. 2017-004387-35 - A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with Advanced Endometrial Cancer. 2022. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004387-35>. [Zugriff am: 26.05.2022]
30. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Modul 4. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5423/2021_12_10_Modul4A_Pembrolizumab.pdf. [Zugriff am: 07.06.2022]
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1332. Pembrolizumab (Endometriumkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5425/2021-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-759.pdf. [Zugriff am: 07.06.2022]
32. Makker V, Colombo N, Casado Herraez A, Santin A. D., Colomba E., Miller, D. S., et al. Randomized Phase 3 Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer (AEC): Subgroup Analysis of Patients With DNA Mismatch Repair Deficient (dMMR) Tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;10.1136/ijgc-2021-IGCS.2.
33. Makker V, Colombo N, Casado Herraez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(5):437-48.
34. MERCK & CO. INC. Studienbericht KEYNOTE 158 (P158V09MK3475): A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE-158). 2021.
35. Fayers PM., Aaronson NK., Bjordal K., Groenvold M., Curran D., Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 2001.

36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 694. Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2630/2018-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lenvatinib-D-379.pdf. [Zugriff am: 26.05.2022]
37. European Medicines Agency (EMA). EPAR (Anhang II): KEYTRUDA®. Stand: Mai. 2022.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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	03.05.2022	
Zeitsegment	1947 bis 06. Mai 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (11) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp uterus tumor/ or exp endometrioid carcinoma/	246975
2	(endom* or uter* or corpu* or MSI-H or dMMR).mp.	849384
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	6439795
4	2 and 3	324719
5	1 or 4	341503
6	exp pembrolizumab/	26387
7	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* SCH900475*).mp. or 1374853-91-4.rn.	27789
8	6 or 7	27789
9	5 and 8	1616
10	(random* or double-blind*).tw. or placebo.mp.	2076261
11	9 and 10	186

Datenbankname	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.05.2022	
Zeitsegment	1946 bis 06. Mai 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (11) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Uterine Neoplasms/	141963
2	(endom* or uter* or corpu* or MSI-H or dMMR).mp.	532213
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	4596181
4	2 and 3	201264
5	1 or 4	201268
6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	7189
7	5 and 6	327
8	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1062598

9	7 and 8	33
---	---------	-----------

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.05.2022	
Zeitsegment	April 2021	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Uterine Neoplasms/	3579
2	(endom* or uter* or corpu* or MSI-H or dMMR).mp.	34530
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	253548
4	2 and 3	10759
5	1 or 4	10759
6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	2341
7	5 and 6	128

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	03.05.2022	
Zeitsegment	1947 bis 06. Mai 2021	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp uterus tumor/ or exp endometrioid carcinoma/	246975
2	(endom* or uter* or corpu* or MSI-H or dMMR).mp.	849384
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	6439795
4	2 and 3	324719

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

5	1 or 4	341503
6	exp pembrolizumab/	26387
7	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* SCH900475*).mp. or 1374853-91-4.rn.	27789
8	6 or 7	27789
9	5 and 8	1616

Datenbankname	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.05.2022	
Zeitsegment	1946 bis 06. Mai 2021	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Uterine Neoplasms/	141963
2	(endom* or uter* or corpu* or MSI-H or dMMR).mp.	532213
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	4596181
4	2 and 3	201264
5	1 or 4	201268
6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	7189
7	5 and 6	327

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	03.05.2022	
Zeitsegment	April 2021; 2005 bis 5. Mai 2021; Erstes Quartal 2016; Viertes Quartal 2016; Erstes Quartal 2016	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Uterine Neoplasms/	4023
2	(endom* or uter* or corpu* or MSI-H or dMMR).mp.	37387
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	270548
4	2 and 3	12153
5	1 or 4	12153

6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	2380
7	5 and 6	129

Suche nach Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.05.2022	
Zeitsegment	1947 bis 18. Juni 2021	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp uterus tumor/ or exp endometrioid carcinoma/	246975
2	(endom* or uter* or corpu*).mp.	845906
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	6439795
4	2 and 3	321251
5	1 or 4	338035
6	(MSI-H or dMMR).mp.	4107
7	5 and 6	627

Datenbankname	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.05.2022	
Zeitsegment	1946 bis 18. Juni 2021	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Uterine Neoplasms/	141963
2	(endom* or uter* or corpu*).mp.	530260
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	4596181
4	2 and 3	199317
5	1 or 4	199321
6	(MSI-H or dMMR).mp.	2180
7	5 and 6	226

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	03.05.2022	
Zeitsegment	Mai 2021; 2005 bis 16 Juni 2021; Erstes Quartal 2016; Viertes Quartal 2016; Erstes Quartal 2016	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Uterine Neoplasms/	4023
2	(endom* or uter* or corpu*).mp.	37191
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	270548
4	2 and 3	11958
5	1 or 4	11958
6	(MSI-H or dMMR).mp.	235
7	5 and 6	39

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	07.05.2022
Suchstrategie	Advanced Search Condition or disease: endometrial OR uterus OR uterine OR corpus uteri 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	115

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	07.05.2022
Suchstrategie	(Endometrial OR Uterine OR Uterus OR Corpus OR MSI* OR MMR OR MMR* OR mismatch) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR (MK 3475) OR MK3475 OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475)
Treffer	46

Studienregister	ICTRP Advanced Search
Internetadresse	https://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	07.05.2022
Suchstrategie	Condition: endometrium OR uterus OR corpus OR MSI* OR MMR OR MMR OR mismatch Intervention: Pembrolizumab OR Keytruda OR Lambrolizumab OR MK3475 OR MK-3475 OR MK 3475 OR SCH900475 OR SCH-900475 OR SCH 900475
Treffer	31

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	06.05.2022
Suchstrategie	Advanced Search Condition or disease: endometrial OR uterus OR uterine OR corpus uteri 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	115

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	06.05.2022
Suchstrategie	(Endometrial OR Uterine OR Uterus OR Corpus OR MSI* OR MMR OR MMR* OR mismatch) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR (MK 3475) OR MK3475 OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475)
Treffer	46

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

Studienregister	ICTRP Advanced Search
Internetadresse	https://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	06.05.2022
Suchstrategie	Condition: endometrium OR uterus OR corpus OR MSI* OR MMR OR MMR OR mismatch Intervention: Pembrolizumab OR Keytruda OR Lambrolizumab OR MK3475 OR MK-3475 OR MK 3475 OR SCH900475 OR SCH-900475 OR SCH 900475
Treffer	31

Suche nach Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.05.2022
Suchstrategie	Advanced Search Condition or disease: (Endometrial OR endometrium) AND (MSI OR MMR OR mismatch) Study Type: All Studies
Treffer	32

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
	08.05.2022
Suchstrategie	(Endometrial OR endometrium) AND (MSI* OR MMR OR MMR OR mismatch)
Treffer	27

Studienregister	ICTRP Advanced Search
Internetadresse	https://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	08.05.2022
Suchstrategie^a	Condition: Endometrial AND MSI OR Endometrial AND MMR OR Endometrial AND mismatch OR endometrium AND MSI OR Endometrium AND MMR OR Endometrium AND mismatch
Treffer	5
a: Die Suche mit Trunkierung (*) ergab keine Treffer, daher erfolgte die Suche wie abgebildet.	

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	115	115	0
EU-CTR	46	46	0
ICTRP	31	31	0
Summe	192	192	0

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT01174121	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174121	Nicht E1
(2)	NCT01876511	Study of MK-3475 in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohorts A, B and C). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01876511	Nicht E1
(3)	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722	Nicht E2
(4)	NCT02332668	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332668	Nicht E1
(5)	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. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02359565	Nicht E1
(6)	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393248	Nicht E2
(7)	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: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437136	Nicht E1
(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. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460198	Nicht E1
(9)	NCT02521844	A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of ETC-1922159 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02521844	Nicht E2

(10)	NCT02549209	Pembro/Carbo/Taxol in Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02549209	Nicht E2
(11)	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. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563002	Nicht E1
(12)	NCT02628067	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628067	Nicht E6
(13)	NCT02630823	MK-3475 Immunotherapy in Endometrial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630823	Nicht E1
(14)	NCT02635360	Pembrolizumab and Chemoradiation Treatment for Advanced Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635360	Nicht E1
(15)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748	Nicht E1
(16)	NCT02728830	A Study of Pembrolizumab on the Tumoral Immunoprofile of Gynecologic Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728830	Nicht E1
(17)	NCT02834052	Pembrolizumab + Poly-ICLC in MRP Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834052	Nicht E1
(18)	NCT02853318	Pembrolizumab, Bevacizumab, and Cyclophosphamide in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853318	Nicht E2
(19)	NCT02899793	Pembrolizumab in Ultramutated and Hypermutated Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02899793	Nicht E6
(20)	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989	Nicht E2

(21)	NCT02981524	Study of GVAX (With CY) and Pembrolizumab in MMR-p Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981524	Nicht E1
(22)	NCT03006887	Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887	Nicht E2
(23)	NCT03144466	A Study of Pembrolizumab And Platinum With Radiotherapy in Cervix Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144466	Nicht E1
(24)	NCT03192059	Study of Pembrolizumab, Radiation and Immune Modulatory Cocktail in Cervical/Uterine Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03192059	Nicht E2
(25)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667	Nicht E1
(26)	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935	Nicht E2
(27)	NCT03257163	Pembrolizumab, Capecitabine, and Radiation Therapy in Treating Patients With Mismatch-Repair Deficient and Epstein-Barr Virus Positive Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257163	Nicht E1
(28)	NCT03276013	Pembrolizumab in Combination With Doxorubicin in Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03276013	Nicht E2
(29)	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352	Nicht E1
(30)	NCT03310567	A Study of Pembrolizumab in Combination With Epcadostat in Women With Recurrent/Metastatic Endometrial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310567	Nicht E2
(31)	NCT03311334	A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311334	Nicht E2

(32)	NCT03367871	Combination Pembrolizumab, Chemotherapy and Bevacizumab in Patients With Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03367871	Nicht E1
(33)	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: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396926	Nicht E1
(34)	NCT03407976	Apatinib With Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407976	Nicht E2
(35)	NCT03444376	The Combination of GX-188E Vaccination and Pembrolizumab in Patients With HPV 16 and/or 18+ Advanced Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03444376	Nicht E2
(36)	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454451	Nicht E2
(37)	NCT03514121	FPA150 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514121	Nicht E2
(38)	NCT03517449	Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With Advanced Endometrial Cancer (MK-3475-775/E7080-G000-309 Per Merck Standard Convention [KEYNOTE-775]). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03517449	Nicht E2
(39)	NCT03519412	Pembrolizumab in MMR-Proficient Metastatic Colorectal Cancer Pharmacologically Primed to Trigger Hypermutation Status. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03519412	Nicht E1
(40)	NCT03544723	Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723	Nicht E2

(41)	NCT03635567	Efficacy and Safety Study of First-line Treatment With Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Women With Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (MK-3475-826/KEYNOTE-826). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03635567	Nicht E1
(42)	NCT03638297	PD-1 Antibody Combined With COX Inhibitor in MSI-H/dMMR or High TMB Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638297	Nicht E1
(43)	NCT03694834	Window of Opportunity Study of Pembrolizumab in Early Stage, High Grade Obesity-driven Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03694834	Nicht E1
(44)	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850	Nicht E1
(45)	NCT03786081	Safety and Efficacy of Tisotumab Vedotin Monotherapy & in Combination With Other Cancer Agents in Subjects With Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03786081	Nicht E1
(46)	NCT03832569	Study of Pembrolizumab Following Surgery in Patients With Microsatellite Instability High (MSI-H) Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832569	Nicht E1
(47)	NCT03835819	A Phase 2 Study of Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853) and Pembrolizumab in Endometrial Cancer (EC). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03835819	Nicht E2
(48)	NCT03836352	Study of an Immunotherapeutic, DPX-Survivac, in Combination With Low Dose Cyclophosphamide & Pembrolizumab, in Subjects With Selected Advanced & Recurrent Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836352	Nicht E2
(49)	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110	Nicht E2
(50)	NCT03849469	A Study of XmAb®22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469	Nicht E2

(51)	NCT03871959	Pembrolizumab In Combination With Debio 1143 In Pancreatic and Colorectal Advanced/Metastatic Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871959	Nicht E1
(52)	NCT03884101	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for Endometrial Carcinoma (ENGOT-en9 / MK-7902-001). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03884101	Nicht E2
(53)	NCT03914612	Testing the Addition of the Immunotherapy Drug Pembrolizumab to the Usual Chemotherapy Treatment (Paclitaxel and Carboplatin) in Stage III-IV or Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03914612	Nicht E2
(54)	NCT03932409	Frontline Immunotherapy Combined With Radiation and Chemotherapy in High Risk Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03932409	Nicht E2
(55)	NCT04001101	Anti-PD-1 +/- RT for MSI-H Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04001101	Nicht E1
(56)	NCT04014530	Pembrolizumab With Ataluren in Patients With Metastatic pMMR and dMMR Colorectal Carcinoma or Metastatic dMMR Endometrial Carcinoma: the ATAPEMBRO Study. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04014530	Nicht E2
(57)	NCT04082572	Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Mismatch Repair Deficient Locally Advanced Solid Cancers. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082572	Nicht E1
(58)	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. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04098068	0
(59)	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. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04104893	Nicht E1
(60)	NCT04114136	Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136	Nicht E2

(61)	NCT04116320	Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320	Nicht E2
(62)	NCT04119830	Rintatolimod and Pembrolizumab for the Treatment of Refractory Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04119830	Nicht E1
(63)	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872	Nicht E2
(64)	NCT04197219	Pembrolizumab With Axitinib in Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04197219	Nicht E2
(65)	NCT04214067	Testing the Addition of the Immunotherapy Drug, Pembrolizumab, to the Usual Radiation Treatment for Newly Diagnosed Early Stage High Intermediate Risk Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04214067	Nicht E2
(66)	NCT04221945	Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) For The Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer (MK-3475-A18/KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04221945	Nicht E1
(67)	NCT04230954	Cabozantinib Plus Pembrolizumab for Recurrent, Persistent and/or Metastatic Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04230954	Nicht E1
(68)	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113	Nicht E2
(69)	NCT04238988	Carboplatin-Paclitaxel-Pembrolizumab in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04238988	Nicht E1
(70)	NCT04262089	Neo-adjuvant Pembrolizumab in dMMR/ POLE-EDM Uterine Cancer Patients: a Feasibility Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04262089	Nicht E1
(71)	NCT04344795	Phase 1a/1b Study of TPST-1495 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04344795	0

(72)	NCT04357873	Efficacy of Immunotherapy Plus a Drug in Patients With Progressive Advanced Mucosal Cancer of Different Locations. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04357873	Nicht E2
(73)	NCT04460456	A Study of SBT6050 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced HER2 Expressing Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460456	Nicht E2
(74)	NCT04483544	Pembrolizumab and Olaparib in Cervical Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04483544	Nicht E1
(75)	NCT04611139	Pilot Trial of SP-2577 Plus Pembrolizumab in Select Gynecologic Cancers. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04611139	Nicht E2
(76)	NCT04634877	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy in Participants With Newly Diagnosed Endometrial Cancer After Surgery With Curative Intent (MK-3475-B21 / KEYNOTE-B21 / ENGOT-en11 / GOG-3053). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04634877	Nicht E2
(77)	NCT04641728	Pembrolizumab Plus Olaparib in Patients With Recurrent Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04641728	Nicht E1
(78)	NCT04652076	GYNecological Cancers Treated With NETrin mAbs in Combination With Chemotherapy and /or Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04652076	Nicht E1
(79)	NCT04712851	Pembrolizumab for the Treatment of High-Grade Vulvar, Vaginal, or Cervical Intraepithelial Neoplasia. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04712851	Nicht E1
(80)	NCT04781088	Lenvatinib, Pembrolizumab, and Paclitaxel for the Treatment of Recurrent Endometrial, Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04781088	Nicht E2
(81)	NCT04795661	Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in Perioperative Setting. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04795661	Nicht E1

(82)	NCT04800627	Pevonedistat and Pembrolizumab for the Treatment of dMMR/MSI-H Metastatic or Locally Advanced Unresectable Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04800627	Nicht E2
(83)	NCT04865289	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for Endometrial Carcinoma (ENGOT-en9 / MK-7902-001) -China Extension Study. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04865289	Nicht E2
(84)	NCT04865887	Pembrolizumab and Lenvatinib in Advanced Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04865887	Nicht E1
(85)	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: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895722	Nicht E1
(86)	NCT04919629	APL-2 and Pembrolizumab Versus APL-2, Pembrolizumab and Bevacizumab Versus Bevacizumab Alone for the Treatment of Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer and Malignant Effusion. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04919629	Nicht E2
(87)	NCT04956640	Study of LY3537982 in Cancer Patients With a Specific Genetic Mutation (KRAS G12C). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04956640	Nicht E2
(88)	NCT05007106	MK-7684A With or Without Other Anticancer Therapies in Participants With Selected Solid Tumors (MK-7684A-005) (KEYVIBE-005). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05007106	Nicht E1
(89)	NCT05035381	PD-1 Inhibitor Combined With Bevacizumab and FOLFIRI Regimen in the Second-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05035381	Nicht E1
(90)	NCT05036681	A Phase II Study of Futibatinib and Pembrolizumab in Metastatic Microsatellite Stable Endometrial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05036681	Nicht E1
(91)	NCT05039801	IACS-6274 With or Without Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05039801	Nicht E2

(92)	NCT05069935	FT538 in Combination With Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069935	Nicht E2
(93)	NCT05077215	Efficacy and Safety of a Repurposed Drug Added to the Combination of Len Plus Pem in Advanced Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05077215	Nicht E2
(94)	NCT05093231	Pembrolizumab With Olaparib as Combined Therapy in Metastatic Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05093231	Nicht E1
(95)	NCT05098132	Phase 1a/1b Study of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05098132	Nicht E2
(96)	NCT05106127	Safety Lead-In Study of a Repurposed Drug Added to the Combination of Len Plus Pem. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05106127	Nicht E2
(97)	NCT05147558	A Study of Pembrolizumab With Lenvatinib in Women With Advanced Uterine Carcinosarcoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05147558	Nicht E2
(98)	NCT05156268	A Study of Pembrolizumab and Olaparib in People With Endometrial Cancer or Endometrial Carcinosarcoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05156268	Nicht E2
(99)	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: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05173987	Nicht E3
(100)	NCT05197322	NEOadjuvant PembRolizumab In Stratified Medicine - ColoRectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05197322	Nicht E1
(101)	NCT05200559	T-regulatory Cell Depletion With E7777 Combined With Pembrolizumab in Recurrent or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05200559	Nicht E2

(102)	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: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05217446	Nicht E1
(103)	NCT05231122	Pembrolizumab Combined With Bevacizumab With or Without Agonist Anti-CD40 CDX-1140 for the Treatment of Patients With Recurrent Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05231122	Nicht E2
(104)	NCT05239741	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Chinese Participants With Stage IV Colorectal Cancer (MK-3475-C66). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05239741	Nicht E1
(105)	NCT05263492	Study of Lenvatinib w/ Pembro in Black Participants w/Mismatch Repair-Prof Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05263492	Nicht E2
(106)	NCT05269381	Personalized Neoantigen Peptide-Based Vaccine in Combination With Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors, The PNeoVCA Study. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05269381	Nicht E2
(107)	NCT02635672	Phase I Dose Escalation Study for VIP152 in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635672	Nicht E2
(108)	NCT03476681	Study of NEO-201 in Solid Tumors Expansion Cohorts. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03476681	Nicht E2
(109)	NCT03589339	NBTXR3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589339	Nicht E1
(110)	NCT03917381	Testing the Addition of the Immunotherapy Drug Pembrolizumab to the Usual Chemotherapy Treatment (Paclitaxel and Carboplatin) in Stage III-IV or Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03914612	Nicht E2
(111)	NCT04244552	A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04244552	Nicht E2

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

(112)	NCT04301011	Study of TBio-6517 Given Alone or in Combination With Pembrolizumab in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04301011	Nicht E1
(113)	NCT04344795	Phase 1a/1b Study of TPST-1495 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04344795	
(114)	NCT04485013	TTX-080 HLA-G Antagonist in Subjects With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04485013	Nicht E2
(115)	NCT04631731	Risk Factors of Immune-Checkpoint Inhibitors Mediated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04631731	Nicht E4
EU-CTR			
(116)	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17	Nicht E1
(117)	2012-004907-10	A Multi-Center, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Patients with Adv.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10	Nicht E1
(118)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002950-38	Nicht E1
(119)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001852-32	Nicht E1

(120)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002024-89	Nicht E1
(121)	2015-002067-41	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41	Nicht E6
(122)	2016-001569-97	A phase II Investigation of Pembrolizumab (Keytruda) in combination with radiation and an immune modulatory cocktail in patients with cervical and uterine cancer.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001569-97	Nicht E2
(123)	2016-003447-11	A Phase 2, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety Using Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-145) in Patients with Recurrent, Metastatic or Persistent Cervical Carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003447-11	Nicht E1
(124)	2016-004372-22	A Phase 1-2 Study of Ti-061 Alone and in combination with other anti-cancer agents in Patients with Advanced Malignancies. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004372-22	Nicht E2
(125)	2017-000300-26	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26	Nicht E2
(126)	2017-000931-15	PERSEUS1: Phase II Trial of the Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab For Patients Suffering from Metastatic Prostate Cancer.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000931-15	Nicht E1
(127)	2017-002824-26	Phase II trial of Pembrolizumab in combination with Doxorubicin in Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer (TOPIC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002824-26	Nicht E2

(128)	2017-004168-36	A phase II study of pembrolizumab in patients with advanced gynaecological clear cell cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004168-36	Nicht E1
(129)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004387-35	Nicht E2
(130)	2017-004752-34	Study of pembrolizumab combined with ataluren in Patients with metastatic pMMR and dMMR colorectal cancer adenocarcinomas or metastatic dMMR endometrial carcinoma: the ATAPEMBRO study.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004752-34	Nicht E2
(131)	2017-004758-40	A Phase 1b/2 Open-Label Trial of Tisotumab Vedotin (HuMax®-TF-ADC) Monotherapy and in Combination with Other Agents in Subjects with Recurrent or Stage IVB Cervical Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004758-40	Nicht E1
(132)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000224-34	Nicht E1
(133)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000618-39	Nicht E1
(134)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001400-11	Nicht E1

(135)	2018-001440-53	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Placebo for the First-Line Treatment of Persistent, Recurrent, or EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001440-53	Nicht E1
(136)	2018-001441-14	PEMBROLIZUMAB IN MMR-PROFICIENT METASTATIC COLORECTAL CANCER PHARMACOLOGICALLY PRIMED TO TRIGGER DYNAMIC HYPERMUTATION STATUS. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001441-14	Nicht E1
(137)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001757-27	Nicht E1
(138)	2018-003009-24	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for First-line Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (LEAP-.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003009-24	Nicht E2
(139)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003747-37	Nicht E1
(140)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000944-82	Nicht E1
(141)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002006-51	Nicht E1

(142)	2019-003152-37	A Randomized, Phase 3, Double-Blind Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab for the Treatment of High-risk, Locally Advanced Cervical Cancer (KEYNOTE-A18 / ENGOT-cx11/GOG-3047). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003152-37	Nicht E1
(143)	2019-004046-16	A Phase ½ First-in-Human Study of the Safety and Efficacy of IMC-F106C as a Single Agent and in Combination with Checkpoint Inhibitors in HLA-A*02:01-Positive Participants with Advanced PRAME-Pos.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004046-16	Nicht E2
(144)	2020-000138-16	A Phase 2b, Open-label, Single-arm, Multi-centre Study Assessing the Efficacy and Safety of Adavosertib as Treatment for Recurrent or Persistent Uterine Serous Carcinoma (ADAGIO). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000138-16	Nicht E2
(145)	2020-000172-38	A randomised, multicentre, open label, Phase I/II study to evaluate the safety (Phase I - safety run in), clinical and biological activity (Phase II) of a humanized monoclonal antibody targeting Ne.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000172-38	Nicht E2
(146)	2020-000540-60	MOUNTAINEER: A Phase 2, Open Label Study of Tucatinib Combined with Trastuzumab in Patients with HER2+ Metastatic Colorectal Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000540-60	Nicht E1
(147)	2020-001990-53	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) plus Chemotherapy Compared with Standard of Care Therapy as First-line Int.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001990-53	Nicht E1
(148)	2020-003424-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination With Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy for the Treatment of Newly Diagnosed High-Risk Endom.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003424-17	Nicht E2

(149)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005007-40	Nicht E2
(150)	2020-005114-18	A Phase 2, Multicenter, Multi Arm, Study to Evaluate MK-1308A (Co-formulated quavonlimab (MK-1308)/pembrolizumab) Versus Other Treatments in Participants with Microsatellite Instability-High (MSI- [...]). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005114-18	Nicht E1
(151)	2021-001009-56	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Basket Study of MK-7684A, a Coformation of Vibostolimab (MK-7684) with Pembrolizumab (MK-3475), With or Without Other Anticancer Therapies in Participants with Se [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001009-56	Nicht E2
(152)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001309-60	Nicht E1
(153)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002181-41	Nicht E1
(154)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002823-40	Nicht E1
(155)	2021-003185-12	A Phase 3 Randomized, Open-label, Active-comparator Controlled Clinical Study of Pembrolizumab versus Platinum Doublet Chemotherapy in Participants With Mismatch Repair Deficient (dMMR) Advanced or [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003185-12	Nicht E1

(156)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003715-26	Nicht E1
(157)	2021-003767-10	Phase II trial of Pembrolizumab and Olaparib in homologous-recombination deficient (HRD) advanced colorectal cancer (CRC).. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003767-10	Nicht E1
(158)	2021-004277-31	A phase I/IIa open label study to assess the safety, tolerability, immunogenicity and clinical activity of EI-201 mRNA immunotherapy given intravenously in subjects with recurrent or metastatic HPV [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004277-31	Nicht E1
(159)	2019-000318-12	MITO CERV 3:Phase II study on Carboplatin-Paclitaxel-Pembrolizumab in neoadjuvant treatment of locally advanced cervical cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000318-12	Nicht E1
(160)	2019-000907-34	A Phase I/II Study of TheraT® Vector(s) Expressing Human Papillomavirus 16 Positive (HPV 16+) Specific Antigens in Patients with HPV 16+ Confirmed Cancers. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000907-34	Nicht E1
(161)	2019-002247-23	Single arm phase II study on Pembrolizumab in preneoplastic high grade HPV-related vulvar and cervical lesions. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002247-23	Nicht E1
ICTRP			
(162)	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: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA	Nicht E1
(163)	EUCTR2015-002024-89-FI	Pembrolizumab vs Chemotherapy in Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Stage IV Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002024-89-FI	Nicht E1

(164)	EUCTR2015-002067-41-DE	PhII Trial of Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002067-41-DE	Nicht E6
(165)	EUCTR2017-004752-34-NL	Combining Ataluren with immunotherapy for the treatment of colorectal and endometrial cancer: the ATAPEMBRO study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004752-34-NL	Nicht E2
(166)	EUCTR2020-004289-20-DE	A Phase 3 Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Participants with Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004289-20-DE	Nicht E1
(167)	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: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005007-40-ES	Nicht E2
(168)	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: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005007-40-NL	Nicht E2
(169)	EUCTR2020-005114-18-DE	Phase 2 Basket study of Pembrolizumab or MK1308A in mCRC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-DE	Nicht E1
(170)	EUCTR2020-005114-18-PL	Phase 2 Basket study of Pembrolizumab or MK1308A in mCRC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-PL	Nicht E1
(171)	NCT01876511	Study of MK-3475 in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohorts A, B and C). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01876511	Nicht E1
(172)	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722	Nicht E2

(173)	NCT02359565	Pembrolizumab in Treating Younger Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory High-Grade Gliomas, Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas, Hypermutated Brain Tumors, Ependymoma or Medulloblastoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02359565	Nicht E1
(174)	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437136	Nicht E1
(175)	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: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563002	Nicht E1
(176)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748	Nicht E2
(177)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667	Nicht E1
(178)	NCT03257163	Pembrolizumab, Capecitabine, and Radiation Therapy in Treating Patients With Mismatch-Repair Deficient and Epstein-Barr Virus Positive Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257163	Nicht E1
(179)	NCT03396926	Pembrolizumab, Capecitabine, and Bevacizumab in Treating Patients With Microsatellite Stable Colorectal Cancer That Is Locally Advanced, Metastatic, or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396926	Nicht E1
(180)	NCT03407976	Apatinib With Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407976	Nicht E2

(181)	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850	Nicht E1
(182)	NCT03914612	Testing the Addition of the Immunotherapy Drug Pembrolizumab to the Usual Chemotherapy Treatment (Paclitaxel and Carboplatin) in Stage III-IV or Recurrent Endometrial Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03914612	Nicht E1
(183)	NCT04014530	Pembrolizumab With Ataluren in Patients With Metastatic pMMR and dMMR Colorectal Carcinoma or Metastatic dMMR Endometrial Carcinoma: the ATAPEMBRO Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04014530	Nicht E2
(184)	NCT04082572	Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Mismatch Repair Deficient Locally Advanced Solid Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04082572	Nicht E1
(185)	NCT04119830	Rintatolimod and Pembrolizumab for the Treatment of Refractory Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04119830	Nicht E1
(186)	NCT04214067	Testing the Addition of the Immunotherapy Drug, Pembrolizumab, to the Usual Radiation Treatment for Newly Diagnosed Early Stage High Intermediate Risk Endometrial Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04214067	Nicht E2
(187)	NCT04244552	A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244552	Nicht E1
(188)	NCT04795661	Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in Perioperative Setting. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04795661	Nicht E1

(189)	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: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04895722	Nicht E1
(190)	NCT05035381	PD-1 Inhibitor Combined With Bevacizumab and FOLFIRI Regimen in the Second-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05035381	Nicht E1
(191)	NCT05036681	A Phase II Study of Futibatinib and Pembrolizumab in Metastatic Microsatellite Stable Endometrial Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05036681	Nicht E1
(192)	NCT05039801	IACS-6274 With or Without Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05039801	Nicht E2

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden StudienNicht zutreffend. **Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen****Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche**

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	115	114	1
EU-CTR	46	45	1
ICTRP	31	30	1
Summe	192	189	3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT01174121	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174121	Nicht E1
(2)	NCT01876511	Study of MK-3475 in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohorts A, B and C). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01876511	Nicht E1
(3)	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722	Nicht E2
(4)	NCT02332668	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332668	Nicht E1
(5)	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. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02359565	Nicht E1
(6)	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393248	Nicht E2
(7)	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: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437136	Nicht E1
(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. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460198	Nicht E1
(9)	NCT02521844	A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of ETC-1922159 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02521844	Nicht E2
(10)	NCT02549209	Pembro/Carbo/Taxol in Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02549209	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(11)	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. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563002	Nicht E1
(12)	NCT02630823	MK-3475 Immunotherapy in Endometrial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630823	Nicht E1
(13)	NCT02635360	Pembrolizumab and Chemoradiation Treatment for Advanced Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635360	Nicht E1
(14)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748	Nicht E1
(15)	NCT02728830	A Study of Pembrolizumab on the Tumoral Immunoprofile of Gynecologic Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728830	Nicht E1
(16)	NCT02834052	Pembrolizumab + Poly-ICLC in MRP Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834052	Nicht E1
(17)	NCT02853318	Pembrolizumab, Bevacizumab, and Cyclophosphamide in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853318	Nicht E2
(18)	NCT02899793	Pembrolizumab in Ultramutated and Hypermutated Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02899793	Nicht E6
(19)	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989	Nicht E2
(20)	NCT02981524	Study of GVAX (With CY) and Pembrolizumab in MMR-p Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981524	Nicht E1
(21)	NCT03006887	Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887	Nicht E2
(22)	NCT03144466	A Study of Pembrolizumab And Platinum With Radiotherapy in Cervix Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144466	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(23)	NCT03192059	Study of Pembrolizumab, Radiation and Immune Modulatory Cocktail in Cervical/Uterine Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03192059	Nicht E2
(24)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667	Nicht E1
(25)	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935	Nicht E2
(26)	NCT03257163	Pembrolizumab, Capecitabine, and Radiation Therapy in Treating Patients With Mismatch-Repair Deficient and Epstein-Barr Virus Positive Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257163	Nicht E1
(27)	NCT03276013	Pembrolizumab in Combination With Doxorubicin in Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03276013	Nicht E2
(28)	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352	Nicht E1
(29)	NCT03310567	A Study of Pembrolizumab in Combination With Epcadostat in Women With Recurrent/Metastatic Endometrial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310567	Nicht E2
(30)	NCT03311334	A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311334	Nicht E2
(31)	NCT03367871	Combination Pembrolizumab, Chemotherapy and Bevacizumab in Patients With Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03367871	Nicht E1
(32)	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: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396926	Nicht E1
(33)	NCT03407976	Apatinib With Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407976	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(34)	NCT03444376	The Combination of GX-188E Vaccination and Pembrolizumab in Patients With HPV 16 and/or 18+ Advanced Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03444376	Nicht E2
(35)	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454451	Nicht E2
(36)	NCT03514121	FPA150 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514121	Nicht E2
(37)	NCT03517449	Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With Advanced Endometrial Cancer (MK-3475-775/E7080-G000-309 Per Merck Standard Convention [KEYNOTE-775]). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03517449	Nicht E2
(38)	NCT03519412	Pembrolizumab in MMR-Proficient Metastatic Colorectal Cancer Pharmacologically Primed to Trigger Hypermutation Status. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03519412	Nicht E1
(39)	NCT03544723	Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723	Nicht E2
(40)	NCT03635567	Efficacy and Safety Study of First-line Treatment With Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Women With Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (MK-3475-826/KEYNOTE-826). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03635567	Nicht E1
(41)	NCT03638297	PD-1 Antibody Combined With COX Inhibitor in MSI-H/dMMR or High TMB Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638297	Nicht E1
(42)	NCT03694834	Window of Opportunity Study of Pembrolizumab in Early Stage, High Grade Obesity-driven Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03694834	Nicht E1
(43)	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850	Nicht E1
(44)	NCT03786081	Safety and Efficacy of Tisotumab Vedotin Monotherapy & in Combination With Other Cancer Agents in Subjects With Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03786081	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(45)	NCT03832569	Study of Pembrolizumab Following Surgery in Patients With Microsatellite Instability High (MSI-H) Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832569	Nicht E1
(46)	NCT03835819	A Phase 2 Study of Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853) and Pembrolizumab in Endometrial Cancer (EC). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03835819	Nicht E2
(47)	NCT03836352	Study of an Immunotherapeutic, DPX-Survivac, in Combination With Low Dose Cyclophosphamide & Pembrolizumab, in Subjects With Selected Advanced & Recurrent Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836352	Nicht E2
(48)	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110	Nicht E2
(49)	NCT03849469	A Study of XmAb@22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469	Nicht E2
(50)	NCT03871959	Pembrolizumab In Combination With Debio 1143 In Pancreatic and Colorectal Advanced/Metastatic Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871959	Nicht E1
(521)	NCT03884101	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for Endometrial Carcinoma (ENGOT-en9 / MK-7902-001). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03884101	Nicht E2
(52)	NCT03914612	Testing the Addition of the Immunotherapy Drug Pembrolizumab to the Usual Chemotherapy Treatment (Paclitaxel and Carboplatin) in Stage III-IV or Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03914612	Nicht E2
(53)	NCT03932409	Frontline Immunotherapy Combined With Radiation and Chemotherapy in High Risk Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03932409	Nicht E2
(54)	NCT04001101	Anti-PD-1 +/- RT for MSI-H Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04001101	Nicht E1
(55)	NCT04014530	Pembrolizumab With Ataluren in Patients With Metastatic pMMR and dMMR Colorectal Carcinoma or Metastatic dMMR Endometrial Carcinoma: the ATAPEMBRO Study. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04014530	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(56)	NCT04082572	Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Mismatch Repair Deficient Locally Advanced Solid Cancers. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082572	Nicht E1
(57)	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. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04098068	0
(58)	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. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04104893	Nicht E1
(59)	NCT04114136	Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136	Nicht E2
(60)	NCT04116320	Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320	Nicht E2
(61)	NCT04119830	Rintatolimod and Pembrolizumab for the Treatment of Refractory Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04119830	Nicht E1
(62)	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872	Nicht E2
(63)	NCT04197219	Pembrolizumab With Axitinib in Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04197219	Nicht E2
(64)	NCT04214067	Testing the Addition of the Immunotherapy Drug, Pembrolizumab, to the Usual Radiation Treatment for Newly Diagnosed Early Stage High Intermediate Risk Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04214067	Nicht E2
(65)	NCT04221945	Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) For The Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer (MK-3475-A18/KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04221945	Nicht E1
(66)	NCT04230954	Cabozantinib Plus Pembrolizumab for Recurrent, Persistent and/or Metastatic Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04230954	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(67)	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113	Nicht E2
(68)	NCT04238988	Carboplatin-Paclitaxel-Pembrolizumab in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04238988	Nicht E1
(79)	NCT04262089	Neo-adjuvant Pembrolizumab in dMMR/ POLE-EDM Uterine Cancer Patients: a Feasibility Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04262089	Nicht E1
(70)	NCT04344795	Phase 1a/1b Study of TPST-1495 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04344795	0
(71)	NCT04357873	Efficacy of Immunotherapy Plus a Drug in Patients With Progressive Advanced Mucosal Cancer of Different Locations. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04357873	Nicht E2
(72)	NCT04460456	A Study of SBT6050 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced HER2 Expressing Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460456	Nicht E2
(73)	NCT04483544	Pembrolizumab and Olaparib in Cervical Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04483544	Nicht E1
(74)	NCT04611139	Pilot Trial of SP-2577 Plus Pembrolizumab in Select Gynecologic Cancers. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04611139	Nicht E2
(75)	NCT04634877	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy in Participants With Newly Diagnosed Endometrial Cancer After Surgery With Curative Intent (MK-3475-B21 / KEYNOTE-B21 / ENGOT-en11 / GOG-3053). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04634877	Nicht E2
(76)	NCT04641728	Pembrolizumab Plus Olaparib in Patients With Recurrent Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04641728	Nicht E1
(77)	NCT04652076	GYNecological Cancers Treated With NETrin mAbs in Combination With Chemotherapy and /or Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04652076	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(78)	NCT04712851	Pembrolizumab for the Treatment of High-Grade Vulvar, Vaginal, or Cervical Intraepithelial Neoplasia. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04712851	Nicht E1
(79)	NCT04781088	Lenvatinib, Pembrolizumab, and Paclitaxel for the Treatment of Recurrent Endometrial, Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04781088	Nicht E2
(80)	NCT04795661	Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in Perioperative Setting.. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04795661	Nicht E1
(81)	NCT04800627	Pevonedistat and Pembrolizumab for the Treatment of dMMR/MSI-H Metastatic or Locally Advanced Unresectable Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04800627	Nicht E2
(82)	NCT04865289	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for Endometrial Carcinoma (ENGOT-en9 / MK-7902-001) -China Extension Study. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04865289	Nicht E2
(83)	NCT04865887	Pembrolizumab and Lenvatinib in Advanced Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04865887	Nicht E1
(84)	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: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895722	Nicht E1
(85)	NCT04919629	APL-2 and Pembrolizumab Versus APL-2, Pembrolizumab and Bevacizumab Versus Bevacizumab Alone for the Treatment of Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer and Malignant Effusion. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04919629	Nicht E2
(86)	NCT04956640	Study of LY3537982 in Cancer Patients With a Specific Genetic Mutation (KRAS G12C). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04956640	Nicht E2
(87)	NCT05007106	MK-7684A With or Without Other Anticancer Therapies in Participants With Selected Solid Tumors (MK-7684A-005) (KEYVIBE-005). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05007106	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(88)	NCT05035381	PD-1 Inhibitor Combined With Bevacizumab and FOLFIRI Regimen in the Second-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05035381	Nicht E1
(89)	NCT05036681	A Phase II Study of Futibatinib and Pembrolizumab in Metastatic Microsatellite Stable Endometrial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05036681	Nicht E1
(90)	NCT05039801	IACS-6274 With or Without Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05039801	Nicht E2
(91)	NCT05069935	FT538 in Combination With Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069935	Nicht E2
(92)	NCT05077215	Efficacy and Safety of a Repurposed Drug Added to the Combination of Len Plus Pem in Advanced Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05077215	Nicht E2
(93)	NCT05093231	Pembrolizumab With Olaparib as Combined Therapy in Metastatic Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05093231	Nicht E1
(94)	NCT05098132	Phase 1a/1b Study of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05098132	Nicht E2
(95)	NCT05106127	Safety Lead-In Study of a Repurposed Drug Added to the Combination of Len Plus Pem. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05106127	Nicht E2
(96)	NCT05147558	A Study of Pembrolizumab With Lenvatinib in Women With Advanced Uterine Carcinosarcoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05147558	Nicht E2
(97)	NCT05156268	A Study of Pembrolizumab and Olaparib in People With Endometrial Cancer or Endometrial Carcinosarcoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05156268	Nicht E2
(98)	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: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05173987	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(99)	NCT05197322	NEOadjuvant Pembrolizumab In Stratified Medicine - ColoRectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05197322	Nicht E1
(100)	NCT05200559	T-regulatory Cell Depletion With E7777 Combined With Pembrolizumab in Recurrent or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05200559	Nicht E2
(101)	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: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05217446	Nicht E1
(102)	NCT05231122	Pembrolizumab Combined With Bevacizumab With or Without Agonist Anti-CD40 CDX-1140 for the Treatment of Patients With Recurrent Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05231122	Nicht E2
(103)	NCT05239741	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Chinese Participants With Stage IV Colorectal Cancer (MK-3475-C66). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05239741	Nicht E1
(104)	NCT05263492	Study of Lenvatinib w/ Pembro in Black Participants w/Mismatch Repair-Prof Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05263492	Nicht E2
(105)	NCT05269381	Personalized Neoantigen Peptide-Based Vaccine in Combination With Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors, The PNeoVCA Study. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05269381	Nicht E2
(106)	NCT02635672	Phase I Dose Escalation Study for VIP152 in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635672	Nicht E2
(107)	NCT03476681	Study of NEO-201 in Solid Tumors Expansion Cohorts. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03476681	Nicht E2
(108)	NCT03589339	NBTR3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589339	Nicht E1
(109)	NCT03917381	Testing the Addition of the Immunotherapy Drug Pembrolizumab to the Usual Chemotherapy Treatment (Paclitaxel and Carboplatin) in Stage III-IV or Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03917381	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(110)	NCT04244552	A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04244552	Nicht E2
(111)	NCT04301011	Study of TBio-6517 Given Alone or in Combination With Pembrolizumab in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04301011	Nicht E1
(112)	NCT04344795	Phase 1a/1b Study of TPST-1495 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04344795	
(113)	NCT04485013	TTX-080 HLA-G Antagonist in Subjects With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04485013	Nicht E2
(114)	NCT04631731	Risk Factors of Immune-Checkpoint Inhibitors Mediated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04631731	Nicht E4
EU-CTR			
(115)	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17	Nicht E1
(116)	2012-004907-10	A Multi-Center, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Patients with Adv.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10	Nicht E1
(117)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002950-38	Nicht E1
(118)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001852-32	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(119)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002024-89	Nicht E1
(120)	2016-001569-97	A phase II Investigation of Pembrolizumab (Keytruda) in combination with radiation and an immune modulatory cocktail in patients with cervical and uterine cancer.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001569-97	Nicht E2
(121)	2016-003447-11	A Phase 2, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety Using Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-145) in Patients with Recurrent, Metastatic or Persistent Cervical Carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003447-11	Nicht E1
(122)	2016-004372-22	A Phase 1-2 Study of Ti-061 Alone and in combination with other anti-cancer agents in Patients with Advanced Malignancies. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004372-22	Nicht E2
(123)	2017-000300-26	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26	Nicht E2
(124)	2017-000931-15	PERSEUS1: Phase II Trial of the Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab For Patients Suffering from Metastatic Prostate Cancer.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000931-15	Nicht E1
(125)	2017-002824-26	Phase II trial of Pembrolizumab in combination with Doxorubicin in Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer (TOPIC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002824-26	Nicht E2
(126)	2017-004168-36	A phase II study of pembrolizumab in patients with advanced gynaecological clear cell cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004168-36	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(127)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004387-35	Nicht E2
(128)	2017-004752-34	Study of pembrolizumab combined with ataluren in Patients with metastatic pMMR and dMMR colorectal cancer adenocarcinomas or metastatic dMMR endometrial carcinoma: the ATAPEMBRO study.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004752-34	Nicht E2
(129)	2017-004758-40	A Phase 1b/2 Open-Label Trial of Tisotumab Vedotin (HuMax®-TF-ADC) Monotherapy and in Combination with Other Agents in Subjects with Recurrent or Stage IVB Cervical Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004758-40	Nicht E1
(130)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000224-34	Nicht E1
(131)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000618-39	Nicht E1
(132)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001400-11	Nicht E1
(133)	2018-001440-53	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Placebo for the First-Line Treatment of Persistent, Recurrent, or EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001440-53	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(134)	2018-001441-14	PEMBROLIZUMAB IN MMR-PROFICIENT METASTATIC COLORECTAL CANCER PHARMACOLOGICALLY PRIMED TO TRIGGER DYNAMIC HYPERMUTATION STATUS. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001441-14	Nicht E1
(135)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001757-27	Nicht E1
(136)	2018-003009-24	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for First-line Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (LEAP-.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003009-24	Nicht E2
(137)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003747-37	Nicht E1
(138)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000944-82	Nicht E1
(139)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002006-51	Nicht E1
(140)	2019-003152-37	A Randomized, Phase 3, Double-Blind Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab for the Treatment of High-risk, Locally Advanced Cervical Cancer (KEYNOTE-A18 / ENGOT-cx11/GOG-3047). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003152-37	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(141)	2019-004046-16	A Phase ½ First-in-Human Study of the Safety and Efficacy of IMC-F106C as a Single Agent and in Combination with Checkpoint Inhibitors in HLA-A*02:01-Positive Participants with Advanced PRAME-Pos.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004046-16	Nicht E2
(142)	2020-000138-16	A Phase 2b, Open-label, Single-arm, Multi-centre Study Assessing the Efficacy and Safety of Adavosertib as Treatment for Recurrent or Persistent Uterine Serous Carcinoma (ADAGIO). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000138-16	Nicht E2
(143)	2020-000172-38	A randomised, multicentre, open label, Phase I/II study to evaluate the safety (Phase I - safety run in), clinical and biological activity (Phase II) of a humanized monoclonal antibody targeting Ne.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000172-38	Nicht E2
(144)	2020-000540-60	MOUNTAINEER: A Phase 2, Open Label Study of Tucatinib Combined with Trastuzumab in Patients with HER2+ Metastatic Colorectal Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000540-60	Nicht E1
(145)	2020-001990-53	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) plus Chemotherapy Compared with Standard of Care Therapy as First-line Int.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001990-53	Nicht E1
(146)	2020-003424-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination With Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy for the Treatment of Newly Diagnosed High-Risk Endom.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.5.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003424-17	Nicht E2
(147)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005007-40	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(148)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005114-18	Nicht E1
(149)	2021-001009-56	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Basket Study of MK-7684A, a Coformation of Vibostolimab (MK-7684) with Pembrolizumab (MK-3475), With or Without Other Anticancer Therapies in Participants with Se [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001009-56	Nicht E2
(150)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001309-60	Nicht E1
(151)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002181-41	Nicht E1
(152)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002823-40	Nicht E1
(153)	2021-003185-12	A Phase 3 Randomized, Open-label, Active-comparator Controlled Clinical Study of Pembrolizumab versus Platinum Doublet Chemotherapy in Participants With Mismatch Repair Deficient (dMMR) Advanced or [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003185-12	Nicht E1
(154)	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-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003715-26	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(155)	2021-003767-10	Phase II trial of Pembrolizumab and Olaparib in homologous-recombination deficient (HRD) advanced colorectal cancer (CRC).. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003767-10	Nicht E1
(156)	2021-004277-31	A phase I/IIa open label study to assess the safety, tolerability, immunogenicity and clinical activity of EI-201 mRNA immunotherapy given intravenously in subjects with recurrent or metastatic HPV [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004277-31	Nicht E1
(157)	2019-000318-12	MITO CERV 3:Phase II study on Carboplatin-Paclitaxel-Pembrolizumab in neoadjuvant treatment of locally advanced cervical cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000318-12	Nicht E1
(158)	2019-000907-34	A Phase I/II Study of TheraT® Vector(s) Expressing Human Papillomavirus 16 Positive (HPV 16+) Specific Antigens in Patients with HPV 16+ Confirmed Cancers. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000907-34	Nicht E1
(159)	2019-002247-23	Single arm phase II study on Pembrolizumab in preneoplastic high grade HPV-related vulvar and cervical lesions. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002247-23	Nicht E1
ICTRP			
(160)	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: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA	Nicht E1
(161)	EUCTR2015-002024-89-FI	Pembrolizumab vs Chemotherapy in Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Stage IV Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002024-89-FI	Nicht E1
(162)	EUCTR2017-004752-34-NL	Combining Ataluren with immunotherapy for the treatment of colorectal and endometrial cancer: the ATAPEMBRO study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004752-34-NL	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(163)	EUCTR2020-004289-20-DE	A Phase 3 Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Participants with Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004289-20-DE	Nicht E1
(164)	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: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005007-40-ES	Nicht E2
(165)	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: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005007-40-NL	Nicht E2
(166)	EUCTR2020-005114-18-DE	Phase 2 Basket study of Pembrolizumab or MK1308A in mCRC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-DE	Nicht E1
(167)	EUCTR2020-005114-18-PL	Phase 2 Basket study of Pembrolizumab or MK1308A in mCRC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-PL	Nicht E1
(168)	NCT01876511	Study of MK-3475 in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohorts A, B and C). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01876511	Nicht E1
(169)	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722	Nicht E2
(170)	NCT02359565	Pembrolizumab in Treating Younger Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory High-Grade Gliomas, Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas, Hypermutated Brain Tumors, Ependymoma or Medulloblastoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02359565	Nicht E1
(171)	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437136	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(172)	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: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563002	Nicht E1
(173)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748	Nicht E2
(174)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667	Nicht E1
(175)	NCT03257163	Pembrolizumab, Capecitabine, and Radiation Therapy in Treating Patients With Mismatch-Repair Deficient and Epstein-Barr Virus Positive Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257163	Nicht E1
(176)	NCT03396926	Pembrolizumab, Capecitabine, and Bevacizumab in Treating Patients With Microsatellite Stable Colorectal Cancer That Is Locally Advanced, Metastatic, or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396926	Nicht E1
(177)	NCT03407976	Apatinib With Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407976	Nicht E2
(178)	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850	Nicht E1
(179)	NCT03914612	Testing the Addition of the Immunotherapy Drug Pembrolizumab to the Usual Chemotherapy Treatment (Paclitaxel and Carboplatin) in Stage III-IV or Recurrent Endometrial Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03914612	Nicht E1
(180)	NCT04014530	Pembrolizumab With Ataluren in Patients With Metastatic pMMR and dMMR Colorectal Carcinoma or Metastatic dMMR Endometrial Carcinoma: the ATAPEMBRO Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04014530	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(181)	NCT04082572	Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Mismatch Repair Deficient Locally Advanced Solid Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04082572	Nicht E1
(182)	NCT04119830	Rintatolimod and Pembrolizumab for the Treatment of Refractory Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04119830	Nicht E1
(183)	NCT04214067	Testing the Addition of the Immunotherapy Drug, Pembrolizumab, to the Usual Radiation Treatment for Newly Diagnosed Early Stage High Intermediate Risk Endometrial Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04214067	Nicht E2
(184)	NCT04244552	A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244552	Nicht E1
(185)	NCT04795661	Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in Perioperative Setting. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04795661	Nicht E1
(186)	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: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04895722	Nicht E1
(187)	NCT05035381	PD-1 Inhibitor Combined With Bevacizumab and FOLFIRI Regimen in the Second-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05035381	Nicht E1
(188)	NCT05036681	A Phase II Study of Futibatinib and Pembrolizumab in Metastatic Microsatellite Stable Endometrial Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05036681	Nicht E1
(189)	NCT05039801	IACS-6274 With or Without Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 06.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05039801	Nicht E2

Suche nach Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	32	32	0
EU-CTR	27	26	1
ICTRP	5	5	0
Summe	64	63	1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT05263492	Study of Lenvatinib w/ Pembro in Black Participants w/Mismatch Repair-Prof Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05263492	Nicht E2
(2)	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: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05173987	Nicht E7
(3)	NCT05201547	Endometrial Cancer Patientes MMR Deficient Comparing Chimiotherapy vs Dostarlimab in First Line. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05201547	Nicht E2
(4)	NCT04774419	Radiation and TSR-042 in People With Endometrial Cancer After They Receive Surgery. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04774419	Nicht E1
(5)	NCT04906382	Tislelizumab for the Treatment of Recurrent Mismatch Repair Deficient Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04906382	Nicht E2
(6)	NCT03744962	MSI in Circulatory DNA of Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03744962	Nicht E1
(7)	NCT02912572	Avelumab in Patients With MSS, MSI-H and POLE-mutated Recurrent or Persistent Endometrial Cancer and of Avelumab/Talazoparib and Avelumab/Axitinib in Patients With MSS Recurrent or Persistent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912572	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(8)	NCT05112601	Testing Nivolumab With or Without Ipilimumab in Deficient Mismatch Repair System (dMMR) Recurrent Endometrial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05112601	Nicht E2
(9)	NCT04516083	Lynch Syndrome Can be Diagnosed Just From Somatic Mismatch Repair Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04516083	Nicht E6
(10)	NCT04197219	Pembrolizumab With Axitinib in Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04197219	Nicht E7
(11)	NCT05257057	Frequency of Endometrial Cancer Precursors Associated With Lynch Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05257057	Nicht E4
(12)	NCT03460483	Universal Endometrial Cancer DNA Sequencing for Detection of Lynch Syndrome and Personalized Care. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460483	Nicht E6
(13)	NCT02127151	A Parp Inhibitor (BMN 673) for Inoperable Advanced eNDometrial cAncer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02127151	Nicht E6
(14)	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: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04214067	Nicht E1
(15)	NCT02982486	A Phase II of Nivolumab Plus Ipilimumab in Non-resectable Sarcoma and Endometrial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02982486	Nicht E7
(16)	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: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04014530	Nicht E2
(17)	NCT03241745	A Study of Nivolumab in Selected Uterine Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241745	Nicht E7
(18)	NCT02628067	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628067	Nicht E2
(19)	NCT03745950	UTOLA: UTerin OLaparib. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03745950	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(20)	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: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722	Nicht E1
(21)	NCT03538028	A Safety and Tolerability Study of INCAGN02385 in Select Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03538028	Nicht E2
(22)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748	Nicht E2
(23)	NCT03452774	SYNERGY-AI: Artificial Intelligence Based Precision Oncology Clinical Trial Matching and Registry. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03452774	Nicht E6
(24)	NCT04802876	Efficacy of Spartalizumab Across Multiple Cancer-types in Patients With PD1-high mRNA Expressing Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04802876	Nicht E1
(25)	NCT04272034	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of INCB099318 in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04272034	Nicht E1
(26)	NCT03517488	A Study of XmAb®20717 in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03517488	Nicht E1
(27)	NCT02635672	Phase I Dose Escalation Study for VIP152 in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635672	Nicht E2
(28)	NCT04458259	Study of PF-07265807 in Participants With Metastatic Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04458259	Nicht E2
(29)	NCT03241173	A Study Exploring the Safety and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241173	Nicht E1
(30)	NCT02715284	Study of TSR-042, an Anti-programmed Cell Death-1 Receptor (PD-1) Monoclonal Antibody, in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715284	Nicht E2
(31)	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(32)	NCT03126110	Phase ½ Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126110	Nicht E1
EU-CTR			
(33)	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: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003009-24	Nicht E1
(34)	2020-000496-20	An Umbrella Study of INCMGA00012 Alone and in Combination With Other Therapies in Participants With Advanced or Metastatic Endometrial Cancer Who Have Progressed on or After Platinum-Based Chemothe [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000496-20	Nicht E2
(35)	2019-004112-60	A Randomised, Multicentre, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of First-line Carboplatin and Paclitaxel in Combination with Durvalumab, Followed by Maintenance Durvalumab with or with [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004112-60	Nicht E1
(36)	2018-000843-14	A phase II multicenter, open-label, single arm trial of avelumab in combination with pegylated liposomal doxorubicin in recurrent/metastatic endometrial cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000843-14	Nicht E2
(37)	2013-003469-32	A Single Arm Phase II trial of BMN 673 for inoperable, advanced endometrial cancer with retrospective PTEN, MSI and MRE11 analysis.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003469-32	Nicht E7
(38)	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: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003424-17	Nicht E1
(39)	2021-003185-12	A Phase 3 Randomized, Open-label, Active-comparator Controlled Clinical Study of Pembrolizumab versus Platinum Doublet Chemotherapy in Participants With Mismatch Repair Deficient (dMMR) Advanced or [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003185-12	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(40)	2017-004752-34	Study of pembrolizumab combined with ataluren in Patients with metastatic pMMR and dMMR colorectal cancer adenocarcinomas or metastatic dMMR endometrial carcinoma: the ATAPEMBRO study.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004752-34	Nicht E2
(41)	2014-000411-14	A randomised double blind dose non-inferiority trial of a daily dose of 600mg versus 300mg versus 100mg of enteric coated aspirin as a cancer preventive in carriers of a germline pathological mismatch [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000411-14	Nicht E1
(42)	2019-001576-11	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) plus Carboplatin-paclitaxel versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Patients with Recurrent or Primary Advanced [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001576-11	Nicht E2
(43)	2016-002079-93	A Phase ½, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCAGN01949 in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002079-93	Nicht E1
(44)	2016-004989-25	A Phase ½ Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25	Nicht E1
(45)	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: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001009-56	Nicht E2
(46)	2018-002344-81	An open-label, Phase II, platform trial evaluating safety and efficacy of multiple BI 754091 anti-PD-1 based combination regimens in PD-(L)1 naïve and PD-(L)1 pretreated patient populations with ad [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002344-81	Nicht E1
(47)	2016-000461-23	An Open-label Phase 2 Multi-cohort Trial of Nivolumab in Advanced or Metastatic Malignancies. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000461-23	Nicht E2
(48)	2018-004575-12	DOMEC - phase II trial of Durvalumab (MEDI4736) and Olaparib in Metastatic/recurrent Endometrial Cancer, a DGOG trial.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter:	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004575-12	
(49)	2021-001637-39	Phase 1 Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Clinical Activity of RP-6306 Alone or in Combination with RP-3500 in Patients with Advanced Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001637-39	Nicht E2
(50)	2016-003548-35	Mesalamine for Colorectal Cancer Prevention Program in Lynch syndrome. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003548-35	Nicht E1
(51)	2019-003011-55	Mesalamine for Colorectal Cancer Prevention Program in Lynch Syndrome. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003011-55	Nicht E1
(52)	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: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000172-38	Nicht E2
(53)	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: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41	Nicht E2
(54)	2006-001815-30	Prevention Of Endometrial Tumours (POET). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001815-30	Nicht E1
(55)	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: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000138-16	Nicht E1
(56)	2018-003546-16	SMARTPLUS-106: Debio 1143 a SMAC Mimetic In Combination With Nivolumab In Patients Failing Prior PD-1/PD-L1 Treatment: A Basket Trial A dose-optimization, exploratory phase Ib/II study to assess [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003546-16	Nicht E7
(57)	2021-000518-40	RAINBO: Refining Adjuvant treatment IN endometrial cancer Based On molecular features, TransPORTEC platform trials - The MMRD-GREEN trial -. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000518-40	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(58)	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: 08.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002824-26	Nicht E2
ICTRP			
(59)	EUCTR2017-004752-34-NL	Combining Ataluren with immunotherapy for the treatment of colorectal and endometrial cancer: the ATAPEMBRO study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004752-34-NL	Nicht E2
(60)	NCT03538028	A Safety and Tolerability Study of INCAGN02385 in Select Advanced Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03538028	Nicht E2
(61)	EUCTR2016-004989-25-BE	A study exploring the safety, tolerability, and efficacy of INCAGN01876 in combination with immune therapies in subjects with advanced or metastatic malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004989-25-BE	Nicht E1
(62)	NCT03126110	Phase ½ Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126110	Nicht E1
(63)	EUCTR2015-002067-41-DE	PhII Trial of Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 08.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002067-41-DE	Nicht E2

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-106 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 4-106 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-106 (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). - Eine auswertbare Gewebeprobe von einer nicht bestrahlten Tumoraläsion zur Biomarkeranalyse.

		<ul style="list-style-type: none"> - 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-Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-, Anti- Anti-Programmed Cell Death-Ligand 2 (PD-L2)- oder einem anderen immunmodulierenden mAb erhalten. - Innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der PStudienbehandlung 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 ü	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 Ribonukleinsäure (Ribonucleic acid, 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 (Duration of Response, 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.

		<ul style="list-style-type: none"> - (Kohorte L): Bewertung von DOR und PFS (gemäß RECIST 1.1, bewertet durch den zentralen Bildgebungsanbieter) sowie OS bei Patienten, die Pembrolizumab erhalten und deren Beziehung zum MSI-H-Status des Tumors. - (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 1.100 Patienten in diese Studie aufgenommen werden. Aufgrund der schnellen Rekrutierung wurde die Biomarker-Anreicherung nicht implementiert und die Rekrutierung in den Kohorten A-J wird fortgesetzt, bis etwa 100 Patienten in jeder Kohorte eingeschlossen sind. Darüber hinaus können etwa 350 Patienten in die MSI-H-Kohorte K aufgenommen werden. Zum Stichtag für diesen Bericht wurden 351 Patienten der Kohorte K zugeordnet.</p> <p>Bei einer Mindestzahl von 200 eingeschlossenen Patienten liegt die Wahrscheinlichkeit, im 95 %-KI der ORR-Punktschätzung ohne die SOC-ORR zu liegen, bei > 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</p>

		<p>Zwischenanalysen jedoch nicht in der ursprünglichen Gruppe von etwa 50 Patienten in jeder Kohorte durchgeführt, wie im Protokoll festgelegt. Die Studie setzte die Rekrutierung unabhängig vom Biomarker-Status in den Gruppen A-J fort.</p> <p>Im Anschluss an die erste Zwischenanalyse sind etwa vierteljährlich weitere Zwischenanalysen geplant, die Gruppen von Patienten aller Tumorarten einschließen, bei denen das Ansprechen bzw. der Fortschritt der Behandlung über mindestens einen bestimmten Zeitraum (z. B. mindestens 18 Wochen) beobachtet wurde. Darüber hinaus wird eine abschließende Analyse durchgeführt, wenn alle Patienten mehr als 45 Wochen lang in die Studie eingeschlossen waren.</p> <p>In jeder Zwischenanalyse sind die entsprechende objektive Ansprechrate und die Dauer des Ansprechens zu bewerten und in den folgenden Populationen (Unterpopulationen) zusammenzufassen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 1.350 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-

		<p>Treated)-Population, welche alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis Pembrolizumab erhielten und bei denen die Möglichkeit bestand, 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.

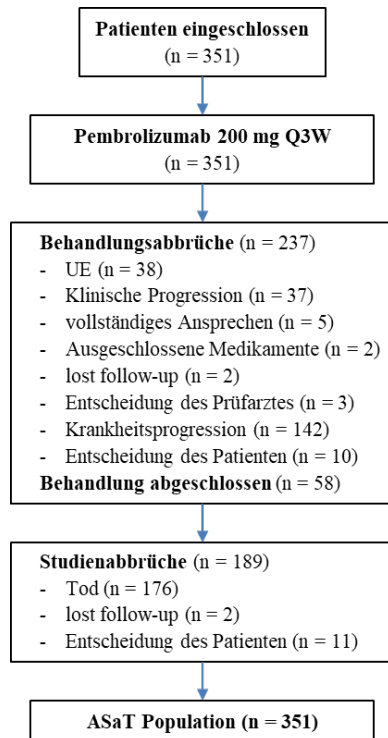


Abbildung 13 (Anhang): Flow-Chart für die Studie KEYNOTE 158

Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 775

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes bestehend aus Doxorubicin oder Paclitaxel bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom.</p> <p>Die primären Ziele der Studie sind die Überlegenheit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes bezüglich PFS und OS zu zeigen.</p> <p>H₁: Die Kombination aus Lenvatinib und Pembrolizumab ist bei pMMR-Patientinnen hinsichtlich PFS gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes überlegen.</p> <p>H₂: Die Kombination aus Lenvatinib und Pembrolizumab ist bei pMMR-Patientinnen hinsichtlich OS gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes überlegen.</p> <p>H₃: Die Kombination aus Lenvatinib und Pembrolizumab ist bei pMMR-Patientinnen hinsichtlich ORR gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes überlegen.</p> <p>H₄: Die Kombination aus Lenvatinib und Pembrolizumab ist bei Patientinnen hinsichtlich PFS gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes überlegen.</p> <p>H₅: Die Kombination aus Lenvatinib und Pembrolizumab ist bei Patientinnen hinsichtlich OS gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes überlegen.</p> <p>H₆: Die Kombination aus Lenvatinib und Pembrolizumab ist bei Patientinnen hinsichtlich ORR gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes überlegen.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, multizentrische, offene Phase-III Studie</p> <p>Geeignete Patientinnen wurden mit Zuteilungsverhältnis 1 : 1 in folgende Behandlungsgruppen randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A: Lenvatinib 20 mg QD in Kombination mit Pembrolizumab 200 mg Q3W • Arm B: Therapie nach Maßgabe des Arztes bestehend aus entweder Doxorubicin 60 mg/m² Q3W oder Paclitaxel 80 mg/m²

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		einmal wöchentlich für 3 Wochen, danach 1 Woche Unterbrechung
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 01 am 21. März 2018 (Länderspezifisch für Deutschland) Berücksichtigung der länderspezifischen Anforderungen an HIV/HBV/HCV-Tests und Schwangerschaftstests beim Screening</p> <p>Amendment 02 am 06. Juni 2018 (Länderspezifisch für Großbritannien) Berücksichtigung der länderspezifischen Anforderungen an HIV/HBV/HCV-Tests beim Screening und bei der Verhütung.</p> <p>Amendment 03 am 31. August 2018 Amendment, um Klarheit über die Anzahl der vorherigen Behandlungslinien zu schaffen, die für die Studie in Frage kommen.</p> <p>Amendment 04 am 01. Oktober 2018 (Länderspezifisch für Deutschland) Änderung, um den länderspezifischen Anforderungen an HIV/HBV/HCV-Tests und Schwangerschaftstests Rechnung zu tragen und die in Amendment 03 vorgenommenen Änderungen zu übernehmen, um Klarheit in Bezug auf die Anzahl der vorherigen Behandlungslinien zu schaffen, die für die Teilnahme an der Studie erforderlich sind.</p> <p>Amendment 05 am 02. Oktober 2018 (Länderspezifisch für Großbritannien) Änderung, um den länderspezifischen Anforderungen an HIV/HBV/HCV-Tests zu berücksichtigen und die in Amendment 03 vorgenommenen Änderungen zu übernehmen, um Klarheit in Bezug auf die Anzahl der vorherigen Behandlungslinien zu schaffen, die für die Teilnahme an der Studie erforderlich sind.</p> <p>Amendment 06 am 18. Februar 2020 Überarbeitung des statistischen Analyseplans, um eine Interim-Wirksamkeitsanalyse zur Bewertung der Überlegenheit von PFS und OS hinzuzufügen.</p> <p>Amendment 07 am 12. Juni 2020 Überarbeitung des statistischen Analyseplans, um den Zeitplan für die Interim-Wirksamkeitsanalyse zu ändern in Absprache mit den Gesundheitsbehörden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 08 am 15. Juni 2021</p> <p>Um einen Behandlungswechsel von TPC zu Levatinib + Pembrolizumab zum Zeitpunkt einer Progression zu ermöglichen und die Interimsanalyse 2 zu entfernen, da die Zielvorgaben für diese Analyse (einschließlich der finalen PFS-Analyse) bereits eingetreten sind.</p>
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/ Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologisch bestätigtes Endometriumkarzinom • Dokumentierter Nachweis von fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Endometriumkarzinom • Röntgenologischer Nachweis einer Krankheitsprogression nach einer vorherigen systemischen, platinbasierten Chemotherapie-Behandlung (es gibt keine Einschränkung bezüglich einer vorherigen Hormontherapie) • Bereitstellung einer frischen oder archivierten Tumorprobe zur Bestimmung des MMR-Status • Hatte mindestens eine messbare Zielläsion gemäß RECIST 1.1, einschließlich einer nicht-nodalen Zielläsion ≥ 1 cm im längsten Durchmesser und LN-Läsion mit $\geq 1,5$ cm in der Achse • ECOG-Status von 0 oder 1 <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Karzinosarkom (bösartiger gemischter Müllerscher Tumor), endometriales Leiomyosarkom und endometriale Stromasarkome • ZNS-Metastasen, es sei denn, die Patientin hat eine lokale Therapie abgeschlossen und hat die Verwendung von Kortikosteroiden für diese Indikation für mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung in dieser Studie beendet • Eine gastrointestinale Malabsorption, eine gastrointestinale Anastomose oder eine andere Erkrankung, die die Absorption von Lenvatinib beeinträchtigen könnte • Eine bestehende gastrointestinale oder nicht gastrointestinale Fistel Grad ≥ 3 • Eine signifikante kardiovaskuläre Beeinträchtigung innerhalb von 12 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patientin hatte eine Diagnose von Immunschwäche oder eine chronische systemische Steroidtherapie erhalten (äquivalent einer Dosierung von mehr als 10 mg Prednison pro Tag) oder eine andere Form der Immunsuppressive Therapie innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments • Eine aktive Autoimmunerkrankung (mit Ausnahme von Psoriasis), die eine systemische Behandlung in den letzten 2 Jahren erforderte. Eine Substitutionstherapie wird nicht als eine Form der systemischen Behandlung betrachtet • Mehr als eine vorherige systemische Chemotherapie (außer adjuvant oder neoadjuvant) für Endometriumkarzinom erhalten. Patientinnen können insgesamt bis zu zwei platinbasierte Chemotherapien erhalten haben, solange eine davon in der neoadjuvanten oder adjuvanten Behandlung verabreicht wurde • Vorherige Behandlung, die auf die VEGF-gesteuerte Angiogenese abzielt, einem Anti-PD-1, Anti-PD-L1- oder PD-L2-Mittel • Urinprotein ≥ 1 g/24 h • Verlängerung des QTc-Intervalls auf > 480 ms • Die LVEF lag unterhalb des institutionellen (oder lokalen Labor-) Normalbereichs, bestimmt durch MUGA oder ECHO
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 167 Zentren in 21 Ländern durchgeführt: Argentinien, Australien, Brasilien, Kanada, Kolumbien, Frankreich, Deutschland, Irland, Israel, Italien, Japan, Korea, Mexiko, Neuseeland, Polen, Russland, Spanien, Taiwan, Türkei, Großbritannien und USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Arm A:</u> Lenvatinib 20 mg QD in Kombination mit Pembrolizumab 200 mg Q3W <u>Arm B:</u> Therapie nach Maßgabe des Arztes bestehend aus entweder Doxorubicin 60 mg/m ² Q3W oder Paclitaxel 80 mg/m ² einmal wöchentlich für 3 Wochen, danach 1 Woche Unterbrechung
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der	Primäre Zielkriterien/Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • PFS, definiert als die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression bestimmt durch BICR gemäß RECIST 1.1 oder bis zum Tod

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS, definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache <p>Sekundäre Zielkriterien/Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR, definiert als der Anteil an Patientinnen, die mindestens ein partielles Ansprechen (CR + PR) bestimmt durch BICR gemäß RECIST 1.1 erreichen • Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 • Sicherheit • Pharmakokinetik von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab • Clearance und AUC von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl wurde basierend auf den primären Endpunkten PFS und OS geschätzt. Insgesamt sollten ca. 780 Patientinnen (einschließlich 660 Patientinnen mit pMMR und 120 Patientinnen mit dMMR) im Verhältnis 1 : 1 randomisiert werden.</p> <p>Die Studie ist so ausgelegt, dass sie eine Power von 90% hat, um einen statistisch signifikanten Unterschied für OS bei einseitigem $\alpha=0,0245$ festzustellen. Als Ergebnis wird die Studie auch mindestens eine Power von 99 % haben, um einen statistisch signifikanten Unterschied für PFS bei einseitigem $\alpha=0,0005$ festzustellen.</p> <p>Unter der Annahme einer Rekrutierungsperiode von 19 Monaten und einer Follow-up-Phase von 24 Monaten werden insgesamt 660 Patientinnen benötigt, um 526 Todesfälle bis zum Zeitpunkt von 43 Monaten nach Randomisierung der ersten Patientin, festzustellen.</p> <p>Für OS werden insgesamt 526 Todesfälle benötigt um einen statistisch signifikanten Unterschied bei einem $\alpha=0,0245$ mit einer Power von 90 % festzustellen unter folgenden Annahmen: 1) das HR beträgt 0,75 (medianes OS 16,4 Monate in Arm A und 12,3 Monate in Arm B), 2) die erste Interimsanalyse wird durchgeführt wenn in etwa 368 Todesfälle beobachtet wurden, 3) die zweite Interimsanalyse wird durchgeführt wenn in etwa 463 Todesfälle beobachtet wurden, 4) die Lan-DeMets-Spending Funktion mit Entscheidungsgrenzen nach O'Brien-Fleming wird verwendet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die finale PFS-Analyse ist geplant während der ersten Interimsanalyse für OS. Insgesamt werden 564 PFS-Ereignisse, die beobachtet werden müssen, um einen statistisch signifikanten Unterschied auf α -Niveau von 0,0005 mit einer Power > 99 % unter der Annahme, dass das HR 0,55 beträgt (medianes PFS 7,3 Monate in Arm A und 4,0 Monate in Arm B).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Neben der finalen Analyse sind zwei Interimsanalysen geplant. Die Interimsanalysen werden von einem unabhängigen entblindeten Statistiker und Programmierer durchgeführt. Die Ergebnisse der Analysen werden durch ein externes DMC geprüft. Eine Analyse hinsichtlich des PFS wird ausschließlich für das erste Interim durchgeführt. Dies wird auch die finale Analyse für den PFS sein. OS-Analysen werden für die beiden Interim und für die finale Analyse durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen/Randomisierung erfolgt zentral über eine interaktive Response Technologie (IRT).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach den folgenden Faktoren stratifiziert: <ul style="list-style-type: none"> • MMR-Status (pMMR vs. dMMR) • ECOG Status (0 vs. 1). • Geografische Region (Region 1 [Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland und Israel] vs. Region 2 [Rest der Welt]), • Vorgeschichte einer Beckenbestrahlung (ja vs. nein) <p>Die Patientinnen werden zunächst nach ihrem MMR-Status stratifiziert. Danach erfolgt, ausschließlich innerhalb des pMMR-Stratums, eine weitere Stratifizierung nach ECOG-Status, geografische Region und der Vorgeschichte einer Beckenbestrahlung.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen/Randomisierung erfolgt zentral über IRT im Zuteilungsverhältnis 1 : 1 in die beiden Behandlungsarme.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die	Der Sponsor generiert die randomisierte Zuteilungssequenz für die Zuordnung der Behandlung. Die Randomisierung wird in IRT implementiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Offenes Studiendesign: Es gibt keine Verblindung. a + b) Probanden und Prüffärzte wissen, welche Therapie verabreicht wird. c) Die unabhängige, zentrale Bewertung der Daten der Bildgebung erfolgt ohne Kenntnis der Zuordnung zur Behandlungsgruppe. Das unabhängige, zentrale Review-Komitee ist verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Intention-To-Treat (ITT)</u> Die ITT-Population wird definiert als alle randomisierten Patientinnen. Auswertungen auf Basis der ITT-Population erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patientinnen der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.</p> <p><u>All-Participants-as-Treated (APaT)</u> Die APaT-Population wird definiert als alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten. Patientinnen wurden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie tatsächlich bekommen hatten. Die APaT-Population wird für die Analyse der Sicherheitsdaten herangezogen.</p> <p><u>Full-Analysis-Set (FAS)</u> Die FAS-Population ist definiert als alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und für welche mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorliegt. Auswertungen auf Basis der FAS-Population erfolgen nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patientinnen der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden. Die FAS-Population wurde für die Analysen sämtlicher patientenberichteter Endpunkte herangezogen.</p> <p><u>Statistische Analysen</u> Die nicht-parametrische Kaplan-Meier-Methode wird verwendet um die Kurven der Behandlungsarme für OS und PFS zu schätzen. Der Behandlungsunterschied wird berechnet mittels stratifiziertem Log-Rank-Test. Die Größe des Behandlungsunterschiedes zwischen den Armen wird mittels stratifiziertem Cox proportional</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Hazard Modell mit Efrons Methode für Bindungen berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung werden für den stratifizierten Log-Rank-Test und das stratifizierte Cox-Modell herangezogen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalyse wurde für die folgenden Variablen durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Abstammung (Weiß vs. Asiatisch vs. Andere) • Geografische Region (Rest der Welt vs. Asien) • Geografische Region (Region 1 [Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland und Israel] vs. Region 2 [Rest der Welt]) • MMR-Status (pMMR vs. dMMR)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Arm A:</u> a) 411 b) 406 c) 411 <u>Arm B:</u> a) 416 b) 388 c) 416
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/ Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Visite der ersten Patientin: 11. Juni 2018; Studie laufend
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch, dies ist eine Interimsanalyse
a: nach CONSORT 2010.		

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

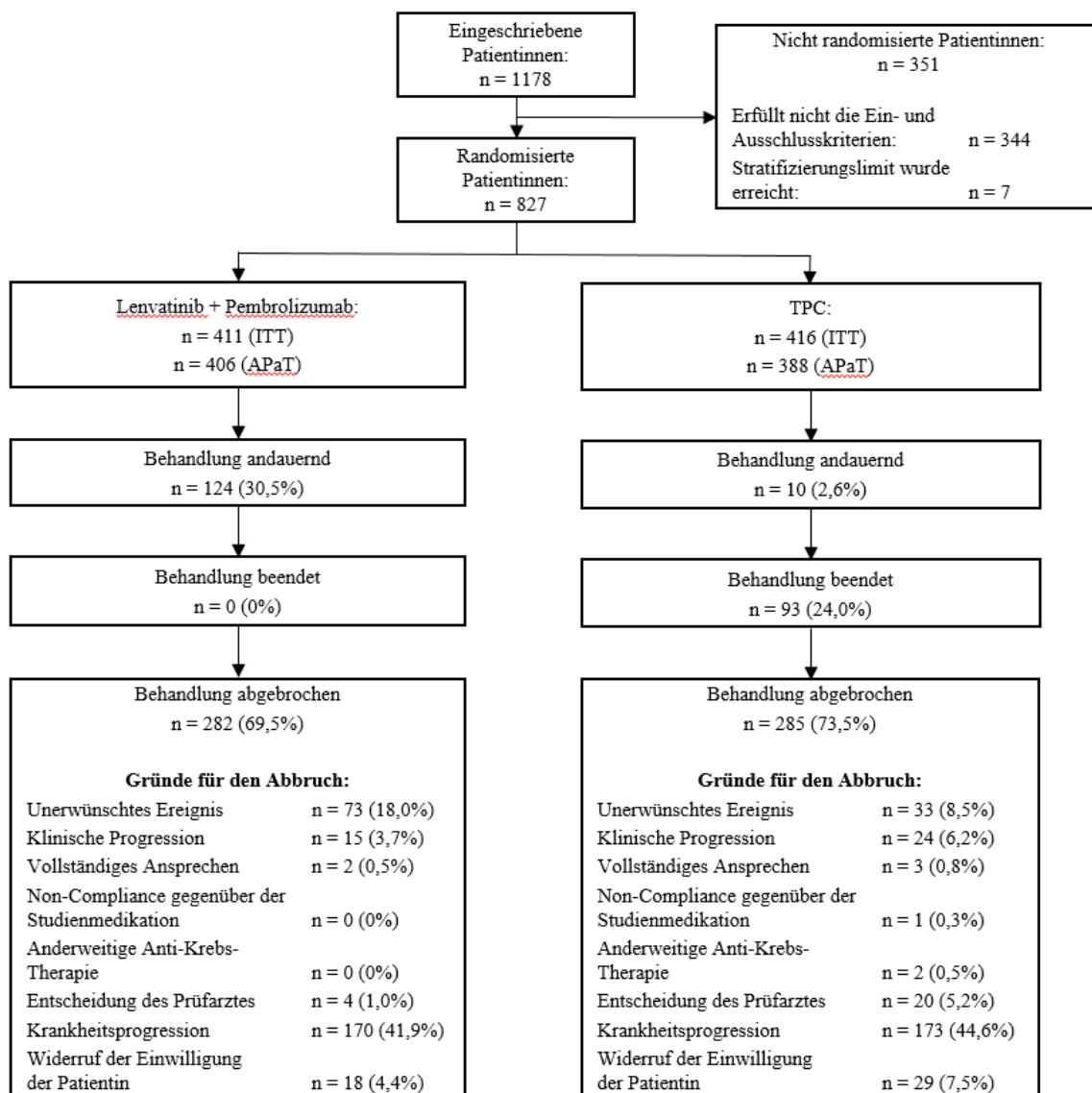


Abbildung 14 (Anhang): Flow-Chart für die Studie KEYNOTE 775

Quelle: Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer: 2021-12-15-D-759)

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 4-108 (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 neinAngaben 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.

2. 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 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:

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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene 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:

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 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 775

Studie: KEYNOTE 775

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Makker V, Colombo N, Casado Herraez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2022;386(5):437-48.	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 randomisierte kontrollierte Phase III-Studie.

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine 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 nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 775 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser offenen Studie waren Patientinnen und behandelnde Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 775 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben**

1. Verblindung der Endpunkterheber

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

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

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

 ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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 KEYNOTE 775 als niedrig bewertet.

Endpunkt: Objektive Ansprechrates

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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 ebenfalls keine Verzerrung anzunehmen, da es sich bei der Objektiven Ansprechrates um einen durch ein unabhängiges Reviewkomitee erhobenen Endpunkt gemäß RECIST-Kriterien handelt, dessen Erreichen vom Studiendesign unabhängig ist. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Objektiven Ansprechrates wird demnach für die Studie KEYNOTE 775 als niedrig bewertet.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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 ebenfalls keine Verzerrung anzunehmen, da es sich Progressionsfreien Überleben um einen durch ein unabhängiges Reviewkomitee erhobenen Endpunkt gemäß RECIST-Kriterien handelt, dessen Erreichen vom Studiendesign unabhängig ist. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben wird demnach für die Studie KEYNOTE 775 als niedrig bewertet.

Endpunkt: Nebenwirkungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5))

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Studiendesign der KEYNOTE 775 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 KEYNOTE 775 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 kodierte 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 Patientenanzahlen 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.