

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4 D

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-----------|
| Inhaltsverzeichnis | 1 |
| Tabellenverzeichnis | 4 |
| Abbildungsverzeichnis | 10 |
| Abkürzungsverzeichnis | 11 |
| 4 Modul 4 – allgemeine Informationen | 14 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4..... | 15 |
| 4.2 Methodik..... | 21 |
| 4.2.1 Fragestellung..... | 21 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung..... | 24 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung..... | 29 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 30 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche..... | 30 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 31 |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 33 |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien..... | 34 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise..... | 34 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse..... | 36 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien..... | 36 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien..... | 37 |
| 4.2.5.2.1 Patientencharakteristika..... | 37 |
| 4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte..... | 37 |
| 4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden..... | 40 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen..... | 42 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen..... | 44 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 44 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche..... | 45 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen..... | 49 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 49 |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 49 |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 49 |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche..... | 50 |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 52 |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 53 |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 54 |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 55 |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen..... | 55 |

| | | |
|-------------|--|-----|
| 4.3.1.2.2 | Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 57 |
| 4.3.1.3 | Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 58 |
| 4.3.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – RCT | 58 |
| 4.3.1.3.2 | Subgruppenanalysen – RCT..... | 63 |
| 4.3.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien - RCT | 65 |
| 4.3.2 | Weitere Unterlagen..... | 65 |
| 4.3.2.1 | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien | 65 |
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche | 65 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche..... | 66 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen | 66 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT | 66 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT | 69 |
| 4.3.2.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT..... | 69 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien | 69 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien | 69 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 70 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien | 71 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 71 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien | 72 |
| 4.3.2.2.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien | 73 |
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen..... | 74 |
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Weitere Untersuchungen | 74 |
| 4.3.2.3.1.1 | Studien des pharmazeutischen Unternehmers | 74 |
| 4.3.2.3.1.2 | Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche | 76 |
| 4.3.2.3.1.3 | Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken | 79 |
| 4.3.2.3.1.4 | Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 81 |
| 4.3.2.3.1.5 | Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen..... | 83 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen | 85 |
| 4.3.2.3.2.1 | Studiendesign und Studienpopulationen | 85 |
| 4.3.2.3.2.2 | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | 97 |
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen | 98 |
| 4.3.2.3.3.1 | Mortalität – Weitere Untersuchungen | 98 |
| 4.3.2.3.3.2 | Morbidität – Weitere Untersuchungen | 104 |
| 4.3.2.3.3.3 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Weitere Untersuchungen | 131 |
| 4.3.2.3.3.4 | Nebenwirkungen – Weitere Untersuchungen..... | 145 |
| 4.3.2.3.3.5 | Subgruppenanalysen – Weitere Untersuchungen | 162 |
| 4.3.2.3.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen..... | 163 |
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 164 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 164 |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... | 165 |
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 169 |

| | | |
|--|---|------------|
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 169 |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... | 169 |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und Weiterer Untersuchungen..... | 170 |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 171 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten | 171 |
| 4.6 | Referenzliste..... | 172 |
| Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche | | 175 |
| Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | | 182 |
| Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... | | 186 |
| Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... | | 191 |
| Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen | | 249 |
| Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten | | 260 |
| Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse | | 285 |

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..... | 26 |
| Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Zusatznutzen.... | 28 |
| Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT zum medizinischen Zusatznutzen..... | 29 |
| Tabelle 4-4: Übersicht der durchgeführten Auswertungen im vorliegenden Anwendungsgebiet..... | 40 |
| Tabelle 4-5: Übersicht der verwendeten Daten und dargestellten indirekten Vergleiche im vorliegenden Anwendungsgebiet..... | 47 |
| Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 50 |
| Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 50 |
| Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 53 |
| Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 54 |
| Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 55 |
| Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 56 |
| Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 57 |
| Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 57 |
| Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 58 |
| Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 58 |
| Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 61 |
| Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 62 |
| Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 62 |
| Tabelle 4-19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen..... | 64 |
| Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>..... | 64 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 66 |
| Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 67 |
| Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 67 |
| Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche | 68 |
| Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 68 |
| Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien | 70 |
| Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien | 71 |
| Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 71 |
| Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 72 |
| Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 75 |
| Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 76 |
| Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT | 81 |
| Tabelle 4-33: Suchbegriffe für die Suche auf der Internetseite des G-BA für Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT..... | 82 |
| Tabelle 4-34: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT..... | 83 |
| Tabelle 4-35: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT | 85 |
| Tabelle 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen... 87 | |
| Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen..... | 90 |
| Tabelle 4-38: Charakterisierung der Teilpopulation D – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie KEYNOTE 158)..... | 91 |
| Tabelle 4-39: Charakterisierung der Teilpopulation D – Weitere Untersuchungen für indirekte Vergleiche (Studie KEYNOTE 158 vs. AGEO Studie) | 92 |
| Tabelle 4-40: Charakterisierung der Teilpopulation D: Therapieabbrecher, Studienabbrecher – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie KEYNOTE 158) | 92 |
| Tabelle 4-41: Übersicht zu den durchgeführten Datenschnitten der Studie KEYNOTE 158.. | 96 |
| Tabelle 4-42: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen..... | 97 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen | 98 |
| Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – Weitere Untersuchungen..... | 99 |
| Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 99 |
| Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie KEYNOTE 158..... | 100 |
| Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben – Studie KEYNOTE 158 vs. AGEO Studie | 101 |
| Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Weitere Untersuchungen | 104 |
| Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 105 |
| Tabelle 4-50: Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 106 |
| Tabelle 4-51: Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 106 |
| Tabelle 4-52: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 108 |
| Tabelle 4-53: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 108 |
| Tabelle 4-54: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 109 |
| Tabelle 4-55: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 110 |
| Tabelle 4-56: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 111 |
| Tabelle 4-57: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 112 |
| Tabelle 4-58: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 113 |
| Tabelle 4-59: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 113 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-60: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 115 |
| Tabelle 4-61: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 115 |
| Tabelle 4-62: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 117 |
| Tabelle 4-63: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 117 |
| Tabelle 4-64: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 119 |
| Tabelle 4-65: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 119 |
| Tabelle 4-66: Auswertung des Gesundheitszustandes zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 120 |
| Tabelle 4-67: Auswertung des Gesundheitszustandes zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 121 |
| Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunkts Objektive Ansprechrare – Weitere Untersuchungen..... | 123 |
| Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Objektive Ansprechrare in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 124 |
| Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrare mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie KEYNOTE 158 | 124 |
| Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie KEYNOTE 158 | 125 |
| Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrare mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie KEYNOTE 158 vs. AGEO Studie | 125 |
| Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben – Weitere Untersuchungen..... | 127 |
| Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 128 |
| Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie KEYNOTE 158 | 129 |
| Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Weitere Untersuchungen | 131 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 132 |
| Tabelle 4-78: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 132 |
| Tabelle 4-79: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 133 |
| Tabelle 4-80: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 134 |
| Tabelle 4-81: 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 | 135 |
| Tabelle 4-82: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 136 |
| Tabelle 4-83: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 136 |
| Tabelle 4-84: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 138 |
| Tabelle 4-85: 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 | 138 |
| Tabelle 4-86: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 140 |
| Tabelle 4-87: 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 | 140 |
| Tabelle 4-88: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 142 |
| Tabelle 4-89: 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 | 142 |
| Tabelle 4-90: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – Weitere Untersuchungen..... | 145 |
| Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 147 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie KEYNOTE 158 | 147 |
| Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie KEYNOTE 158 vs. AGEO Studie..... | 151 |
| Tabelle 4-94: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – Weitere Untersuchungen..... | 152 |
| Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in Weitere Untersuchungen (gegliedert nach SOC und PT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 153 |
| Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen | 153 |
| Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen | 156 |
| Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen | 157 |
| Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen | 158 |
| Tabelle 4-100: Operationalisierung von Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – Weitere Untersuchungen..... | 159 |
| Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 160 |
| Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) | 160 |
| Tabelle 4-103: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte des naiven indirekten Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der AGEO Studie..... | 166 |
| Tabelle 4-104: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 169 |
| Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 158 | 250 |
| Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die AGEO Studie | 257 |
| Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 158 | 261 |
| Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die AGEO Studie | 271 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 52 |
| Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 77 |
| Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT | 79 |
| Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 158..... | 101 |
| Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 158 und der AGEO Studie | 102 |
| Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 158..... | 130 |
| Abbildung 7: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 158 | 148 |
| Abbildung 8: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 158 | 149 |
| 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..... | 150 |
| Abbildung 10: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 158..... | 151 |
| Abbildung 11: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 158 | 161 |
| 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 | 162 |
| Abbildung 13: Patientenfluss innerhalb der Studie KEYNOTE 158..... | 256 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| 5-FU | 5-Fluorouracil |
| AD | Aggregierte Daten |
| AEOSI | Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse) |
| AGEO | Association des Gastro Entérologues Oncologues |
| AMIce | Arzneimittel-Informationssystem |
| AMIS | Arzneimittel-Informationssystem |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| APaT | All-Participants-as-Treated |
| ASaT | All-Subjects-as-Treated |
| BfArM | Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte |
| BOR | Best Overall Response (bestes Gesamtansprechen) |
| BSC | Best-Supportive-Care |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| CPS | Combined Positive Score |
| CR | Complete Response (vollständiges Ansprechen) |
| CRC | Colorectal carcinoma (kolorektales Karzinom) |
| CT | Computertomographie |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| dMMR/MMR | Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz) |
| DOR | Duration of response (Dauer des Ansprechens) |
| ECOG/ECOG-PS | Eastern Cooperative Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status |
| EMA | European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur) |
| EORTC | European Organization for Research and Treatment of Cancer |
| EQ-5D | EuroQoL-5 Dimensions |
| EU-CTR | European Union Clinical Trials Register |
| FAS | Full-Analysis-Set |
| FDA | Food and Drug Administration |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| FOLFIRI | 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| HR | Hazard Ratio |
| ICD-10 | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme), 10. Revision |
| ICR/IRC | Independent Central Radiologist Review (unabhängiges zentrales Review-Komitee) |
| ICTRP | International Clinical Trials Registry Platform |
| IPD | Individuelle Patientendaten |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | Intention-To-Treat |
| i. v. | Intravenös |
| KI | Konfidenzintervall |
| KM | Kaplan-Meier |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| MSI-H | Microsatellite Instability-High (hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität) |
| NA | Not Available |
| 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 outcome |
| PT | Preferred Term |
| QLQ-C30 | Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 |
| QoL | Quality of Life |
| RCT | Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| RNA | Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure) |
| RR | Relatives Risiko |
| SBA | Small bowel adenocarcinoma (Dünndarm Adenokarzinom) |
| SD | Standard Deviation (Standardabweichung) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SOC | System Organ Class (Systemorganklasse) |
| TMB-H | Tumor Mutational Burden (Tumormutationslast) |
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| VAS | 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 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

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

Das vorliegende Modul 4D bezieht sich auf das Teil-Anwendungsgebiet D des nicht resezierbaren oder metastasierenden **Dünndarmkarzinoms** mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie.

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

„Therapie nach Maßgabe des Arztes“ unter Auswahl von:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI)
- Irinotecan
- nab-Paclitaxel
- Nivolumab ± Ipilimumab
- Sowie Best-Supportive-Care alleine

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des G-BA und wählt für die unter Anwendungsgebiet D betrachtete Teilpopulation D „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ als zVT (1). FOLFIRI ist laut Expertenmeinung nach Pembrolizumab bei Patienten mit metastasierendem Dünndarmkarzinom der Therapiestandard im deutschen Versorgungskontext. Im Sinne eines pragmatischen Vorgehens mit Fokussierung auf die bestverfügbare Evidenz wird für naive indirekte Vergleiche daher FOLFIRI als zVT gewählt. Die Bewertung des Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der ausgewählten zVT wird auf Grundlage eines naiven indirekten Vergleichs zwischen der einarmigen, zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 158 und einer Studie mit der zVT unter Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz vorgenommen (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

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

Datenquellen

Neben der Suche in internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche innerhalb externer Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie den Cochrane-Datenbanken. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Suchportal durchgeführt. Des Weiteren wurden die Internetseite des G-BA, das Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht. Für das vorliegende Anwendungsgebiet konnten durch die Suchen nach direkt gegen die zVT vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den herangezogenen Datenquellen keine relevanten Studien identifiziert werden. Daher wurden zusätzliche Suchen für indirekte Vergleiche durchgeführt. Bei der Suche nach Studien für indirekte Vergleiche konnte die einarmige Zulassungsstudie KEYNOTE 158 identifiziert werden. Bei der Selektion der Suche nach der zVT konnte keine relevante Studie identifiziert werden, welche auch den MSI-H Status der Tumoren berücksichtigt. Eine Re-Evaluierung der in der Suche ausgeschlossenen Studien führte zum Einschluss der Studie Association des Gastro Entérologues Oncologues (AGEO).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde sowohl nach direkt vergleichenden Studien als auch nach Studien zur Durchführung eines indirekten Vergleichs gesucht. Zunächst wurde nach RCT gesucht, die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Pembrolizumab mit der vom G-BA definierten zVT darstellen. Da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden konnte, wurde sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT nach geeigneten Studien für einen indirekten Vergleich gesucht. Zur Selektion wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich der Patientenpopulation, der Prüfintervention bzw. Vergleichsintervention, der patientenrelevanten Endpunkte, der Studiendauer, des Studientyps und Publikationstyps herangezogen.

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

Da ausschließlich nicht-randomisierte Studien in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, ist ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorhanden. Unabhängig davon wurden Verzerrungsaspekte endpunktspezifisch bewertet. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte, Studienprotokolle und/oder publizierter Berichte. Das Design und die Methodik für randomisierte Studien wird mit Hilfe der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Kriterien beschrieben. Nicht-randomisierte Studien werden mit Hilfe des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements beschrieben.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für das Teil-Anwendungsgebiet D steht ein naiver indirekter Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 auf Seite der Intervention und der Studie AGEO 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 D ist eine Teilpopulation der Kohorte K nutzenbewertungsrelevant, diese umfasst 26 Patienten.

In der AGEO Studie wurden retrospektive Daten zu Patienten mit fortgeschrittenem Dünndarmkarzinom und Fortschreiten der Erkrankung nach Platin-basierter Chemotherapie untersucht, die als Folgetherapie FOLFIRI erhalten haben. Es handelt sich dabei um die größte Studie, die im vorliegenden Anwendungsgebiet nach einer vorherigen Therapie verfügbar ist und zudem eine Therapieoption der zVT abbildet.

Nutzenbewertungsrelevante Ergebnisse liegen für die Endpunkte Gesamtüberleben, Objektive Ansprechrates und Schwere unerwünschte Ereignisse vor. Neben den Ergebnissen aus naiven indirekten Vergleichen werden Ergebnisse der Studie KEYNOTE 158 zur Krankheitssymptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen ergänzend dargestellt.

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

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

| Studie KEYNOTE 158 vs. Studie AGEO | Pembrolizumab | | | FOLFIRI | | | Pembrolizumab vs. FOLFIRI | |
|--|---------------|------------------------------------|---|---------|---------------------------------------|---|-----------------------------|---------|
| | 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 | 27 | 10 (37,0) | Not reached [16,2; -] | 28 | 22 (78,6) | 10,5 [5,8; 16,4] | HR: 0,20 [0,09; 0,45] | < 0,001 |
| Morbidität | | | | | | | | |
| Objektive Ansprechrates | 26 | 15 (57,7) | | 25 | 5 (20,0) | | RR: 2,9 [1,2; 6,8] | 0,015 |
| Nebenwirkungen (deskriptiver Vergleich) | | | | | | | | |
| <i>Unerwünschte Ereignisse Gesamtrates</i> | | | | | | | | |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) | 27 | 18 (66,7) | | 27 | 13 (48,1) | | | |
| Weiterführende Informationen zu den statistischen Berechnungen, Datenschnitten und Patientenpopulationen befinden sich in Abschnitt 4.3. AGEO: Association des Gastro Entérologues Oncologues; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko | | | | | | | | |

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den naiven indirekten Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der AGEO Studie (2) zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,20 [0,09; 0,45]; $p = <0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei Patienten, die FOLFIRI erhalten haben, lag der Median bei 10,5 Monaten. Zu Monat 54 zeigt sich eine Überlebensrate von 62,7 % unter Pembrolizumab. Dies entspricht einem Überlebensvorteil von mindestens 43,5 Monaten bzw. mehr als 3,5 Jahren.

Dies entspricht einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer durch eine Therapie mit Pembrolizumab und damit eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens. In der vorliegenden Behandlungssituation kann der beobachtete Effekt beim Gesamtüberleben als **dramatisch** angesehen werden.

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

Morbidität

Objektive Ansprechrates

Der Anteil der Patienten mit objektivem Ansprechen liegt im Interventionsarm bei 57,7 % und im Kontrollarm bei 20,0 %. Das Relative Risiko (RR) [95 %-KI] beträgt 2,9 [1,2; 6,8]; $p = 0,015$) 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 D kann bei der objektiven Ansprechrates eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens abgeleitet werden.

Für den Endpunkt Objektive Ansprechrates ergibt sich ein Zusatznutzen **beträchtlichen 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 (EORTC)-Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 (QLQ-C30) erhoben. Der Gesundheitszustand wurde mittels der EuroQoL-5 Dimensions visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) bewertet.

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

Aufgrund der sinkenden Rücklaufquoten nach Woche 27 und der fehlenden Kontrollgruppe, sind die Ergebnisse nur eingeschränkt interpretierbar. Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass sich eine Behandlung mit Pembrolizumab nicht negativ auf die Krankheitssymptomatik, den Gesundheitszustand oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirkt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Schwere unerwünschte Ereignisse)

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

Bei 66,7 % der Patienten trat mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) unter Pembrolizumab auf. Bei 48,1 % der Patienten trat unter FOLFIRI mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) auf. Das Ergebnis ist im Hinblick auf die erheblichen Unterschiede im medianen Gesamtüberleben von mehr als 3,5 Jahren und einer damit verbundenen, angenommenen unterschiedlichen Beobachtungsdauer zuungunsten von Pembrolizumab verzerrt.

Gesamtfazit Dünndarmkarzinom (Teil-Anwendungsgebiet D)

Die Ableitung des Zusatznutzens für Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit Tumoren mit MSI-H oder dMMR im Teil-Anwendungsgebiet D des nicht resezierbaren oder metastasierenden **Dünndarmkarzinoms** mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie basiert auf einem naiven indirekten Vergleich gegenüber der zVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ unter Verwendung der Therapieoption FOLFIRI.

Für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom besteht allgemein ein hoher medizinischer Bedarf. Es gab bislang keine explizit für diese Tumorerkrankung zugelassene Therapieoption und es gibt keine Therapieempfehlungen in Form von Leitlinien in Deutschland oder Europa. Es gibt nur wenige prospektive klinische Studien bei Dünndarmkarzinomen weshalb retrospektive Studien zur Untersuchung des Überlebensvorteils mit einer palliativen Chemotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet die bestverfügbare Evidenz darstellen. Patienten mit MSI-H- bzw. dMMR-Tumoren stellen aufgrund der Abgrenzung der zugrundeliegenden Tumormerkmale eine eigenständige Gruppe an Patienten dar, für die ein hoher ungedeckter Bedarf an Arzneimitteln besteht, die spezifisch auf die Biologie ihrer Tumorerkrankung ausgerichtet sind. Mit der Zulassung von Pembrolizumab steht nun endlich für die Patienten im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet eine sehr wirksame und sichere Therapieoption zur Verfügung.

FOLFIRI entspricht dem deutschen Versorgungsstandard im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet; es ist laut Expertenmeinung nach Pembrolizumab bei Patienten mit metastasierendem Dünndarmkarzinom der Therapiestandard und somit eine geeignete Operationalisierung der zVT. Der naive indirekte Vergleich zwischen Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 158 und FOLFIRI in der AGEO Studie zeichnet sich durch eine gute Vergleichbarkeit der untersuchten Patientenkollektive aus. Bezüglich des Gesamtüberlebens konnte das Sterberisiko signifikant um 80 % im Vergleich zur zVT reduziert werden, was eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens ist. Die Effektstärke für das Gesamtüberleben liegt mit einem HR von 0,2 im Bereich eines **dramatischen** Effekts. Es ist daher davon auszugehen, dass die beobachteten Effekte klinisch relevant und aussagekräftig sind und nicht allein durch Störgrößen oder Zufallsbefunde erklärbar sind. Zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnitts war die mediane Überlebenszeit im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet der Studie KEYNOTE 158 noch nicht erreicht. Fast 60 % der Patienten sprachen zum Zeitpunkt der Auswertung auf die Therapie mit Pembrolizumab an, in der herangezogenen Studie zu FOLFIRI waren es nur 20 %. Auch diese Ergebnisse untermauern die langanhaltende Wirksamkeit von Pembrolizumab im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet und bestätigen den klinisch relevanten Effekt im Vergleich zu einer Chemotherapie.

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

In der Gesamtschau und unter Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz zeigt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Pembrolizumab im Vergleich zur zVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ unter Verwendung der Therapieoption FOLFIRI.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Das Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens einer Monotherapie mit Pembrolizumab im Vergleich zur zVT von Tumoren mit MSI-H oder dMMR bei Erwachsenen.

Das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) wurde mit der Zulassung vom 25. April 2022 um fünf Teil-Anwendungsgebiete bei vorbehandelten Erwachsenen mit verschiedenen soliden Tumoren mit MSI-H oder einer dMMR erweitert (3).

Die Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR wurde im Rahmen des Studienprogrammes bei verschiedenen Tumorentitäten einschließlich der Basket Studie KEYNOTE 158 tumorübergreifend untersucht (4, 5). Die Daten aus einer Reihe an einarmigen Studien und der Kohorte K der Basket Studie führten in den USA zu einer tumorübergreifenden Zulassung von Pembrolizumab bei progredienten Patienten mit soliden Tumoren mit MSI-H oder dMMR, für die keine zufriedenstellenden alternativen Therapieoptionen zur Verfügung stehen und Kolorektalkarzinomen mit MSI-H oder dMMR nach Vorbehandlung mit Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan (6). Für die Zulassung in Europa wurde auf Basis der Datengrundlage aus den Studien KEYNOTE 158 und KEYNOTE 164, des medizinischen

Bedarfs und nach Konsultation der Behörden eine Auswahl an Entitäten getroffen. Die positive Empfehlung des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) für das Anwendungsgebiet der vorliegenden Nutzenbewertung bei den Entitäten kolorektales Karzinom (Colorectal carcinoma, 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 (7).

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

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

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab zur Behandlung von Tumoren mit MSI-H oder dMMR bei Erwachsenen (hier:

nicht resezierbares oder metastasierendes **Dünndarmkarzinom**). Eine Intervention mit kurativer Zielsetzung kommt nicht mehr in Betracht und die Patienten haben im nicht resezierbaren oder metastasierenden Setting bereits mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten.

Intervention

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierenden Tumoren mit MSI-H oder dMMR und Fortschreiten der Krebserkrankung nach vorheriger Therapie beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab als Monotherapie 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht wird. Die Patienten sollten mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden (3).

Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-408 die zVT für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet D wie folgt fest (8):

„Therapie nach Maßgabe des Arztes“ unter Auswahl von:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI)
- Irinotecan
- nab-Paclitaxel
- Nivolumab ± Ipilimumab
- Sowie Best-Supportive-Care alleine

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt für die unter Teil-Anwendungsgebiet D betrachtete Teilpopulation D „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ als zVT (8).

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 Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zVT zur Behandlung von Tumoren mit MSI-H oder dMMR bei Erwachsenen gesucht. Für die Suche wird nach dem im Folgenden dargestellten Schema vorgegangen. Liefert ein Schritt keine Ergebnisse, so folgt der nächste Schritt.

Erster Schritt

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

Zweiter Schritt

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

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

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

Prüfintervention

Die Prüfintervention ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Monotherapie, die gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion angewendet werden muss (3).

Vergleichsintervention

Der G-BA bestimmte die zVT für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet D im Rahmen des Beratungsgesprächs wie folgt:

„Therapie nach Maßgabe des Arztes“ unter Auswahl von:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI)
- Irinotecan
- nab-Paclitaxel
- Nivolumab ± Ipilimumab
- Sowie Best-Supportive-Care alleine

Patientenrelevante Endpunkte

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

Studiendauer/Behandlungsdauer

Die Studiendauer bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, da eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt werden sollte (3).

Studientyp

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

Publikationstyp

Es werden Studien berücksichtigt, deren Bewertung auf Grundlage eines Studienberichts, einer Vollpublikation oder eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen kann (siehe Tabelle 4-1).

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

| Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien |
|---------------------------------|---|----------------------------|
| E1 Patientenpopulation | Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder einer dMMR und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie | Nicht E1 |
| E2 Prüfintervention | Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Monotherapie 200 mg i. v. alle drei Wochen oder 400 mg i. v. alle sechs Wochen als 30-minütige Infusion (3) | Nicht E2 |
| E3 Vergleichsintervention | „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRI • Irinotecan • nab-Paclitaxel • Nivolumab ± Ipilimumab • Sowie BSC 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 |

| Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien |
|---|--|-----------------------|
| 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 |
| 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 BSC: Best-Supportive-Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; i. v.: intravenös; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität | | |

Zweiter Schritt: Suche nach Studien für den naiven indirekten Vergleich

Patientenpopulation

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

Prüfintervention

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

- Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel: Die Intervention ist Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) als Monotherapie, die gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion angewendet werden muss (3).
- Suche nach der zVT: Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-408 als zVT eine „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ mit einer Auswahl von FOLFIRI, Irinotecan-, nab-Paclitaxel- oder Nivolumab ± Ipilimumab-basierten Therapieregimen oder Best-Supportive-Care (BSC) (siehe Abschnitt 4.2.1) im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet D fest.

Vergleichsintervention

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

Patientenrelevante Endpunkte

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

Studiendauer/Behandlungsdauer

Die Studiendauer bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, da eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt werden sollte (3).

Studientyp

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

Publikationstyp

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

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

| Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien |
|---|---|-----------------------|
| E1 Patientenpopulation | Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder einer dMMR und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie | Nicht E1 |
| E2 Prüflintervention | Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Monotherapie 200 mg i. v. alle drei Wochen oder 400 mg i. v. alle sechs Wochen als 30-minütige Infusion (3) | Nicht E2 |
| E3 Vergleichsintervention | Keine Einschränkungen | |
| E4 Patientenrelevante Endpunkte | Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen | Nicht E4 |
| E5 Studiendauer/Behandlungsdauer | Keine Einschränkungen | |
| E6 Studientyp | Alle Studientypen | Nicht E6 ^a |
| E7 Publikationstyp | Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar | Nicht E7 ^b |
| <p>a: Sollten mehrere Studien unterschiedlichen Evidenzgrades als relevant identifiziert werden, wird/werden nur die Studie(n) des höchsten vorliegenden Evidenzgrades berücksichtigt und alle weiteren über das Kriterium „Studientyp“ ausgeschlossen</p> <p>b: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; i. v.: intravenös; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p> | | |

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT zum medizinischen Zusatznutzen

| Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien |
|--|---|-----------------------|
| E1 Patientenpopulation | Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom mit MSI-H oder einer dMMR und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie | Nicht E1 |
| E2 Prüfintervention | „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRI • Irinotecan • nab-Paclitaxel • Nivolumab ± Ipilimumab • sowie BSC 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>BSC: Best-Supportive-Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; 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 erfolgt in den Datenbanken:

- EMBASE
- MEDLINE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

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

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

Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.2.3.1.2 und diejenigen nach Weiteren Untersuchungen in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 beschrieben.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

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

- ClinicalTrials.gov
- EU-CTR
- ICTRP

Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

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 AMIce-Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

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

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert

werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

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

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.

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 D 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 AGEO identifiziert. Die Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulation der Studie KEYNOTE 158 werden in Tabelle 4-38 dargestellt. Darüber hinaus erfolgt eine Gegenüberstellung der gemeinsamen verfügbaren Patientencharakteristika beider Studien in Tabelle 4-39.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Die Bewertung erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung hinsichtlich der untersuchten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitte 4.3.1 und 4.3.2).

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 Sozialgesetzbuch (SGB) V als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt (9, 10).

Morbidität

Progressionsfreie Überleben

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

Objektive Ansprechrates

Der Endpunkt Objektive Ansprechrates (ORR) ist wie das Progressionsfreie Überleben von der EMA als wichtiger Endpunkt in onkologischen Studien anerkannt und setzt sich aus den Komponenten komplettes Ansprechen und partielles Ansprechen zusammen. Die Relevanz der objektiven 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 im Umkehrschluss 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 einer Verlängerung der Überlebensdauer übersetzen lässt (15).

Die Objektive Ansprechrates wird somit ebenfalls als klinisch wichtiger Parameter gewertet, welcher darüber hinaus als nutzenbewertungsrelevanter Endpunkt zur Unterstützung bei der Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Patientenberichtete Endpunkte (Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und Gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung [...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen [...]“ (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 QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 ist ein in der Onkologie sehr häufig eingesetzter Fragebogen, dessen Validität und Reliabilität für verschiedene onkologische Indikationen bestätigt wurde (16, 18-20). Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, von denen jeweils bis zu 5 verschiedene Fragen zu 5 Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion), zu 9 Symptomskalen/Einzelsymptomen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten) und zur Skala Globaler Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen. Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.

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

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 5 Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus. Diese werden zu einem Nutzwert zusammengefasst, der für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden kann. Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einem Patienten der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (22). Entsprechend der Definition der Entwickler des Erhebungsbogens stellt die EQ-5D VAS „an individual's rating of their overall current

health-related quality of life“ dar (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

Die Endpunktkategorie Nebenwirkungen umfasst vorrangig zu berücksichtigende Zielgrößen und sind patientenrelevant (9, 10).

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]), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden SOC und PT - kodiert nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 23.1 - (KEYNOTE 158) ergänzend dargestellt.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

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

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden

Statistische Auswertungen im vorliegenden Anwendungsgebiet

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

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

| Endpunkt/ Endpunktkategorie | Auswertungen auf Einzelstudienbene der Studie KEYNOTE 158 | Indirekter Vergleich KEYNOTE 158 vs. AGEO Studie | |
|---|--|---|------|
| | | Deskriptiv | Naiv |
| Gesamtüberleben | Ja | - | Ja |
| Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand | Ja | - | - |
| Objektive Ansprechrate | Ja | - | Ja |
| Progressionsfreies Überleben | Ja | Ja | - |

| Endpunkt/ Endpunktkategorie | Auswertungen auf Einzelstudienebene der Studie KEYNOTE 158 | Indirekter Vergleich KEYNOTE 158 vs. AGEO Studie | |
|---|---|---|------|
| | | Deskriptiv | Naiv |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Ja | - | - |
| Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten | Ja | Ja ^a | - |
| a: Es liegen nur Daten zu Schwere unerwünschten Ereignissen vor AGEO: Association des Gastro Entérologues Oncologues | | | |

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 Studie KEYNOTE 158 herangezogen.

Auswertungsmethoden

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

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

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

Dramatischer Effekt

Aufgrund der Schwere der Erkrankung im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet D, ist das Basiskriterium des schicksalhaften Verlaufs der Erkrankung erfüllt, so dass ein dramatischer Effekt ausreichend für die Ableitung eines Nutzens sein kann (10). Ein dramatischer Effekt kann dann angenommen werden, wenn der beobachtete Effekt nicht allein durch Störgrößen erklärbar ist. Gemäß des Methodenpapiers 6.1 des IQWiG sei in einer ersten Näherung ein beobachteter Effekt dann als nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar anzusehen, wenn er auf dem Niveau von 1 % signifikant ist und als RR ausgedrückt den Wert von 10 übersteigt. Diese konservative Grenze sei nicht als starre Grenze zu sehen; Glasziou et al. ziehen basierend auf Simulationsstudien eine Spanne des RR von 5 bis 10 für einen dramatischen Effekt heran. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird in Anlehnung an das Vorgehen zur Zusatznutzenableitung diese Spanne, neben dem RR, auch für andere Effektmaße wie beispielsweise dem HR angewendet (10).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Teilpopulationen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Teilpopulation ein abweichend zu bewertender Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zVT vorliegt (10).

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

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

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache

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.

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). 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.*

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

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glennie 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.

- *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, so dass für die Ableitung des Zusatznutzens ein indirekter Vergleich zur Anwendung kommt. Dabei stellt ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über einen gemeinsamen Brückenkomparator keine Option dar, da für Pembrolizumab ausschließlich eine einarmige Studie in dem Anwendungsgebiet vorliegt (Studie 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.

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

| Endpunkt/ Endpunktkategorie | Daten der Studie KEYNOTE 158 | Daten der AGEO Studie | 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 |

AD: aggregierte Daten; AGEO: Association des Gastro Entérologues Oncologues; HR: Hazard Ratio; IPD: individuelle Patientendaten; RR: relatives Risiko

Gegenüberstellung der Patientencharakteristika

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

Für jede Gegenüberstellung werden nur die Merkmale, die für beide Studien verfügbar sind, in Tabelle 4-39 aufgeführt. Auf die fehlenden, publizierten Merkmale wird in der Fußnote der Tabelle hingewiesen. Eine nähere Beschreibung dieser erfolgt im Fließtext zur Charakterisierung der jeweiligen Studienpopulation.

Berechnung des HR mittels Pseudo-individuelle Patientendaten (IPD)

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

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird mittels IPD der Studie KEYNOTE 158 und Pseudo-IPD der AGEO Studie 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 AGEO deskriptiv gegenübergestellt.

Dichotome Endpunkte

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

Verwendete Software

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|-------------------------------------|----------------------------|-------------------|--|--------------------------------|--------------|
| Es wurde keine Studie identifiziert | | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

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

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

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------|---|
| Nicht zutreffend | |

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

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

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 02. Mai 2022 in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane auf der Ovid-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab ergab insgesamt 184 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 52) wurden die verbliebenen 132 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden alle Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Es wurden keine Publikationen im Volltext gesichtet. 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.

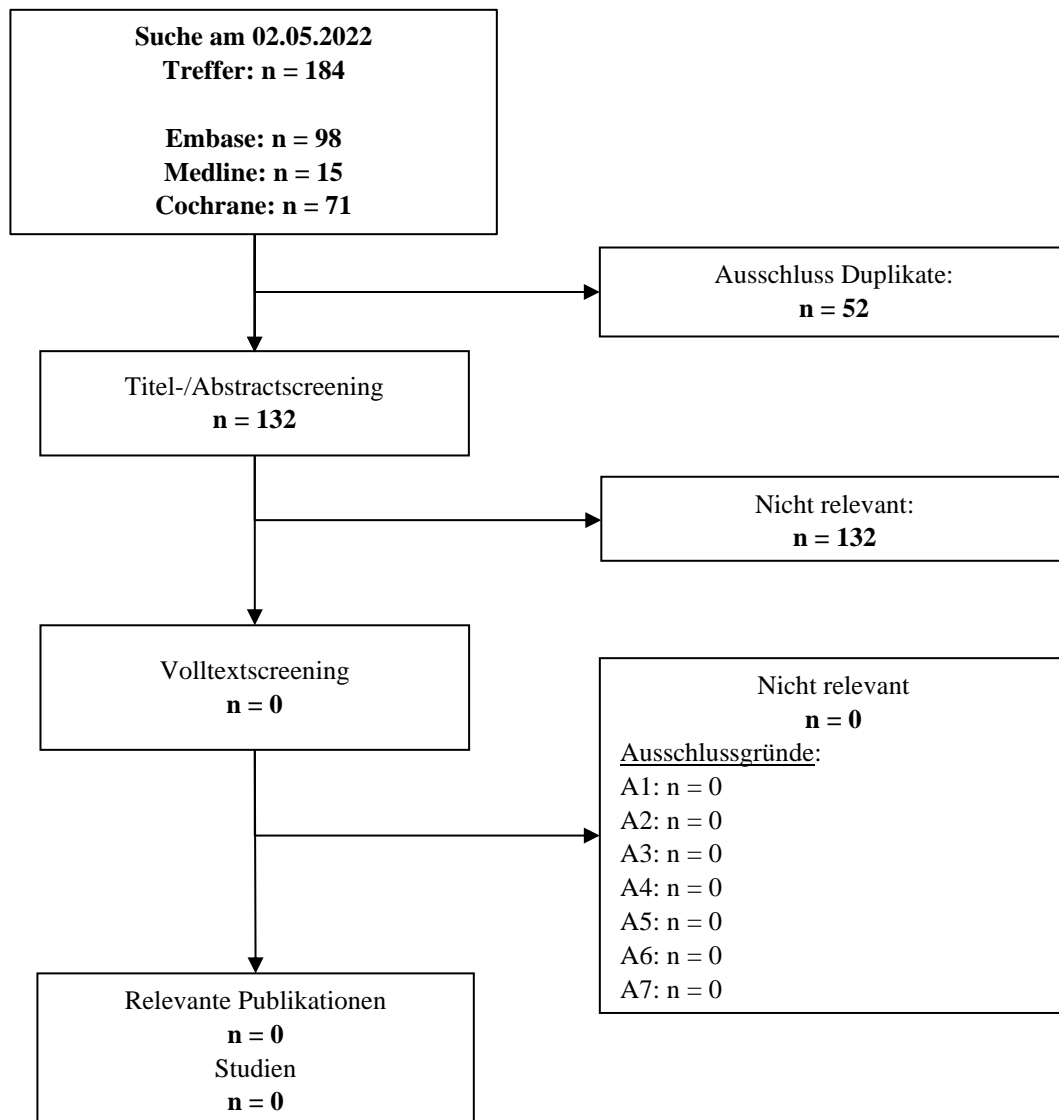


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 03. 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 auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde keine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-8).

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

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|--|--|---|---|--|
| Es wurde keine Studie identifiziert | | | | |
| a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-8 haben den Stand 03. Mai 2022.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

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

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

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

Die Angaben in Tabelle 4-9 haben den Stand 03. Mai 2022.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|------------------|--|---|---|--|--|--|
| Nicht zutreffend | | | | | | |

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|------------------|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| Nicht zutreffend | | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei 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

¹⁶ unbesetzt

die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-19 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 | <Effektmo- difikator-a> | <Effektmo- difikator- b> | <Effektmo- difikator-c> | <Effektmo- difikator- d> |
|--------------------|-------|------------|----------------------------|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Nicht zutreffend | | | | | | |

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | Intervention | <Vergleichs-therapie 1> | <Vergleichs-therapie 2> | <Vergleichs-therapie 3> |
|----------------|------------|--------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | <Studie 1> | • | | • | • |
| 2 | <Studie 2> | • | | • | |
| | <Studie 3> | • | | • | |
| 1 | <Studie 4> | | • | • | • |
| etc. | etc. | etc. | etc. | | |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1) |
|------------|--|
| <Studie 1> | |
| | |
| | |

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

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

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

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

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle Weiteren Untersuchungen, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche Weiteren Untersuchungen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und

durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen 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^a:</u> 5. Oktober 2020 (Interimsanalyse XI) 15. Oktober 2021 (Interimsanalyse XIII) | Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen |
| NCT02949219 (ZEBRA) | nein | nein ^b | abgeschlossen | <u>Studiendauer:</u> Start: 24. März 2017 Ende: 31. Januar 2019 | 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 4-41</p> <p>b: Investigator Initiated Study</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; i. v.: intravenös; mg: Milligramm</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 Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

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

Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--|---|
| NCT02949219 | Keine Ergebnisse verfügbar (Nicht E7) ^a |
| a: In die Studie wurden 40 Patienten eingeschlossen, von denen nur 4 Patienten einen MSI-H Tumor hatten. Zwar werden für diese 4 MSI-H-Patienten teilweise Ergebnisse separat dargestellt (z. B. Gesamtansprechrate), für andere relevante Endpunkte werden die Ergebnisse sowie die Baseline-Charakteristika jedoch nur für die Gesamtpopulation dargestellt. | |

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 02. Mai 2022 in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane auf der Ovid-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab ergab insgesamt 1.245 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 259) wurden die verbliebenen 986 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 980 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 6 Publikationen wurden im Volltext gesichtet; 4 Publikationen wurden als nicht relevant eingestuft. Die bibliografische Literaturrecherche ergab für das zu bewertende Arzneimittel somit zwei relevanten Treffer (siehe Abbildung 2). Dabei handelt es sich um zwei Publikationen zur Studie KEYNOTE 158 (5, 24).

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

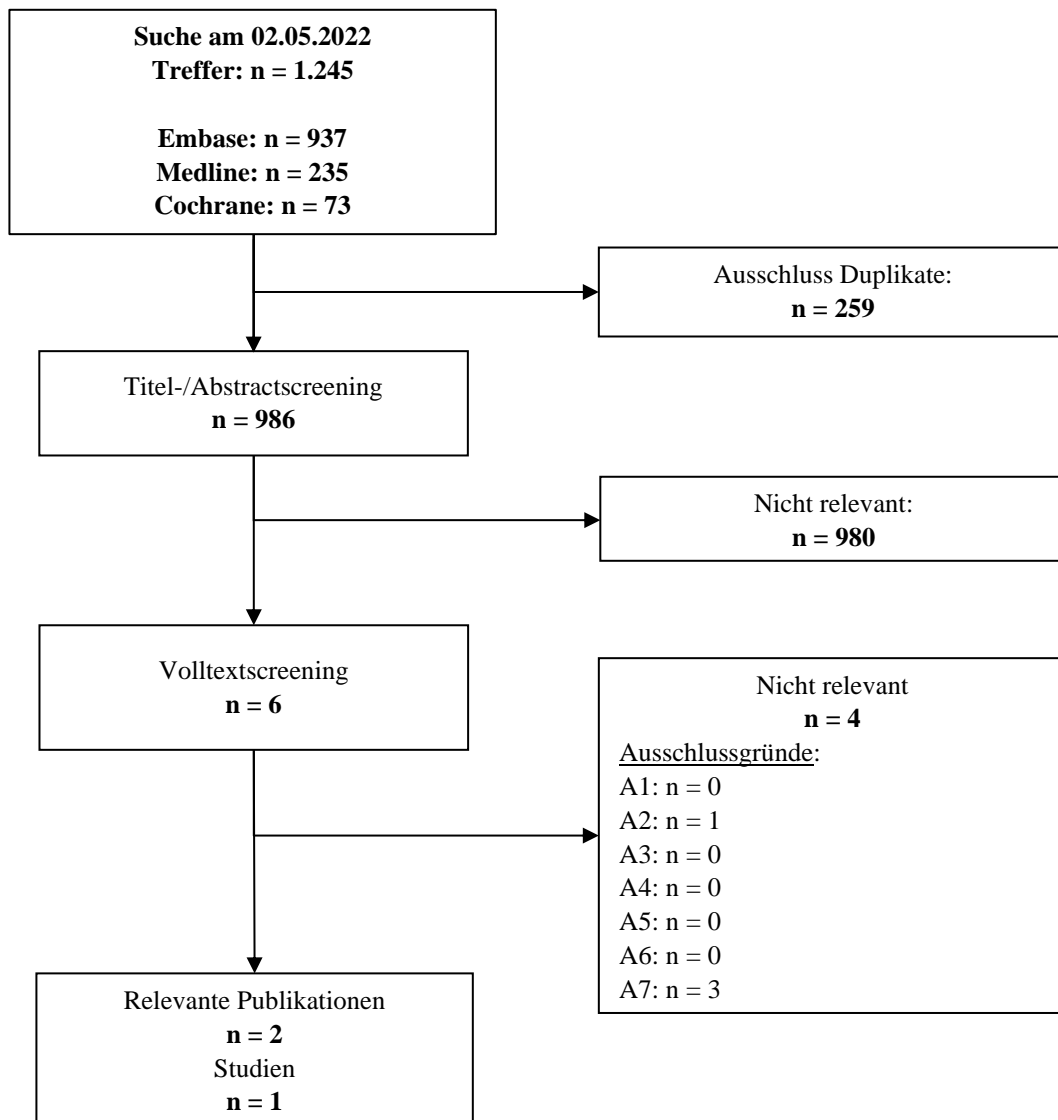


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

Suche nach Studien mit FOLFIRI, Irinotecan-, nab-Paclitaxel- oder Nivolumab ± Ipilimumab-basierten Therapieregimen oder BSC

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 FOLFIRI, Irinotecan-, nab-Paclitaxel- oder

Nivolumab ± Ipilimumab-basierten Therapieregimen oder BSC ergab insgesamt 3.643 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 494) wurden die verbliebenen 3.149 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 3.113 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 36 Publikationen wurden im Volltext gesichtet; alle 36 Publikationen wurden als nicht relevant eingestuft. Die bibliografische Literaturrecherche ergab für die zVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ unter Auswahl von FOLFIRI, Irinotecan-, nab-Paclitaxel- oder Nivolumab ± Ipilimumab-basierte Therapieregime oder BSC 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 Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

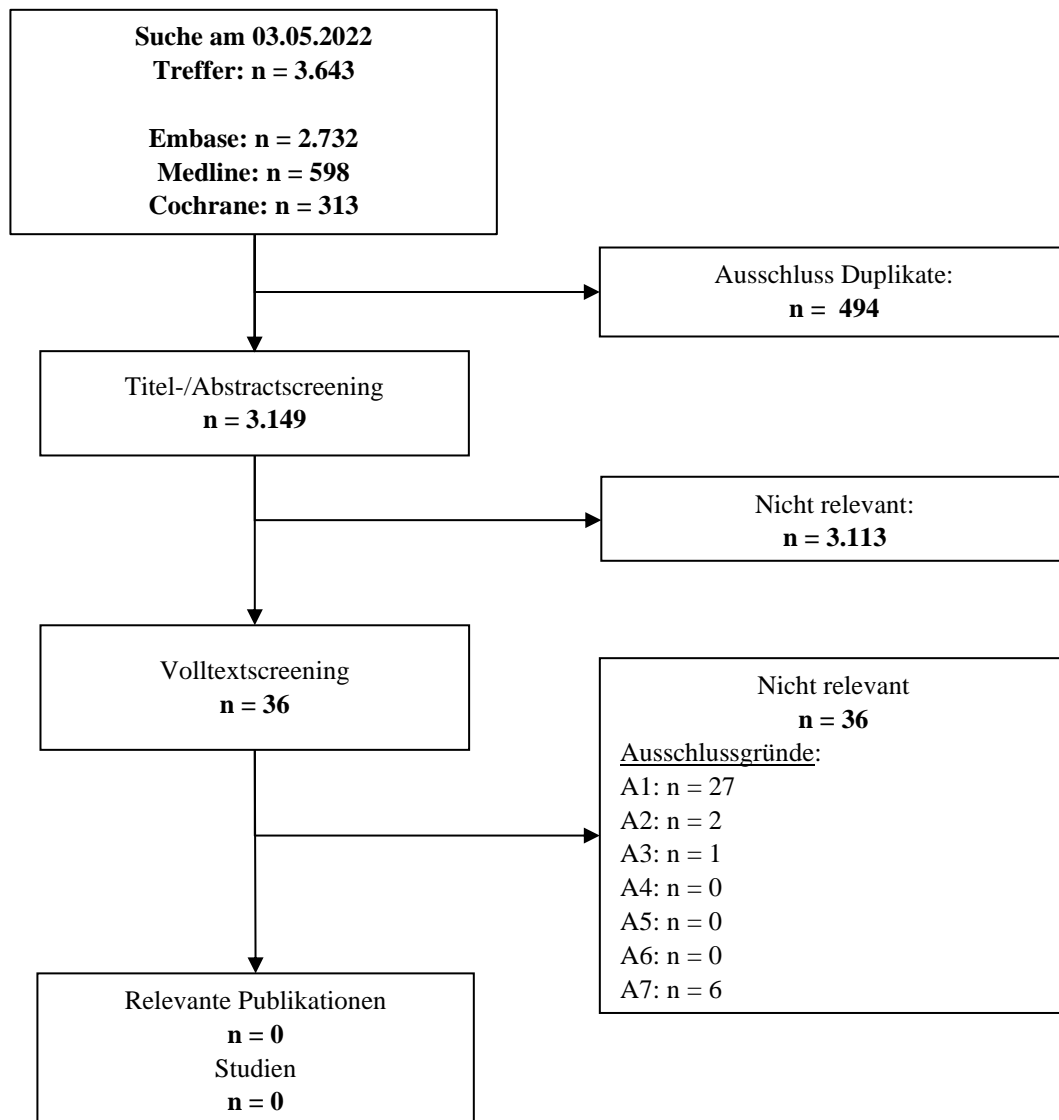


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT

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.

Die Suche nach Studien für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT erfolgte am 03. Mai 2022 (in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2 für das zu bewertende Arzneimittel bzw. Tabelle 4-3 für die zVT) auf ihre Relevanz bewertet.

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine relevante Studien identifiziert (siehe Tabelle 4-32). Über das Suchportal der EMA oder der AMIce-Datenbank konnten bei der Suche am 18. 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 „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ unter Auswahl von FOLFIRI, Irinotecan-, nab-Paclitaxel- oder Nivolumab ± Ipilimumab-basierte Therapieregime oder BSC wurden keine relevanten Studien identifiziert (siehe Tabelle 4-32). Im Rahmen einer Re-Evaluierung der Treffer aus der Literaturrecherche wurde die AGEO Studie (2) als beste verfügbare Evidenz für die zVT im Sinne der Fragestellung nachträglich eingeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.5). Eine Suche nach bewertungsrelevanten Dokumenten zu dieser Studie über das Suchportal der EMA und die AMIce-Datenbank lieferte keine relevanten Ergebnisse.

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

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

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|---|---|---|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| KEYNOTE 158 | NCT02628067 (25) EudraCT 2015-002067-41 (26) ICTRP (27) | ja | ja | abgeschlossen |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ unter Auswahl von FOLFIRI, Irinotecan-, nab-Paclitaxel- oder Nivolumab ± Ipilimumab-basierte Therapieregime oder BSC | | | | |
| Es wurden keine relevanten Studien 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 BSC: Best-Supportive-Care; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform | | | | |

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 03. Mai 2022.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) 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 18. Mai 2022 (zu bewertendes Arzneimittel und zVT) eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung der in Tabelle 4-33 dargestellten Suchbegriffe.

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

| Studie | Suchbegriffe |
|--|--|
| KEYNOTE 158 | KEYNOTE 158 3475-158 MK-3475-158 NCT02628067 (NCT-Nummer) 2015-002067-41 (EudraCT-Nummer) 163196 (JAPIC-CTI-Nummer) |
| AGEO Studie | AGEO FOLFIRI Dünndarmkarzinom SBA |
| AGEO: Association des Gastro Entérologues Oncologues; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; SBA: Dünndarm Adenokarzinom | |

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

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

Suche nach Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

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

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

| Studie | Relevante Quellen ^a | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen 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 | | | | |
| <i>„Therapie nach Maßgabe des Arztes“ unter Auswahl von FOLFIRI, Irinotecan-, nab-Paclitaxel- oder Nivolumab ± Ipilimumab-basierte Therapieregime oder BSC</i> | | | | |
| Nicht zutreffend | | | | |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA BSC: Best-Supportive-Care; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss | | | | |

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 18. Mai 2022.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Für die zVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ unter Auswahl von FOLFIRI, Irinotecan-, nab-Paclitaxel- oder Nivolumab ± Ipilimumab-basierte Therapieregime oder BSC wurden weder im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche noch in der Studienregistersuche relevante Studien identifiziert, die Patienten im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet mit bekanntem MSI-H/dMMR-Status untersuchten. Im Rahmen des G-BA-Beratungsgesprächs erläutert der G-BA hinsichtlich des neuen Anwendungsgebiets, dass grundsätzlich die beste verfügbare Evidenz für den Nachweis eines Zusatznutzens im Dossier herangezogen werden soll (Vorgangsnummer 2020-B-404). Für einen indirekten Vergleich mit historischer Kontrollgruppe sollte in Abhängigkeit von der Datenlage und unter Berücksichtigung der Relevanz des Biomarkers geprüft und begründet werden, was die beste verfügbare Evidenz darstellt (1).

Außerdem soll die Umsetzung der zVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet D Optionen der in der Versorgungsrealität eingesetzten Therapien angemessen repräsentieren. Im Rahmen der G-BA Beratung sprach sich ein klinischer Experte neben Pembrolizumab als Behandlungsstandard grundsätzlich ebenfalls für den Einsatz von FOLFIRI aus. Die anderen im Rahmen der zVT genannten Optionen kommen nur bei bestimmten Patientengruppen zum Einsatz, z. B. eine Monotherapie mit Irinotecan bei älteren Patienten oder BSC falls eine anti-neoplastische Therapie nicht gewünscht oder gegeben werden kann (8). Im Sinne eines pragmatischen Vorgehens mit Fokussierung auf die bestverfügbare Evidenz wählt MSD für den naiven indirekten Vergleich das Kombinationschemotherapie-Regime FOLFIRI als zVT, da FOLFIRI ein angemessener Therapiestandard in der deutschen Versorgung darstellt.

Im Rahmen einer orientierenden Recherche wurde eine retrospektive, multizentrische Studie identifiziert (2), in der die Patienten mit fortgeschrittenem Dünndarmkarzinom und mindestens einer Platin-basierten Vortherapie für das fortgeschrittene Stadium, mit FOLFIRI behandelt wurden. Der MSI-H- bzw. dMMR-Status der Patienten ist in dieser Studie unbekannt. Da im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet D keine relevanten Studien für die zVT Optionen im Rahmen der zVT identifiziert werden konnten, wird davon ausgegangen, dass, analog zur Auffassung des G-BA im Teil-Anwendungsgebiet A Kolorektalkarzinom, eine Ableitung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber FOLFIRI auch im Rahmen eines Vergleichs mit Patienten mit unbekanntem MSI-H- bzw. dMMR-Status sachgerecht erfolgen kann. Folglich wird diese Studie in den Studienpool aufgenommen und in einem naiven indirekten Vergleich mit den Daten der Studie KEYNOTE 158 verglichen.

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

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|---|---|---|--------------------------|-----------------------------------|--|---|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat]) |
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | | |
| KEYNOTE 158 | ja | ja | nein | ja (28) | ja (25-27) | ja (5, 24) |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | | |
| „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ unter Verwendung der Therapieoption FOLFIRI | | | | | | |
| AGEO Studie | nein | nein | ja | nein | nein | ja (2) |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>AGEO: Association des Gastro Entérologues Oncologues; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; 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) Nutzenbewertungs- relevante Kohorte K umfasst Patienten mit soliden Tumoren und MSI-H ^a | Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen <u>Studienpopulation:</u> Kohorte K - gesamt (N ^b = 351) Kohorte K - ausschließlich von der Zulassung umfasste Entitäten ^a (N ^b = 179) Kohorte K – Dünndarmkarzinom (N ^b = 27) <u>Nutzenbewertungs- relevante Teilpopulationen:</u> <u>Patienten mit Dünndarmkarzinom</u> (aus Kohorte K) nach einer vorherigen systemischen Therapie (N ^b = 27) | <u>Studiendauer:</u> Screening: Bis zu 42 Tage vor Therapiebeginn <u>Behandlungsdauer:</u> ^{c,d} Bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität <u>Nachbeobachtung:</u> ^f 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen bzw. 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder vor Start einer Folgetherapie je nachdem, was zuerst eintritt <u>Datenschnitte:</u> ^e 5. Oktober 2020 (Interimsanalyse XI) 15. Oktober 2021 (Interimsanalyse XIII) | <u>55 Studienzentren in 18 Ländern:</u> Dänemark (1) Frankreich (5) Deutschland (2) Israel (5) Japan (3+3) Australien (4) Spanien (2) Niederlande (2) Norwegen (2) Südkorea (2) USA (7+5) Kanada (2) Brasilien (2) Kolumbien (1) Mexiko (1) Russland (2) Südafrika (1) Italien (3) <u>Studienperiode:</u> Start der Studie: | <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 <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 |
|--|---|--|--|---|--|---|
| | | | | | 01. Februar 2016 Ende der Studie: laufend | |
| AGEO Studie | Retrospektive, multizentrische, Studie | Erwachsene mit fortgeschrittenem Dünndarmkarzinom und Fortschreiten der Erkrankung nach Platin-basierter Therapie in der Erstlinie | Patienten, die FOLFIRI in der Zweitlinie erhalten haben (N = 28) | 13 Studienzentren in Frankreich <u>Studienperiode/Eingeschlossener Zeitraum:</u> November 1996 bis Februar 2008 | | Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben |
| <p>a: Kohorte K umfasst 26 solide Tumortypen, davon erfolgte die Zulassung für die Tumorentitäten Endometrium-, Magen-, Dünndarm- und Biliäres Karzinom. Patienten mit Kolorektalkarzinom und MSI-H wurden nicht in Kohorte K der KEYNOTE 158 eingeschlossen.</p> <p>b: Anzahl der Patienten: APaT-Population</p> <p>c: Weitere Gründe für das Ende einer Behandlung: Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes, Noncompliance der Studienteilnehmer, Erreichen eines vollständigen Ansprechens, Schwangerschaft, Administrative Gründe oder Abschluss einer 24-monatigen Therapie mit Pembrolizumab^d</p> <p>d: Die maximale Behandlungsdauer für Pembrolizumab betrug 24 Monate. Bei komplettem, bestätigtem Ansprechen oder nach Erreichen der maximalen Behandlungsdauer bei stabiler Erkrankung konnten die Patienten nach darauffolgender bestätigter Progression die Behandlung mit Pembrolizumab für ein weiteres Jahr wieder aufnehmen („second course phase“).</p> <p>e: Für die Ableitung des Zusatznutzens wird aufgrund der längsten Beobachtungsdauer der Datenschnitt vom 15. Oktober 2021 herangezogen. Es handelt sich dabei um den Datenschnitt, dessen Ergebnisse im Verlauf des Zulassungsprozesses bei der EMA eingereicht wurden. Für die PRO stehen ausschließlich die Ergebnisse des Datenschnitts vom 05. Oktober 2020 zur Verfügung. Eine Übersicht zu weiteren geplanten Datenschnitten findet sich in Tabelle 4-41.</p> <p>f: Falls die Studie aus einem anderen Grund als Krankheitsprogression abgebrochen wird, werden die Patienten bis zu einem der folgenden Ereignisse nachverfolgt: Start einer Folgetherapie, Krankheitsprogression, Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Lost to Follow-up. Falls die Studie aufgrund einer Krankheitsprogression abgebrochen wird, soll regelmäßig der Überlebensstatus des Patienten mittels Telefonanrufes bis zum Auftreten des Todes, Widerruf der Einverständniserklärung oder Studienende überprüft werden.</p> <p>AGEO: Association des Gastro Entérologues Oncologues; APaT: All-Participants as Treated; BSC: Best Supportive Care; EMA: European Medicines Agency; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; i. v.: intravenös; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; N: Anzahl der Patienten; PRO: Patient Reported</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 |
|---|----------------------|-------------------|---|---|--|--|
| Outcomes; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | |

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen

| Studie | Nutzenbewertungsrelevante Intervention | ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc. |
|--|---|---|
| KEYNOTE 158 Kohorte K | Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen für 24 Monate oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität | <p><u>Vorbehandlung:</u> Die eingeschlossenen Patienten mussten mindestens eine vorherige systemische Therapie im palliativen Setting erhalten haben. Eine vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie wurde nur dann als vorherige Therapie gewertet, wenn das aktuelle Tumorrezidiv in weniger als 12 Monaten nach Behandlungsende aufgetreten ist.</p> <p><u>Erlaubte Begleittherapien:</u> Die für das Wohlergehen der Patienten notwendig sind.</p> <p><u>Nicht erlaubte Medikationen</u> während der Screening- und Behandlungsphase: Antineoplastische systemische Chemotherapie oder biologische Therapie, andere Immuntherapien oder Prüfinerventionen als Pembrolizumab, Chemotherapie, Strahlentherapie, Lebendimpfstoffe, Glukokortikoide, ausgenommen für die Behandlung von Symptomen durch Ereignisse von klinischem Interesse. In der Follow-up-Phase nach Behandlung sind alle Therapien erlaubt.</p> |
| AGEO Studie | <u>Irinotecan</u> 180 mg/m ² i. v. über 90 Minuten einmal alle zwei Wochen <u>Folinsäure</u> 400 mg/m ² i. v. über 180 Minuten einmal alle zwei Wochen <u>5-FU</u> 400 mg/m ² i. v. Bolus einmal alle zwei Wochen, danach <u>5-FU</u> 2.400 mg/m ² über 46 Stunden i. v. alle zwei Wochen | |
| AGEO: Association des Gastro Entérologues Oncologues; 5-FU: 5-Fluoruracil; i. v.: intravenös; mg: Milligramm | | |

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Teilpopulation D – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie KEYNOTE 158)

| Studie: KEYNOTE 158^a | Pembrolizumab |
|--|--------------------------|
| Charakteristikum | N^b= 27 |
| Geschlecht, n (%) | |
| Männlich | 17 (63,0) |
| Weiblich | 10 (37,0) |
| Alter (Jahre) | |
| Mittelwert (SD) | 57,6 (13,1) |
| Median (Q1; Q3) | 58,0 (53,0; 67,0) |
| Min, Max | 21,0; 77,0 |
| Abstammung, n (%) | |
| Eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas | 2 (7,4) |
| Asiaten | 3 (11,1) |
| Weiß | 22 (81,5) |
| Ethnie, n (%) | |
| Hispanisch oder Latino | 3 (11,1) |
| Nicht Hispanisch oder Latino | 20 (74,1) |
| Nicht berichtet | 4 (14,8) |
| Region, n (%) | |
| US | 7 (25,9) |
| Ex-US | 20 (74,1) |
| ECOG-Leistungsstatus, n (%) | |
| 0 | 15 (55,6) |
| 1 | 12 (44,4) |
| Metastasenstatus, n (%) | |
| M0 | 1 (3,7) |
| M1 | 26 (96,3) |
| Krankheitsstadium, n (%) | |
| IIIA | 1 (3,7) |
| IV | 26 (96,3) |
| Hirnmetastasen vorhanden, n (%) | |
| Nein | 27 (100,0) |
| Vorherige Adjuvante/Neoadjuvante Therapie, n (%) | |
| Ja | 5 (18,5) |
| Nein | 20 (74,1) |
| Nicht vorbehandelt | 2 (7,4) |
| Summe der Durchmesser der Zielläsion zu Studienbeginn | |
| Mittelwert (SD) | 63,0 (38,9) |
| Median (Q1; Q3) | 55,3 (32,9; 88,0) |
| Min, Max | 14,8; 165,5 |
| Vorherige Radiotherapie, n (%) | |
| Ja | 2 (7,4) |
| Nein | 25 (92,6) |
| vorheriger onkologischer Eingriff, n (%) | |
| Ja | 12 (44,4) |
| Nein | 15 (55,6) |
| Baseline PD-L1, n (%)^c | |
| Positiv | 2 (7,4) |

| Studie: KEYNOTE 158 ^a | Pembrolizumab | |
|----------------------------------|---------------------|--|
| Charakteristikum | N ^b = 27 | |
| Negativ | 5 (18,5) | |
| Fehlend | 20 (74,1) | |

a: Datenschnitt: 15. Oktober 2021
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie
c: PD-L1 Positiv basierend auf CPS \geq 1
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Teilpopulation D – Weitere Untersuchungen für indirekte Vergleiche (Studie KEYNOTE 158 vs. AGEO Studie)

| Charakteristikum | Pembrolizumab ^a N ^b =27 | FOLFIRI N ^c =28 |
|------------------------------------|--|-------------------------------|
| Alter (Jahre) | | |
| Median (Q1; Q3) | 58,0 (53,0; 67,0) | 54,0 (NA; NA) |
| Min, Max | 21,0; 77,0 | 39,0; 78,0 |
| Altersgruppe, n (%) | | |
| < 65 | 18 (66,7) | 24 (86,0) |
| \geq 65 | 9 (33,3) | 4 (14,0) |
| Geschlecht, n (%) | | |
| Männlich | 17 (63,0) | 16 (57,0) |
| Weiblich | 10 (37,0) | 12 (43,0) |
| ECOG-Leistungsstatus, n (%) | | |
| 0-1 | 27 (100,0) | 20 (72,0) |
| 2 | 0 (0,0) | 4 (14,0) |
| NA | 0 (0,0) | 4 (14,0) |
| Krankheitsstadium, n (%) | | |
| Lokal fortgeschritten | 1 (3,7) | 1 (4,0) |
| Metastasierend | 26 (96,3) | 27 (96,0) |

a: Aus KEYNOTE 158, Zeitpunkt des Datenschnitts: 15. Oktober 2021
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population für Wirksamkeitsanalysen mit MSI-H Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie
c: Anzahl der Patienten: Daten aus Zaanan et al. (2011) extrahiert, basierend auf der gesamten Population mit FOLFIRI als Zweitlinien-Chemotherapie der AGEO Studie
Die Baseline-Charakteristika zu Prädisposition, vorherigen chirurgischen Eingriff, Lokalisation des Primärtumores, Anzahl der Tumore und Baseline CEA Level sind in der Studie Zaanan (2011) erhoben aber nicht verfügbar in der KEYNOTE 158 oder in nicht kompatibler Form und werden aus diesem Grund in dieser Tabelle nicht dargestellt.
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FOLFIRI: Fluorouracil, Leucovorin und Irinotecan; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; NA: Not Available; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil

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

| | Pembrolizumab | |
|--|---------------|--------|
| | n | (%) |
| Patienten in der Population | 27 | |
| Status der Studienmedikation im Studiensegment 'Behandlung' | | |
| Begonnen | 27 | |
| Vollständig | 11 | (40,7) |

| | Pembrolizumab | |
|---|---------------|--------|
| | n | (%) |
| Abgebrochen | 14 | (51,9) |
| Unerwünschtes Ereignis | 5 | (18,5) |
| Klinische Progression | 1 | (3,7) |
| Komplettes Ansprechen | 1 | (3,7) |
| Krankheitsprogression | 5 | (18,5) |
| Rücknahme der Einverständniserklärung | 2 | (7,4) |
| Behandlung laufend | 2 | (7,4) |
| Status der Studie | | |
| Abgebrochen | 10 | (37,0) |
| Todesfall | 10 | (37,0) |
| Laufend in Studie | 17 | (63,0) |
| Datenschnitt: 15. Oktober 2021 | | |
| Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie | | |
| MSI-H: Microsatellite Instability-High | | |

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

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

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ unter Verwendung der Therapieoption FOLFIRI werden die Studie KEYNOTE 158 (Kohorte K) und die AGEO Studie herangezogen und in einem naiven indirekten Vergleich gegenübergestellt. 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). 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 D werden die Daten des **Dünndarmkarzinoms** dargestellt, dies entspricht insgesamt 27 Patienten der Kohorte K.

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.

Die AGEO Studie ist eine retrospektive, multizentrische Studie zur Wirksamkeit der Behandlung mit FOLFIRI bei Patienten mit metastasierendem Dünndarmkarzinom, die gemäß Ein- und Ausschlusskriterien der Studie mindestens eine Platin-basierte Vortherapie für das fortgeschrittene Stadium erhalten haben. Aus einer vorherigen AGEO Studie zu metastasierendem Dünndarmkarzinom (2) wurden 28 Patienten betrachtet, die als Zweitlinientherapie FOLFIRI erhielten.

Patientenpopulation

Das mediane Alter der insgesamt 27 Patienten in der Studie KEYNOTE 158 mit Dünndarmkarzinom war 58 Jahre. Es waren 63,0 % der Patienten männlich und 37,0 % weiblich. Der Anteil an Patienten mit weißer Hautfarbe lag bei 81,5 %, 11,1 % waren asiatischer Abstammung. Es wiesen 44,4 % der Patienten einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus von 1 auf. 26 der 27 Patienten (96,3 %) wiesen ein metastasierendes Dünndarmkarzinom (M1) auf. 44,4 % der Patienten hatten eine vorangegangene Operation, zwei Patienten hatten eine vorherige Radiotherapie.

In die AGEO Studie waren 28 Patienten eingeschlossen, welche im Median 54 Jahre alt waren. Der Anteil der Männer lag bei 57 %, der Anteil der Frauen bei 43 %. Ein ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 war für 72 % der Patienten angegeben. Ein metastasierendes Dünndarmkarzinom hatten 96 % der Patienten. Der MSI-H-Status wurde in der AGEO Studie nicht erhoben und ist daher unbekannt. Für den naiven indirekten Vergleich werden die Ergebnisse aller Patienten der AGEO Studie herangezogen, da der MSI-H-Status für die Umsetzung der zVT nicht relevant ist.

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

Intervention und Vergleichsintervention

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

In der AGEO Studie erhielten die Patienten „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ unter Verwendung der Therapieoption FOLFIRI (siehe auch 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 die Studie KEYNOTE 158 gibt Tabelle 4-41. Der finale Datenschnitt liegt noch nicht vor.

In der Studie KEYNOTE 158 betrug die mediane Behandlungsdauer für die relevante Teilpopulation 21,4 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben betrug 29,1 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 21,9 Monate bei den Unerwünschten Ereignissen gesamt bzw. 23,0 Monate bei den Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und die EQ-5D VAS liegt die mediane Beobachtungsdauer bei 14,5 Monaten.

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

| Datenschnitt | Zeitpunkt des Datenschnitts | Grund für Datenschnitt | Relevanz für Zusatznutzenableitung |
|---|------------------------------------|--|---|
| Erster Datenschnitt Interimsanalyse I | 22.06.2016 | Präspezifiziert | Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung |
| Zweiter Datenschnitt Interimsanalyse II | 17.08.2016 | Präspezifiziert | Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung |
| Dritter Datenschnitt Interimsanalyse III | 19.10.2016 | ASCO-Präsentation | Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung |
| Vierter Datenschnitt Interimsanalyse IV | 27.01.2017 | Einreichung der Zulassungsunterlagen für das Mesotheliom (Kohorte H) | Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung |
| Fünfter Datenschnitt Interimsanalyse V | 28.04.2017 | Einreichung der Zulassungsunterlagen in Kanada für solide Tumore und MSI-H (Kohorte K) | Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung |
| Sechster Datenschnitt Interimsanalyse VI | 23.08.2017 | Einreichung der Zulassungsunterlagen für das Zervixkarzinom (Kohorte E) | Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung |
| Siebter Datenschnitt Interimsanalyse VII | 15.01.2018 | Safety Update Report für das Zervixkarzinom (Kohorte E) | Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung |
| Achter Datenschnitt Interimsanalyse VIII | 13.07.2018 | Supplemental Biological License Application für das Kleinzellige Lungenkarzinom (Kohorte G) | Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung |
| Neunter Datenschnitt Interimsanalyse IX | 06.12.2018 | Einreichung der Zulassungsunterlagen für solide Tumore und TMB-H (Kohorte M) | Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung |
| Zehnter Datenschnitt Interimsanalyse X | 27.06.2019 | Erneute Einreichung der Zulassungsunterlagen für das Zervixkarzinom (Kohorte E) und TMB-H (Kohorte M) | Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung |
| Elfter Datenschnitt Interimsanalyse XI | 05.10.2020 | Einreichung der Zulassungsunterlagen für das Kolorektalkarzinom (Kohorte K) | Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung der Patientenberichteten Endpunkte |
| Zwölfter Datenschnitt Interimsanalyse XII | 05.04.2021 | Update für die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA für den Endpunkt Dauer des Ansprechens beim Endometriuskarzinom | 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; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; TMB-H: Tumormutationslast | | | |

Für die AGEO Studie wurde in der Publikation eine mediane Behandlungsdauer von 6 Zyklen alle zwei Wochen angegeben, was 3 Monaten entspricht. Bezüglich der Beobachtungsdauer je Endpunkt liegen keine Angaben für die AGEO Studie vor.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 158 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Bei der AGEO Studie, die ausschließlich Patienten aus französischen Zentren einschließt, ist ebenfalls davon auszugehen, dass die Daten auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.2.2 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 4-42: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|--|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| KEYNOTE 158 | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | nein | nein | ja | ja | hoch |
| AGEO Studie | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | nein | nein | ja | ja | hoch |
| AGEO: Association des Gastro Entérologues Oncologues | | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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.

Bei der **AGEO Studie** handelt es sich um eine retrospektive, multizentrische Studie. Für Studien mit einem solchen Design wird generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

a: Es liegen nur Daten zu Schwere unerwünschten Ereignissen vor
AGEO: Association des Gastro Entérologues Oncologues

4.3.2.3.3.1 Mortalität – Weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Gesamtüberleben – Weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – Weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| KEYNOTE 158 | <p>Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht versterben, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patienten mit Studienkontakt nach dementsprechenden Datenschnitt (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 Wirksamkeitseffekte.</p> |
| AGEO Studie | Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen dem Start der Chemotherapie und Zeitpunkt des Todes. Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung zensiert. |
| AGEO: Association des Gastro Entérologues Oncologues; APaT: All-Participants-as-Treated | |

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in 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 |
| AGEO Studie | hoch | nein | unklar | ja | ja | Nicht zutreffend ^a |
| a: Aufgrund des einarmigen bzw. des retrospektiven Studiendesigns wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen | | | | | | |
| AGEO: Association des Gastro Entérologues Oncologues | | | | | | |

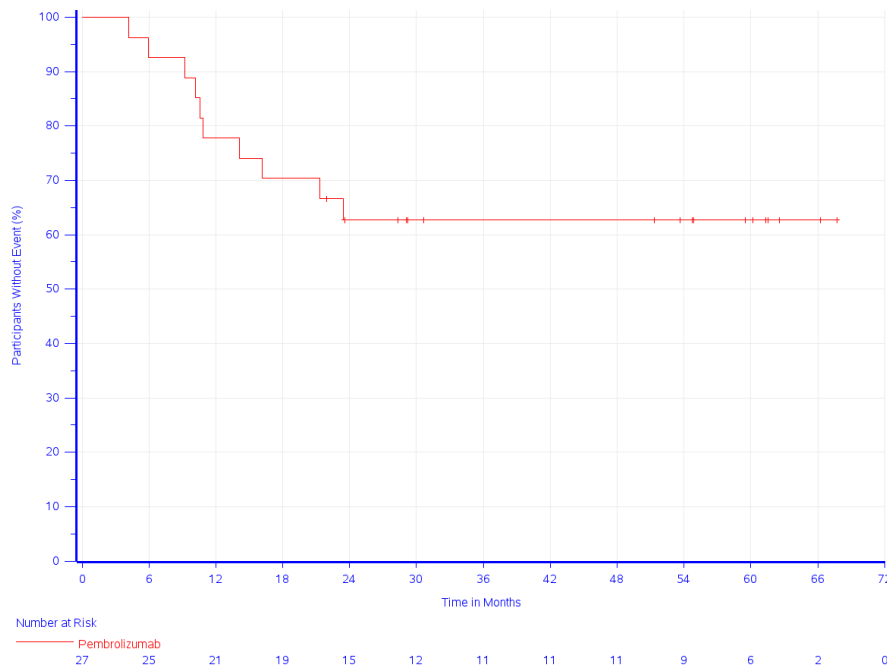
Durch das nicht-randomisierte, offene Studiendesign der KEYNOTE 158 bzw. das retrospektive Studiendesign der AGEO Studie ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene jeweils nicht zu bewerten.

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.

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 158

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 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] |
| Gesamtüberleben | 27 10 (37,0) | Nicht erreicht [16,2; -] | 92,6 [73,5; 98,1] | 77,8 [57,1; 89,3] | 70,4 [49,4; 83,9] | 62,7 [41,8; 77,9] | 62,7 [41,8; 77,9] | 62,7 [41,8; 77,9] | 62,7 [41,8; 77,9] |
| a: Datenschnitt: 15. Oktober 2021 b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population für Wirksamkeitsanalysen mit MSI-H Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High | | | | | | | | | |



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

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

Die Studie KEYNOTE 158 umfasst für das relevante Teil-Anwendungsgebiet D 27 Patienten. Von diesen sind bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung für die Auswertung des Datenschnitts vom 15. Oktober 2021 insgesamt 10 Patienten (37 %) verstorben. Die mediane Überlebenszeit wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht. Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 77,8 % (95 %-KI: [57,1; 89,3]), die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 62,7 % (95 %-KI: [41,8; 77,9]) und bleibt gleich bis zu Monat 54 (siehe Tabelle 4-46 und Abbildung 4).

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben – Studie KEYNOTE 158 vs. AGEO Studie

| | Pembrolizumab | | | FOLFIRI | | | Pembrolizumab vs. FOLFIRI | |
|-----------------|----------------|------------------------------|--|----------------|------------------------------|--|-------------------------------------|-----------------------|
| | 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 | 27 | 10 | Nicht erreicht | 28 | 22 | 10,5 | 0,20 | < 0,001 |

| | Pembrolizumab | | FOLFIRI | | Pembrolizumab vs. FOLFIRI | |
|--|---|---|---|---|-------------------------------------|-----------------------|
| | 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} |
| | (37,0) | [16,2; -] | (78,6) | [5,8; 16,4] | [0,09; 0,45] | |

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 Zaanen et al. (2011) extrahiert, basierend auf der gesamten Population mit FOLFIRI als Zweitlinien-Chemotherapie der AGEO Studie
 d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
 e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
 FOLFIRI: Fluorouracil, Leucovorin und Irinotecan; KI: Konfidenzintervall

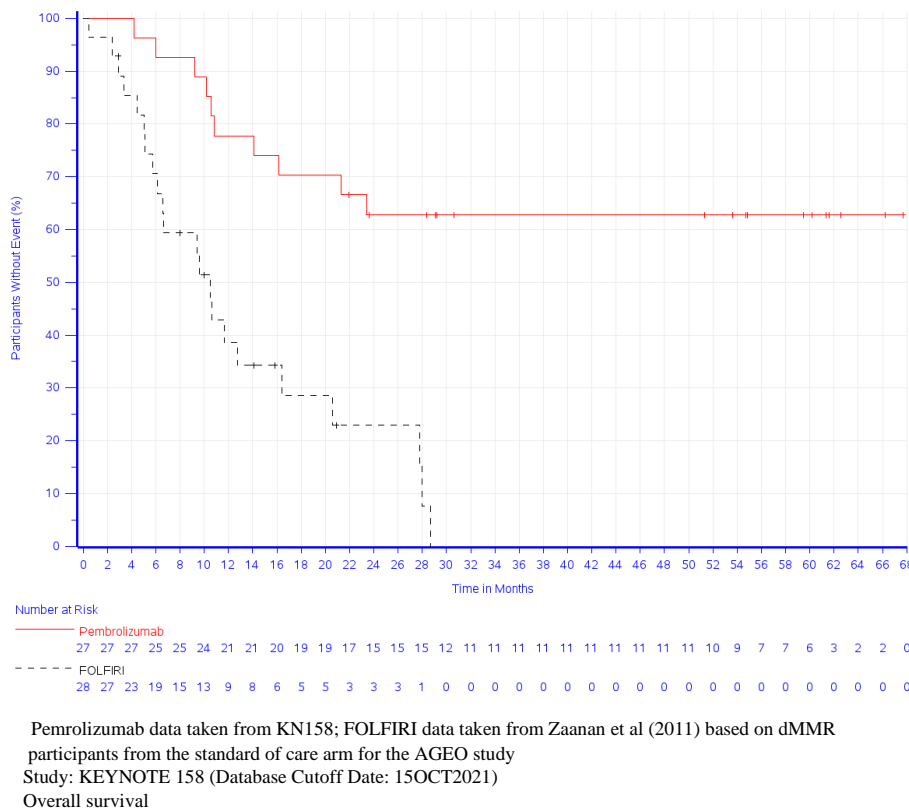


Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 158 und der AGEO Studie

Für den naiven indirekten Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der AGEO Studie (2) zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,20 [0,09; 0,45]; p <0,001) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt

wurden, bei Patienten, die FOLFIRI erhalten haben, lag der Median bei 10,5 Monaten (siehe Tabelle 4-47 und Abbildung 5).

Zu Monat 54 liegt die Überlebensrate bei 62,7 % unter Pembrolizumab. Das entspricht einem Vorteil in der medianen Überlebenszeit von mindestens 43,5 Monaten bzw. mehr als 3,5 Jahren.

4.3.2.3.3.2 Morbidität – Weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.2.1 Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Weitere Untersuchungen

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

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

| Studie | Operationalisierung |
|-------------|--|
| KEYNOTE 158 | <p>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand:</p> <p>Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 8^a Symptomskalen des 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, Diarrhoe 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 (29) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden.</p> <p>Gesundheitszustand:</p> <p>Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wird die VAS des EQ-5D herangezogen.</p> <p>Der <u>EQ-5D</u> ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes (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 (30).</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-C30 gilt, dass eine negative Veränderung für eine Verbesserung der Krankheitssymptomatik steht. Für die EQ-5D VAS steht hingegen eine positive Veränderung für eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p> |

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 (31). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Im Rahmen der Studie KEYNOTE 158 wurde die Krankheitssymptomatik mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 sowie der Gesundheitszustand anhand des EQ-5D VAS erhoben. Durch das nicht-randomisierte, offene Studiendesign ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nicht zu bewerten.

Die Rücklaufquoten lagen bei beiden Erhebungsinstrumenten (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) zu Woche 27 bei über 70 %. Zum nächsten Erhebungszeitpunkt (Woche 39) fiel die Rücklaufquote unter 70 % auf 56 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS, befindet sich in Anhang 4-G.

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

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

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 158**Auswertung über den Studienverlauf****EORTC QLQ-C30*****EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung***

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

| EORTC QLQ-C30 Erschöpfung | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|---|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Baseline | |
| N ^c | 23 |
| Mittelwert (SD) | 29,47 (23,60) |
| Median (Q1; Q3) | 22,22 (11,11; 44,44) |
| Min, Max | 0,00; 88,89 |
| a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 | |
| b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie | |
| c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung | |
| EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | |

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

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Erschöpfung | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|--|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Woche 3 | |
| N ^c | 20 |
| Mittelwert (SD) | -2,78 (16,86) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-11,11; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 44,44 |
| Woche 6 | |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | -3,03 (18,84) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -44,44; 44,44 |
| Woche 9 | |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | -6,06 (19,01) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-11,11; 0,00) |
| Min, Max | -44,44; 44,44 |
| Woche 18 | |
| N ^c | 19 |
| Mittelwert (SD) | 1,17 (24,26) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-22,22; 22,22) |
| Min, Max | -44,44; 55,56 |
| Woche 27 | |
| N ^c | 17 |
| Mittelwert (SD) | 0,65 (29,52) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-11,11; 11,11) |

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Erschöpfung | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|---|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Min, Max | -66,67; 66,67 |
| Woche 39 | |
| N ^c | 13 |
| Mittelwert (SD) | -5,98 (21,57) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-22,22; 0,00) |
| Min, Max | -44,44; 33,33 |
| Woche 51 | |
| N ^c | 11 |
| Mittelwert (SD) | -1,01 (21,92) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-11,11; 22,22) |
| Min, Max | -44,44; 22,22 |
| Woche 63 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | -8,33 (22,02) |
| Median (Q1; Q3) | -5,56 (-22,22; 5,56) |
| Min, Max | -44,44; 22,22 |
| Woche 75 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | -5,56 (19,70) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-22,22; 5,56) |
| Min, Max | -33,33; 22,22 |
| Woche 87 | |
| N ^c | 9 |
| Mittelwert (SD) | -6,17 (22,30) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-11,11; 0,00) |
| Min, Max | -44,44; 22,22 |
| Woche 99 | |
| N ^c | 6 |
| Mittelwert (SD) | -18,52 (18,14) |
| Median (Q1; Q3) | -16,67 (-33,33; 0,00) |
| Min, Max | -44,44; 0,00 |
| Woche 111 | |
| N ^c | 6 |
| Mittelwert (SD) | 1,85 (26,68) |
| Median (Q1; Q3) | -5,56 (-11,11; 33,33) |
| Min, Max | -33,33; 33,33 |
| a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 | |
| b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie | |
| c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt | |
| EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; | |
| Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | |

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 4-52: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|---|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Baseline | |
| N ^c | 23 |
| Mittelwert (SD) | 10,87 (17,84) |
| 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 Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie | |
| c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung | |
| EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | |

Tabelle 4-53: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|---|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Woche 3 | |
| N ^c | 20 |
| Mittelwert (SD) | -1,67 (13,13) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 33,33 |
| Woche 6 | |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | -6,06 (20,28) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-16,67; 0,00) |
| Min, Max | -66,67; 33,33 |
| Woche 9 | |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | -5,30 (18,82) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-16,67; 0,00) |
| Min, Max | -66,67; 33,33 |
| Woche 18 | |
| N ^c | 19 |
| Mittelwert (SD) | -3,51 (13,12) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 16,67 |
| Woche 27 | |
| N ^c | 17 |
| Mittelwert (SD) | -4,90 (16,42) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -50,00; 16,67 |
| Woche 39 | |
| N ^c | 13 |
| Mittelwert (SD) | -5,13 (14,25) |

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|---|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -50,00; 0,00 |
| Woche 51 | |
| N ^c | 11 |
| Mittelwert (SD) | 0,00 (7,45) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -16,67; 16,67 |
| Woche 63 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | 0,00 (0,00) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | 0,00; 0,00 |
| Woche 75 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | -6,25 (17,68) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -50,00; 0,00 |
| Woche 87 | |
| N ^c | 9 |
| Mittelwert (SD) | 0,00 (8,33) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -16,67; 16,67 |
| Woche 99 | |
| N ^c | 6 |
| Mittelwert (SD) | -11,11 (27,22) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -66,67; 0,00 |
| Woche 111 | |
| N ^c | 6 |
| Mittelwert (SD) | -11,11 (27,22) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -66,67; 0,00 |
| a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 | |
| b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie | |
| c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt | |
| EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; | |
| Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | |

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4-54: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| EORTC QLQ-C30 Schmerzen | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|-------------------------|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Baseline | |
| N ^c | 23 |
| Mittelwert (SD) | 26,81 (25,99) |

| EORTC QLQ-C30 Schmerzen | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|--|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Median (Q1; Q3) | 33,33 (0,00; 33,33) |
| Min, Max | 0,00; 83,33 |
| a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Dünndarmkarzinom 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 4-55: 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 = 25 |
| Woche 3 | |
| N ^c | 20 |
| Mittelwert (SD) | -3,33 (21,36) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-8,33; 0,00) |
| Min, Max | -66,67; 33,33 |
| Woche 6 | |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | -9,85 (28,94) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-16,67; 0,00) |
| Min, Max | -66,67; 50,00 |
| Woche 9 | |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | -11,36 (27,88) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-33,33; 0,00) |
| Min, Max | -66,67; 50,00 |
| Woche 18 | |
| N ^c | 19 |
| Mittelwert (SD) | -10,53 (28,98) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-33,33; 0,00) |
| Min, Max | -66,67; 50,00 |
| Woche 27 | |
| N ^c | 17 |
| Mittelwert (SD) | -0,98 (31,99) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-16,67; 0,00) |
| Min, Max | -50,00; 100,00 |
| Woche 39 | |
| N ^c | 13 |
| Mittelwert (SD) | -11,54 (25,81) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-33,33; 0,00) |
| Min, Max | -66,67; 16,67 |
| Woche 51 | |
| N ^c | 11 |
| Mittelwert (SD) | -7,58 (22,81) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -66,67; 16,67 |

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Schmerzen | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|---|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Woche 63 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | -8,33 (28,17) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-16,67; 8,33) |
| Min, Max | -66,67; 16,67 |
| Woche 75 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | -12,50 (26,35) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-25,00; 0,00) |
| Min, Max | -66,67; 16,67 |
| Woche 87 | |
| N ^c | 9 |
| Mittelwert (SD) | -9,26 (25,15) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -66,67; 16,67 |
| Woche 99 | |
| N ^c | 6 |
| Mittelwert (SD) | -19,44 (26,70) |
| Median (Q1; Q3) | -8,33 (-33,33; 0,00) |
| Min, Max | -66,67; 0,00 |
| Woche 111 | |
| N ^c | 6 |
| Mittelwert (SD) | -11,11 (25,09) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-33,33; 0,00) |
| Min, Max | -50,00; 16,67 |
| a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 | |
| b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie | |
| c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt | |
| EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; | |
| Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | |

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Dyspnoe

Tabelle 4-56: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| EORTC QLQ-C30 Dyspnoe | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|---|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Baseline | |
| N ^c | 23 |
| Mittelwert (SD) | 13,04 (26,09) |
| 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 Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie | |
| c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung | |
| EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; | |
| Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | |

Tabelle 4-57: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Dyspnoe | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|--|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Woche 3 | |
| N ^c | 20 |
| Mittelwert (SD) | 0,00 (15,29) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 33,33 |
| Woche 6 | |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | -1,52 (21,77) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 66,67 |
| Woche 9 | |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | 4,55 (21,32) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 66,67 |
| Woche 18 | |
| N ^c | 19 |
| Mittelwert (SD) | 3,51 (21,93) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 66,67 |
| Woche 27 | |
| N ^c | 17 |
| Mittelwert (SD) | 9,80 (28,30) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 33,33) |
| Min, Max | -33,33; 66,67 |
| Woche 39 | |
| N ^c | 13 |
| Mittelwert (SD) | 10,26 (16,01) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 33,33) |
| Min, Max | 0,00; 33,33 |
| Woche 51 | |
| N ^c | 11 |
| Mittelwert (SD) | 6,06 (13,48) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | 0,00; 33,33 |
| Woche 63 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | 8,33 (23,57) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 33,33) |
| Min, Max | -33,33; 33,33 |
| Woche 75 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | 8,33 (15,43) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 16,67) |
| Min, Max | 0,00; 33,33 |
| Woche 87 | |

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Dyspnoe | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|---|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| N ^c | 9 |
| Mittelwert (SD) | 7,41 (14,70) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | 0,00; 33,33 |
| Woche 99 | |
| N ^c | 6 |
| Mittelwert (SD) | 11,11 (17,21) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 33,33) |
| Min, Max | 0,00; 33,33 |
| Woche 111 | |
| N ^c | 6 |
| Mittelwert (SD) | 16,67 (18,26) |
| Median (Q1; Q3) | 16,67 (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 Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | |

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Tabelle 4-58: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|--|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Baseline | |
| N ^c | 23 |
| Mittelwert (SD) | 23,19 (27,40) |
| 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 Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | |

Tabelle 4-59: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|--|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Woche 3 | |
| N ^c | 20 |
| Mittelwert (SD) | 1,67 (25,31) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|--|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Min, Max | -66,67; 66,67 |
| Woche 6 | |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | 3,03 (32,38) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 33,33) |
| Min, Max | -100,00; 66,67 |
| Woche 9 | |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | -3,03 (28,93) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -100,00; 33,33 |
| Woche 18 | |
| N ^c | 19 |
| Mittelwert (SD) | -3,51 (24,58) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -66,67; 33,33 |
| Woche 27 | |
| N ^c | 17 |
| Mittelwert (SD) | 3,92 (30,92) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 100,00 |
| Woche 39 | |
| N ^c | 13 |
| Mittelwert (SD) | -7,69 (30,89) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -100,00; 33,33 |
| Woche 51 | |
| N ^c | 11 |
| Mittelwert (SD) | -3,03 (17,98) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 33,33 |
| Woche 63 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | 0,00 (25,20) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-16,67; 16,67) |
| Min, Max | -33,33; 33,33 |
| Woche 75 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | 4,17 (11,79) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | 0,00; 33,33 |
| Woche 87 | |
| N ^c | 9 |
| Mittelwert (SD) | 7,41 (14,70) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | 0,00; 33,33 |
| Woche 99 | |
| N ^c | 6 |
| Mittelwert (SD) | 0,00 (0,00) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|---|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Min, Max | 0,00; 0,00 |
| Woche 111 | |
| N ^c | 6 |
| Mittelwert (SD) | 11,11 (34,43) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 33,33) |
| Min, Max | -33,33; 66,67 |
| a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | |

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust

Tabelle 4-60: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| EORTC QLQ-C30 Appetitverlust | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|--|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Baseline | |
| N ^c | 23 |
| Mittelwert (SD) | 23,19 (27,40) |
| 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 Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | |

Tabelle 4-61: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Appetitverlust | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|---|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Woche 3 | |
| N ^c | 20 |
| Mittelwert (SD) | -8,33 (14,81) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-16,67; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 0,00 |
| Woche 6 | |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | -9,09 (18,35) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-33,33; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 33,33 |
| Woche 9 | |

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Appetitverlust | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|---|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | -12,12 (16,41) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-33,33; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 0,00 |
| Woche 18 | |
| N ^c | 19 |
| Mittelwert (SD) | -5,26 (29,94) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-33,33; 33,33) |
| Min, Max | -66,67; 33,33 |
| Woche 27 | |
| N ^c | 17 |
| Mittelwert (SD) | -1,96 (29,98) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -66,67; 66,67 |
| Woche 39 | |
| N ^c | 13 |
| Mittelwert (SD) | -7,69 (24,17) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -66,67; 33,33 |
| Woche 51 | |
| N ^c | 11 |
| Mittelwert (SD) | -12,12 (22,47) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-33,33; 0,00) |
| Min, Max | -66,67; 0,00 |
| Woche 63 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | -16,67 (25,20) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-33,33; 0,00) |
| Min, Max | -66,67; 0,00 |
| Woche 75 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | -4,17 (11,79) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 0,00 |
| Woche 87 | |
| N ^c | 9 |
| Mittelwert (SD) | 0,00 (0,00) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | 0,00; 0,00 |
| Woche 99 | |
| N ^c | 6 |
| Mittelwert (SD) | -5,56 (13,61) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 0,00 |
| Woche 111 | |
| N ^c | 6 |
| Mittelwert (SD) | -5,56 (13,61) |
| 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 Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie | |

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Appetitverlust | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|---|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | |

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

Tabelle 4-62: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| EORTC QLQ-C30 Verstopfung | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|--|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Baseline | |
| N ^c | 23 |
| Mittelwert (SD) | 18,84 (24,26) |
| 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 Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | |

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

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Verstopfung | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|--|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Woche 3 | |
| N ^c | 20 |
| Mittelwert (SD) | -3,33 (18,42) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 33,33 |
| Woche 6 | |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | -6,06 (16,70) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 33,33 |
| Woche 9 | |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | -7,58 (20,40) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-33,33; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 33,33 |
| Woche 18 | |
| N ^c | 19 |
| Mittelwert (SD) | -7,02 (13,96) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Verstopfung | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|---|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Min, Max | -33,33; 0,00 |
| Woche 27 | |
| N ^c | 17 |
| Mittelwert (SD) | -1,96 (32,21) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-33,33; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 100,00 |
| Woche 39 | |
| N ^c | 13 |
| Mittelwert (SD) | -7,69 (14,62) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 0,00 |
| Woche 51 | |
| N ^c | 11 |
| Mittelwert (SD) | -6,06 (20,10) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-33,33; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 33,33 |
| Woche 63 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | -12,50 (17,25) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-33,33; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 0,00 |
| Woche 75 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | -8,33 (15,43) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-16,67; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 0,00 |
| Woche 87 | |
| N ^c | 9 |
| Mittelwert (SD) | 0,00 (23,57) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 33,33 |
| Woche 99 | |
| N ^c | 6 |
| Mittelwert (SD) | -5,56 (25,09) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-33,33; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 33,33 |
| Woche 111 | |
| N ^c | 6 |
| Mittelwert (SD) | 5,56 (25,09) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 33,33) |
| Min, Max | -33,33; 33,33 |
| a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | |

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhoe

Tabelle 4-64: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| EORTC QLQ-C30 Diarrhoe | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|--|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Baseline | |
| N ^c | 23 |
| Mittelwert (SD) | 17,39 (26,34) |
| 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 Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | |

Tabelle 4-65: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Diarrhoe | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|---|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Woche 3 | |
| N ^c | 20 |
| Mittelwert (SD) | 1,67 (22,88) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 66,67 |
| Woche 6 | |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | 3,03 (30,70) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -66,67; 66,67 |
| Woche 9 | |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | 4,55 (27,78) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 33,33) |
| Min, Max | -66,67; 66,67 |
| Woche 18 | |
| N ^c | 19 |
| Mittelwert (SD) | 5,26 (29,94) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 33,33) |
| Min, Max | -66,67; 66,67 |
| Woche 27 | |
| N ^c | 17 |
| Mittelwert (SD) | 7,84 (34,42) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -66,67; 100,00 |
| Woche 39 | |

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Diarrhoe | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|---|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| N ^c | 13 |
| Mittelwert (SD) | -5,13 (26,69) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -66,67; 33,33 |
| Woche 51 | |
| N ^c | 11 |
| Mittelwert (SD) | 6,06 (13,48) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | 0,00; 33,33 |
| Woche 63 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | 4,17 (21,36) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 16,67) |
| Min, Max | -33,33; 33,33 |
| Woche 75 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | -8,33 (29,55) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-16,67; 0,00) |
| Min, Max | -66,67; 33,33 |
| Woche 87 | |
| N ^c | 9 |
| Mittelwert (SD) | 0,00 (33,33) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 33,33) |
| Min, Max | -66,67; 33,33 |
| Woche 99 | |
| N ^c | 6 |
| Mittelwert (SD) | -16,67 (27,89) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-33,33; 0,00) |
| Min, Max | -66,67; 0,00 |
| Woche 111 | |
| N ^c | 6 |
| Mittelwert (SD) | -11,11 (34,43) |
| 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 Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie | |
| c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt | |
| EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; | |
| Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | |

EQ-5D VAS

Tabelle 4-66: Auswertung des Gesundheitszustandes zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten 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 = 25 |
| Baseline | |
| N ^c | 23 |

| EQ-5D VAS | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|--|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Mittelwert (SD) | 74,35 (19,25) |
| Median (Q1; Q3) | 80,00 (60,00; 86,00) |
| Min, Max | 30,00; 100,00 |
| a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 | |
| b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie | |
| c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung | |
| EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala | |

Tabelle 4-67: Auswertung des Gesundheitszustandes zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten 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 = 25 |
| Woche 3 | |
| N ^c | 21 |
| Mittelwert (SD) | -2,62 (17,12) |
| Median (Q1; Q3) | -3,00 (-11,00; 5,00) |
| Min, Max | -30,00; 41,00 |
| Woche 6 | |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | 4,27 (15,76) |
| Median (Q1; Q3) | 2,00 (-5,00; 15,00) |
| Min, Max | -40,00; 40,00 |
| Woche 9 | |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | 5,86 (16,50) |
| Median (Q1; Q3) | 5,50 (0,00; 15,00) |
| Min, Max | -35,00; 40,00 |
| Woche 18 | |
| N ^c | 19 |
| Mittelwert (SD) | 5,53 (17,35) |
| Median (Q1; Q3) | 6,00 (-4,00; 15,00) |
| Min, Max | -41,00; 40,00 |
| Woche 27 | |
| N ^c | 17 |
| Mittelwert (SD) | 1,24 (28,96) |
| Median (Q1; Q3) | 9,00 (-4,00; 15,00) |
| Min, Max | -90,00; 45,00 |
| Woche 39 | |
| N ^c | 13 |
| Mittelwert (SD) | 5,15 (13,60) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-5,00; 10,00) |
| Min, Max | -13,00; 31,00 |
| Woche 51 | |
| N ^c | 11 |
| Mittelwert (SD) | 6,18 (11,47) |
| Median (Q1; Q3) | 10,00 (-4,00; 16,00) |
| Min, Max | -12,00; 21,00 |

| Veränderung des EQ-5D VAS | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|--|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Woche 63 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | 9,00 (9,97) |
| Median (Q1; Q3) | 10,50 (5,00; 15,00) |
| Min, Max | -10,00; 21,00 |
| Woche 75 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | 15,00 (13,32) |
| Median (Q1; Q3) | 13,00 (5,50; 21,00) |
| Min, Max | 0,00; 41,00 |
| Woche 87 | |
| N ^c | 9 |
| Mittelwert (SD) | 13,44 (12,92) |
| Median (Q1; Q3) | 11,00 (10,00; 17,00) |
| Min, Max | -4,00; 41,00 |
| Woche 99 | |
| N ^c | 6 |
| Mittelwert (SD) | 21,00 (11,33) |
| Median (Q1; Q3) | 19,50 (11,00; 25,00) |
| Min, Max | 10,00; 41,00 |
| Woche 111 | |
| N ^c | 6 |
| Mittelwert (SD) | 19,00 (10,49) |
| Median (Q1; Q3) | 17,50 (11,00; 25,00) |
| Min, Max | 7,00; 36,00 |
| a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 | |
| b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Dünndarmkarzinom 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 27 und der fehlenden Kontrollgruppe sind die Ergebnisse nur eingeschränkt interpretierbar. Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass sich eine Behandlung mit Pembrolizumab nicht negativ auf die Krankheitssymptomatik oder den Gesundheitszustand auswirkt.

4.3.2.3.3.2 Objektive Ansprechrate – Weitere Untersuchungen

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

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

| Studie | Operationalisierung |
|--|---|
| KEYNOTE 158 | <p>Die 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).</p> <p>Es werden die Auswertungen zum Datenschnitt vom 15. Oktober 2021 dargestellt.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population für die Teilpopulation der Patienten mit Dünndarmkarzinom für welche eine Bewertung des objektiven Ansprechens stattgefunden hat.</p> |
| AGEO Studie | Die Objektive Ansprechrate ist operationalisiert als die Anzahl der Patienten mit vollständigem (Complete Response, CR) oder partiellem Ansprechen (Partial Response, PR). |
| <p>AGEO: Association des Gastro Entérologues Oncologues; APaT: All-Participants-as-Treated; BOR: bestes Gesamtansprechen; CR: vollständiges Ansprechen; ICR: Independent Central Radiologist Review; PR: partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</p> | |

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

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Objektive Ansprechrate in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| KEYNOTE 158 | hoch | nein | ja | ja | ja | Nicht zutreffend ^a |
| AGEO Studie | hoch | nein | unklar | ja | ja | Nicht zutreffend ^a |

a: Aufgrund des einarmigen bzw. retrospektiven Studiendesigns wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen
AGEO: Association des Gastro Entérologues Oncologues

Durch das nicht-randomisierte, offene Studiendesign der Studie KEYNOTE 158 bzw. das retrospektive Studiendesign der AGEO Studie ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene jeweils 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.

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 158

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

| Auswertung des Ansprechens | Pembrolizumab (N = 27) | |
|-------------------------------|------------------------|---------------------|
| | n (%) | 95% KI ^a |
| Komplettes Ansprechen | 4 (14,8) | (4,2, 33,7) |
| Partielles Ansprechen | 11 (40,7) | (22,4, 61,2) |
| Objektive Ansprechrate | 15 (55,6) | (35,3, 74,5) |
| Stabile Erkrankung | 6 (22,2) | (8,6, 42,3) |
| Krankheitsprogression | 5 (18,5) | (6,3, 38,1) |
| Keine Bewertung | 1 (3,7) | (0,1, 19,0) |

Datenschnitt: 15. Oktober 2021
Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population für Wirksamkeitsanalysen mit MSI-H Dünndarmkarzinom 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 abbrechen oder verstorbene Patienten vor der ersten post-Baseline Erhebung
KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie KEYNOTE 158

| Studie: KEYNOTE 158 ^a | Pembrolizumab N ^b = 27 |
|--|--|
| Anzahl der Patienten mit Ansprechen ^c | 15 |
| Zeit bis zum Ansprechen (Monate) | |
| Mittelwert (SD) | 4,2 (4,7) |
| Median (Q1; Q3) | 2,10 (2,00; 4,07) |
| Min, Max | 1,87; 17,91 |
| Dauer des Ansprechens (Monate) | |
| Median ^d (Q1; Q3) | Nicht erreicht (19,35; nicht erreicht) |
| Min ^e ; Max ^e | 3,71+; 57,30+ |
| Anzahl (%^d) der Patienten mit verlängerter Dauer des Ansprechens | |
| ≥ 6 Monaten | 12 (92,9) |
| ≥ 12 Monaten | 10 (92,9) |
| ≥ 18 Monaten | 9 (83,6) |
| ≥ 24 Monaten | 7 (73,1) |
| ≥ 36 Monaten | 7 (73,1) |
| a: Datenschnitt: 15. Oktober 2021 b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population für Wirksamkeitsanalysen mit MSI-H Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie c: Enthält Patienten mit komplettem Ansprechen oder partiellem Ansprechen d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten e: '+' zeigt an, dass keine Krankheitsprogression zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vorlag Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | |

Der Anteil der Patienten im relevanten Teil-Anwendungsgebiet D mit objektivem Ansprechen liegt für Pembrolizumab bei 55,6 %. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (15. Oktober 2021) wurde die mediane Dauer des Ansprechens noch nicht erreicht. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt für Pembrolizumab 2,10 Monate. Für 4 Patienten (14,8 %) zeigt sich ein komplettes Ansprechen und für 11 Patienten (40,7 %) ein partielles Ansprechen. 7 Patienten zeigen eine Dauer des Ansprechens von ≥ 36 Monaten (siehe Ergebnisse der Studie KEYNOTE 158 Tabelle 4-70 und Tabelle 4-71).

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie KEYNOTE 158 vs. AGEO Studie

| | Pembrolizumab | | FOLFIRI | | Pembrolizumab vs. FOLFIRI | |
|---|----------------|---------------------------------|----------------|---------------------------------|--|---------------------|
| | 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 | 26 | 15 (57,7) | 25 | 5 (20,0) | 2,9 [1,2; 6,8] | 0,015 |
| 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 Zaanan et al. (2011) extrahiert, basierend auf der gesamten Population mit FOLFIRI als Zweitlinien-Chemotherapie der AGEO Studie 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) | | | | | | |

| | Pembrolizumab | FOLFIRI | Pembrolizumab vs. FOLFIRI | |
|--|--|--|--|---------------------|
| | Patienten mit Ereignis N ^a n (%) | Patienten mit Ereignis N ^b n (%) | Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI] | p-Wert ^d |
| Prozentangabe | | | | |
| FOLFIRI: Fluorouracil, Leucovorin und Irinotecan; KI: Konfidenzintervall | | | | |

Der Anteil der Patienten mit objektivem Ansprechen liegt im Interventionsarm bei 57,7 % und im Kontrollarm bei 20,0 %. Das RR beträgt (RR [95 %-KI]: 2,9 [1,2; 6,8]; p = 0,015) zugunsten von Pembrolizumab (siehe Tabelle 4-72).

4.3.2.3.2.3 Progressionsfreies Überleben – Weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben – Weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|--|--|
| KEYNOTE 158 | <p>Das Progressionsfreie Überleben ist definiert als der Zeitraum von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression, Tod oder Beginn einer neuen Krebstherapie), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Die Bewertung des Progressionsfreien Überlebens erfolgt durch ein unabhängiges, zentrales Review-Komitee (Independent Central Radiologist Review, ICR) gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).</p> <p>Es werden die Auswertungen zum Datenschnitt vom 15. Oktober 2021 dargestellt.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der Population der APaT für Wirksamkeitseindpunkte.</p> |
| AGEO Studie | <p>Das progressionsfreie Überleben war operationalisiert als Zeitraum zwischen Beginn der Therapie mit FOLFIRI und dem Zeitpunkt einer Progression oder Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Patienten ohne Krankheitsprogression wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert.</p> |
| <p>AGEO: Association des Gastro Entérologues Oncologues; APaT: All-Participants-as-Treated; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; ICR: Independent Central Radiologist Review; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</p> | |

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

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| KEYNOTE 158 | hoch | nein | ja | ja | ja | Nicht zutreffend ^a |
| AGEO Studie | hoch | nein | unklar | ja | ja | Nicht zutreffend ^a |
| a: Aufgrund des einarmigen bzw. retrospektive Studiendesigns wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen AGEO: Association des Gastro Entérologues Oncologues | | | | | | |

Durch das nicht-randomisierte, offene Studiendesign der Studie KEYNOTE 158 bzw. das retrospektive Studiendesign der AGEO Studie ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene jeweils 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.

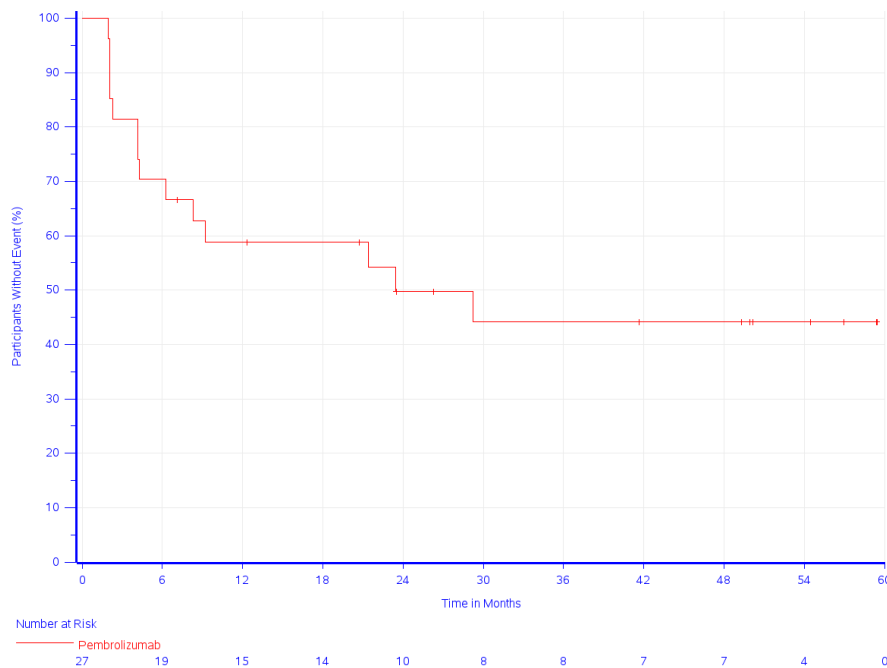
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 158

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

| Studie: KEYNOTE 158 ^a | Pembrolizumab | | | | | | | | | |
|--|----------------|------------------------------|--|---|--|--|--|--|--|--|
| | N ^b | 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] |
| Progressionsfreies Überleben (IRC primäre Analyse) | 27 | 14 (51,9) | 23,4 [4,3; -] | 70,4 [49,4; 83,9] | 58,8 [38,0; 74,7] | 58,8 [38,0; 74,7] | 49,8 [29,3; 67,2] | 44,2 [24,0; 62,8] | 44,2 [24,0; 62,8] | 44,2 [24,0; 62,8] |

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

In der Studie KEYNOTE 158 wurden für das relevante Teil-Anwendungsgebiet D 27 Patienten betrachtet. Von diesen zeigen bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung für die Auswertung des Datenschnitts vom 15. Oktober 2021 insgesamt 14 Patienten ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 23,4 Monate. Die Rate an Patienten mit einem Ereignis zu Monat 12 beträgt 58,8 % (95 %-KI: [38,0; 74,7]). Von Monat 30 bis Monat 54 bleibt die Rate konstant bei 44,2 % (95 %-KI: [24,0; 62,8]) (siehe Tabelle 4-75 und Abbildung 6).

Deskriptiver Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 und AGEO Studie

Die Daten der AGEO Studie stehen für das Progressionsfreie Überleben für den naiven indirekten Vergleich nicht zur Verfügung. Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 3,2 Monate (95 %-KI: [2,4; 5,8]). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 23,4 Monate unter Pembrolizumab. Damit ist das Progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Pembrolizumab 20,2 Monate kürzer.

4.3.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Weitere Untersuchungen

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

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

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| KEYNOTE 158 | <p>Zur Einschätzung der Lebensqualität werden der Globale Gesundheitsstatus und die 5 Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens herangezogen.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktionsskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Funktionsskalen gehören: Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragen, die in die Funktionsskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung. Die Einschätzung des Globalen Gesundheitsstatus erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (= 1) bis „ausgezeichnet“ (= 7) reicht.</p> <p>Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 wird zur Auswertung gemäß Scoring Manual (29) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität.</p> <p>Es wird die Änderung des globalen Gesundheitszustands bzw. der jeweiligen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 über die Zeit im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) dargestellt (Datenschnitt: 05. Oktober 2020). Für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 gilt, dass eine positive Veränderung für eine Verbesserung steht.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population für die Teilpopulation der Patienten mit Dünndarmkarzinom.</p> |
| EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FAS: Full-Analysis-Set | |

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

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Im Rahmen der Studie KEYNOTE 158 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Durch das nicht-randomisierte, offene Studiendesign ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nicht zu bewerten.

Die Rücklaufquoten lagen beim EORTC QLQ-C30 zu Woche 27 bei über 70 %. Zum nächsten Erhebungszeitpunkt (Woche 39) fiel die Rücklaufquote unter 70 % auf 56 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (und der EQ-5D VAS), befindet sich in Anhang 4-G.

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

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 158

EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus

Tabelle 4-78: 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 = 25 |
| Baseline | |
| N ^c | 23 |
| Mittelwert (SD) | 71,74 (21,43) |
| Median (Q1; Q3) | 75,00 (50,00; 83,33) |
| Min, Max | 25,00; 100,00 |
| a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | |

Tabelle 4-79: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (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 = 25 |
| Woche 3 | |
| N ^c | 20 |
| Mittelwert (SD) | 0,42 (18,43) |
| Median (Q1; Q3) | -4,17 (-8,33; 0,00) |
| Min, Max | -25,00; 50,00 |
| Woche 6 | |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | 2,27 (20,60) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-8,33; 8,33) |
| Min, Max | -33,33; 58,33 |
| Woche 9 | |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | 6,82 (18,66) |
| Median (Q1; Q3) | 4,17 (0,00; 16,67) |
| Min, Max | -16,67; 58,33 |
| Woche 18 | |
| N ^c | 19 |
| Mittelwert (SD) | 1,32 (22,09) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-16,67; 8,33) |
| Min, Max | -25,00; 58,33 |
| Woche 27 | |
| N ^c | 17 |
| Mittelwert (SD) | -4,41 (27,34) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-8,33; 0,00) |
| Min, Max | -83,33; 58,33 |
| Woche 39 | |
| N ^c | 13 |
| Mittelwert (SD) | 7,69 (16,83) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-8,33; 16,67) |
| Min, Max | -8,33; 50,00 |
| Woche 51 | |
| N ^c | 11 |
| Mittelwert (SD) | 4,55 (16,40) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 16,67) |
| Min, Max | -16,67; 41,67 |
| Woche 63 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | 12,50 (17,25) |
| Median (Q1; Q3) | 8,33 (0,00; 16,67) |
| Min, Max | 0,00; 50,00 |
| Woche 75 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | 5,21 (20,86) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-8,33; 12,50) |

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|---|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Min, Max | -16,67; 50,00 |
| Woche 87 | |
| N ^c | 9 |
| Mittelwert (SD) | 7,41 (18,37) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 8,33) |
| Min, Max | -16,67; 50,00 |
| Woche 99 | |
| N ^c | 6 |
| Mittelwert (SD) | 15,28 (19,31) |
| Median (Q1; Q3) | 12,50 (8,33; 16,67) |
| Min, Max | -8,33; 50,00 |
| Woche 111 | |
| N ^c | 6 |
| Mittelwert (SD) | 8,33 (21,08) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 8,33) |
| Min, Max | -8,33; 50,00 |
| a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | |

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Tabelle 4-80: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|--|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Baseline | |
| N ^c | 23 |
| Mittelwert (SD) | 82,03 (19,12) |
| Median (Q1; Q3) | 86,67 (73,33; 100,00) |
| Min, Max | 20,00; 100,00 |
| a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | |

Tabelle 4-81: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|---|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Woche 3 | |
| N ^c | 20 |
| Mittelwert (SD) | 4,00 (10,68) |
| Median (Q1; Q3) | 3,33 (0,00; 13,33) |
| Min, Max | -26,67; 20,00 |
| Woche 6 | |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | 4,24 (11,56) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 13,33) |
| Min, Max | -26,67; 26,67 |
| Woche 9 | |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | 5,45 (13,28) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 13,33) |
| Min, Max | -26,67; 33,33 |
| Woche 18 | |
| N ^c | 19 |
| Mittelwert (SD) | 5,26 (16,27) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 13,33) |
| Min, Max | -33,33; 26,67 |
| Woche 27 | |
| N ^c | 17 |
| Mittelwert (SD) | 1,57 (24,33) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 13,33) |
| Min, Max | -80,00; 33,33 |
| Woche 39 | |
| N ^c | 13 |
| Mittelwert (SD) | 5,13 (9,09) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 13,33) |
| Min, Max | -6,67; 26,67 |
| Woche 51 | |
| N ^c | 11 |
| Mittelwert (SD) | 4,85 (6,03) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 13,33) |
| Min, Max | 0,00; 13,33 |
| Woche 63 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | 5,00 (4,71) |
| Median (Q1; Q3) | 6,67 (0,00; 6,67) |
| Min, Max | 0,00; 13,33 |
| Woche 75 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | 3,33 (7,13) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 10,00) |
| Min, Max | -6,67; 13,33 |

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|---|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Woche 87 | |
| N ^c | 9 |
| Mittelwert (SD) | 4,44 (6,67) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 13,33) |
| Min, Max | 0,00; 13,33 |
| Woche 99 | |
| N ^c | 6 |
| Mittelwert (SD) | 5,56 (6,55) |
| Median (Q1; Q3) | 3,33 (0,00; 13,33) |
| Min, Max | 0,00; 13,33 |
| Woche 111 | |
| N ^c | 6 |
| Mittelwert (SD) | -3,33 (18,74) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 6,67) |
| Min, Max | -40,00; 13,33 |
| a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | |

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Tabelle 4-82: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|--|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Baseline | |
| N ^c | 23 |
| Mittelwert (SD) | 71,74 (29,91) |
| Median (Q1; Q3) | 66,67 (50,00; 100,00) |
| Min, Max | 0,00; 100,00 |
| a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | |

Tabelle 4-83: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|---|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Woche 3 | |

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|---|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| N ^c | 20 |
| Mittelwert (SD) | 5,00 (21,01) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 16,67) |
| Min, Max | -33,33; 66,67 |
| Woche 6 | |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | 14,39 (30,99) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 33,33) |
| Min, Max | -33,33; 100,00 |
| Woche 9 | |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | 14,39 (32,65) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 33,33) |
| Min, Max | -33,33; 100,00 |
| Woche 18 | |
| N ^c | 19 |
| Mittelwert (SD) | 13,16 (34,95) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 33,33) |
| Min, Max | -50,00; 100,00 |
| Woche 27 | |
| N ^c | 17 |
| Mittelwert (SD) | 5,88 (38,61) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 33,33) |
| Min, Max | -100,00; 66,67 |
| Woche 39 | |
| N ^c | 13 |
| Mittelwert (SD) | 20,51 (29,78) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 33,33) |
| Min, Max | 0,00; 100,00 |
| Woche 51 | |
| N ^c | 11 |
| Mittelwert (SD) | 12,12 (15,08) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 33,33) |
| Min, Max | 0,00; 33,33 |
| Woche 63 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | 14,58 (13,91) |
| Median (Q1; Q3) | 16,67 (0,00; 25,00) |
| Min, Max | 0,00; 33,33 |
| Woche 75 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | 10,42 (19,80) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 16,67) |
| Min, Max | 0,00; 50,00 |
| Woche 87 | |
| N ^c | 9 |
| Mittelwert (SD) | 11,11 (18,63) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 16,67) |
| Min, Max | 0,00; 50,00 |
| Woche 99 | |

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|---|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| N ^c | 6 |
| Mittelwert (SD) | 16,67 (21,08) |
| Median (Q1; Q3) | 8,33 (0,00; 33,33) |
| Min, Max | 0,00; 50,00 |
| Woche 111 | |
| N ^c | 6 |
| Mittelwert (SD) | 2,78 (22,15) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 16,67) |
| Min, Max | -33,33; 33,33 |
| a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | |

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4-84: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|--|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Baseline | |
| N ^c | 23 |
| Mittelwert (SD) | 79,35 (19,44) |
| Median (Q1; Q3) | 83,33 (66,67; 100,00) |
| Min, Max | 33,33; 100,00 |
| a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | |

Tabelle 4-85: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|--|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Woche 3 | |
| N ^c | 20 |
| Mittelwert (SD) | 5,83 (11,18) |
| Median (Q1; Q3) | 8,33 (0,00; 12,50) |
| Min, Max | -16,67; 25,00 |
| Woche 6 | |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | 4,92 (14,92) |

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|--|----------------------------------|
| | Pembrolizumab |
| | N ^b = 25 |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 8,33) |
| Min, Max | -25,00; 33,33 |
| Woche 9 | |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | 7,58 (15,83) |
| Median (Q1; Q3) | 4,17 (0,00; 16,67) |
| Min, Max | -25,00; 33,33 |
| Woche 18 | |
| N ^c | 19 |
| Mittelwert (SD) | 3,51 (18,49) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-8,33; 16,67) |
| Min, Max | -25,00; 33,33 |
| Woche 27 | |
| N ^c | 17 |
| Mittelwert (SD) | 2,94 (23,37) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 16,67) |
| Min, Max | -75,00; 33,33 |
| Woche 39 | |
| N ^c | 13 |
| Mittelwert (SD) | 8,97 (14,62) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 16,67) |
| Min, Max | -8,33; 33,33 |
| Woche 51 | |
| N ^c | 11 |
| Mittelwert (SD) | 9,09 (14,17) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 16,67) |
| Min, Max | -8,33; 33,33 |
| Woche 63 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | 6,25 (20,77) |
| Median (Q1; Q3) | 4,17 (-8,33; 25,00) |
| Min, Max | -25,00; 33,33 |
| Woche 75 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | 6,25 (14,60) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-4,17; 16,67) |
| Min, Max | -8,33; 33,33 |
| Woche 87 | |
| N ^c | 9 |
| Mittelwert (SD) | 6,48 (18,53) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 16,67) |
| Min, Max | -16,67; 33,33 |
| Woche 99 | |
| N ^c | 6 |
| Mittelwert (SD) | 5,56 (22,15) |
| Median (Q1; Q3) | -4,17 (-8,33; 33,33) |
| Min, Max | -16,67; 33,33 |
| Woche 111 | |
| N ^c | 6 |

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|---|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Mittelwert (SD) | -4,17 (25,14) |
| Median (Q1; Q3) | -4,17 (-16,67; 8,33) |
| Min, Max | -41,67; 33,33 |
| a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | |

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Tabelle 4-86: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|--|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Baseline | |
| N ^c | 23 |
| Mittelwert (SD) | 87,68 (15,26) |
| Median (Q1; Q3) | 100,00 (83,33; 100,00) |
| Min, Max | 50,00; 100,00 |
| a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | |

Tabelle 4-87: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Änderung zu Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|---|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Woche 3 | |
| N ^c | 20 |
| Mittelwert (SD) | -0,83 (14,78) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 33,33 |
| Woche 6 | |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | -2,27 (16,50) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -50,00; 33,33 |
| Woche 9 | |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | 0,76 (15,83) |

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|---|----------------------------------|
| | Pembrolizumab |
| | N ^b = 25 |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 33,33 |
| Woche 18 | |
| N ^c | 19 |
| Mittelwert (SD) | 2,63 (12,75) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 16,67) |
| Min, Max | -16,67; 33,33 |
| Woche 27 | |
| N ^c | 17 |
| Mittelwert (SD) | 0,00 (19,54) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 16,67) |
| Min, Max | -50,00; 33,33 |
| Woche 39 | |
| N ^c | 13 |
| Mittelwert (SD) | 3,85 (13,87) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 16,67) |
| Min, Max | -16,67; 33,33 |
| Woche 51 | |
| N ^c | 11 |
| Mittelwert (SD) | 3,03 (10,05) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 16,67) |
| Min, Max | -16,67; 16,67 |
| Woche 63 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | -6,25 (15,27) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-16,67; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 16,67 |
| Woche 75 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | 2,08 (16,52) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 16,67) |
| Min, Max | -33,33; 16,67 |
| Woche 87 | |
| N ^c | 9 |
| Mittelwert (SD) | -5,56 (11,79) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 0,00 |
| Woche 99 | |
| N ^c | 6 |
| Mittelwert (SD) | 2,78 (12,55) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 16,67) |
| Min, Max | -16,67; 16,67 |
| Woche 111 | |
| N ^c | 6 |
| Mittelwert (SD) | -11,11 (20,18) |
| Median (Q1; Q3) | -8,33 (-33,33; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 16,67 |
| a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 | |
| b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie | |
| c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt | |

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|--|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | |

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Tabelle 4-88: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 158 (Baseline) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|---|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Baseline | |
| N ^c | 23 |
| Mittelwert (SD) | 84,78 (19,41) |
| Median (Q1; Q3) | 83,33 (83,33; 100,00) |
| Min, Max | 33,33; 100,00 |
| a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | |

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

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|---|--------------------------------------|
| | Pembrolizumab N ^b = 25 |
| Woche 3 | |
| N ^c | 20 |
| Mittelwert (SD) | 4,17 (16,99) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 16,67) |
| Min, Max | -16,67; 50,00 |
| Woche 6 | |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | 0,76 (17,43) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 50,00 |
| Woche 9 | |
| N ^c | 22 |
| Mittelwert (SD) | 2,27 (15,68) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -16,67; 50,00 |
| Woche 18 | |
| N ^c | 19 |
| Mittelwert (SD) | 2,63 (19,45) |

| Änderung zu Baseline bei EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion | Studie: KEYNOTE 158 ^a |
|---|----------------------------------|
| | Pembrolizumab |
| | N ^b = 25 |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 16,67) |
| Min, Max | -33,33; 33,33 |
| Woche 27 | |
| N ^c | 17 |
| Mittelwert (SD) | -1,96 (21,15) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -50,00; 33,33 |
| Woche 39 | |
| N ^c | 13 |
| Mittelwert (SD) | 3,85 (12,08) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -16,67; 33,33 |
| Woche 51 | |
| N ^c | 11 |
| Mittelwert (SD) | 1,52 (11,68) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -16,67; 33,33 |
| Woche 63 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | -4,17 (7,72) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-8,33; 0,00) |
| Min, Max | -16,67; 0,00 |
| Woche 75 | |
| N ^c | 8 |
| Mittelwert (SD) | 4,17 (11,79) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | 0,00; 33,33 |
| Woche 87 | |
| N ^c | 9 |
| Mittelwert (SD) | 1,85 (13,03) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -16,67; 33,33 |
| Woche 99 | |
| N ^c | 6 |
| Mittelwert (SD) | -5,56 (13,61) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 0,00 |
| Woche 111 | |
| N ^c | 6 |
| Mittelwert (SD) | -11,11 (17,21) |
| Median (Q1; Q3) | 0,00 (-33,33; 0,00) |
| Min, Max | -33,33; 0,00 |
| a: Datenschnitt: 05. Oktober 2020 | |
| b: Anzahl an Patienten: Full-Analysis-Set mit MSI-H Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie | |
| c: Anzahl an Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Baseline als auch zu einem spezifischen Zeitpunkt | |
| EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; | |
| Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | |

Fazit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Aufgrund der sinkenden Rücklaufquoten nach Woche 27 und der fehlenden Kontrollgruppe sind die Ergebnisse nur eingeschränkt interpretierbar. Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass sich eine Behandlung mit Pembrolizumab nicht negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirkt.

4.3.2.3.3.4 Nebenwirkungen – Weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.4.1 Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – Weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-90: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – Weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|-------------|--|
| KEYNOTE 158 | <p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse <p><u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht - unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem Arzneimittel.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist definiert, als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation, bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschte Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <p>Es ist tödlich, es ist lebensbedrohlich, es führt zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts, es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung, es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich, es ist aus einem anderen Grunde ein medizinisch bedeutsames Ereignis.</p> <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.03).</p> <p><u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses.</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | <p>Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 23.1) kodiert. Die MedDRA Begriffe "Progression einer Neubildung", "Progression einer bösartigen Neubildung" und „Progression einer Erkrankung“ wurden ausgeschlossen.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 15. Oktober 2021 verwendet.</p> |
| AGEO Studie | <p>Dargestellt wird die Anzahl an Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5).</p> <p>Weitere Angaben zu unerwünschten Ereignissen können der Veröffentlichung nicht entnommen werden.</p> |
| <p>AEOSI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; AGEO: Association des Gastro Entérologues Oncologues; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities</p> | |

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

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| KEYNOTE 158 | hoch | nein | ja | ja ^a | ja | Nicht zutreffend ^b |
| AGEO Studie | hoch | nein | unklar | ja | ja | Nicht zutreffend ^b |
| <p>a: Für jegliche Unerwünschte Ereignisse oder Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Intervention und die damit in Zusammenhang stehenden, bekannten Nebenwirkungen die Beurteilung des Endpunkterhebers beeinflussen</p> <p>b: Aufgrund des einarmigen bzw. retrospektiven Studiendesigns wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen</p> <p>AGEO: Association des Gastro Entérologues Oncologues</p> | | | | | | |

Durch das nicht-randomisierte, offene Studiendesign der Studie KEYNOTE 158 bzw. das retrospektive Studiendesign der AGEO Studie ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene jeweils nicht zu bewerten.

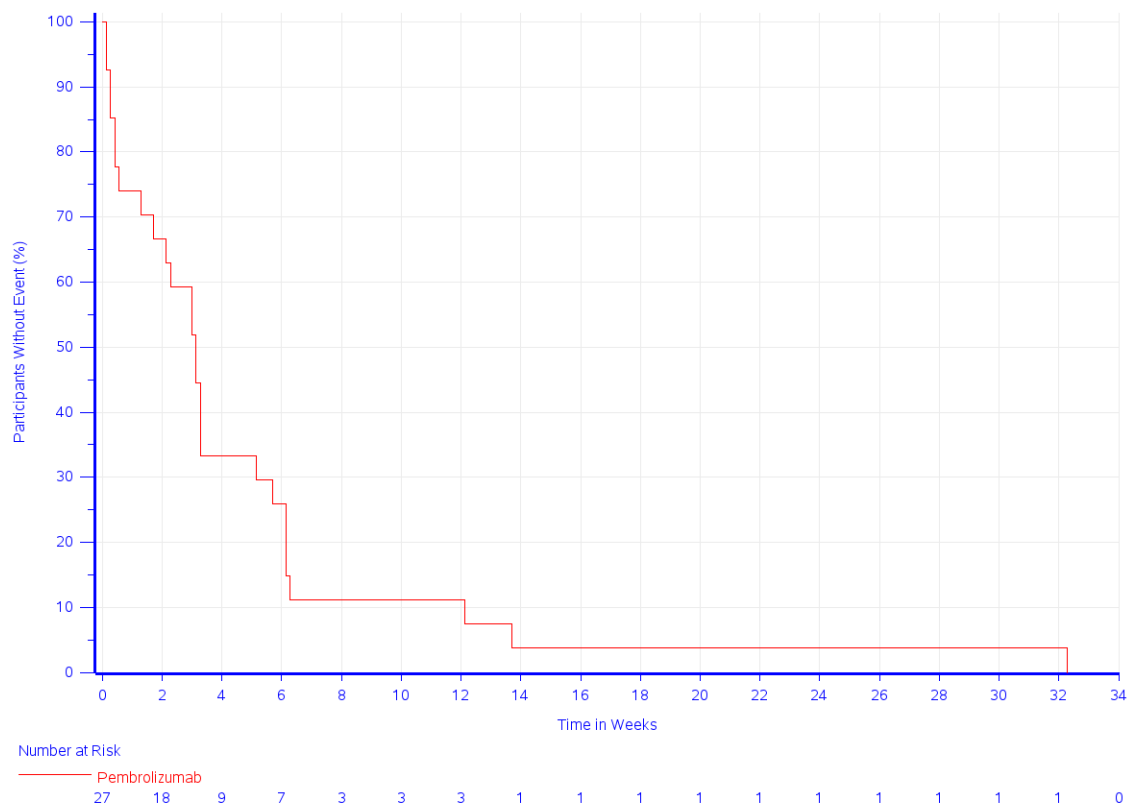
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 158

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

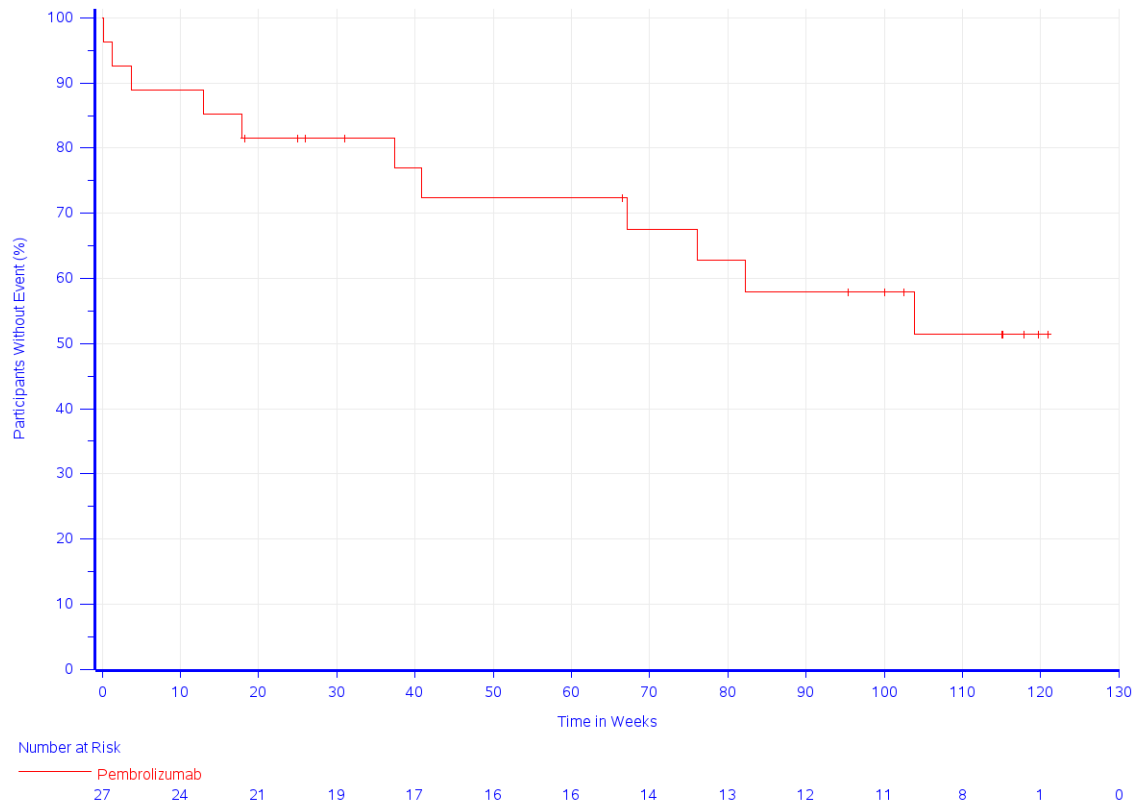
| Studie: KEYNOTE 158 ^a | Pembrolizumab (N ^b = 27) | |
|--|--|--|
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI] |
| Unerwünschte Ereignisse | 27 (100,0) | 3,1 [1,3; 5,1] |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | 11 (40,7) | Nicht erreicht [67,1; -] |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) | 18 (66,7) | 63,1 [17,6; 103,9] |
| Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse | 5 (18,5) | Nicht erreicht [105,1; -] |
| <p>a: Datenschnitt: 15. Oktober 2021</p> <p>b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High</p> | | |

Alle Patienten hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis; die Zeit bis zum unerwünschten Ereignis lag bei 3,1 Wochen. Für 11 der Patienten (40,7 %) 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 18 Patienten auf (66,7 %); die Zeit bis zum schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) lag bei 63,1 Wochen. Bei fünf Patienten führte ein unerwünschtes Ereignis zu einem Therapieabbruch. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht (siehe Tabelle 4-92 und Abbildung 7 bis Abbildung 10).



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

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



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

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

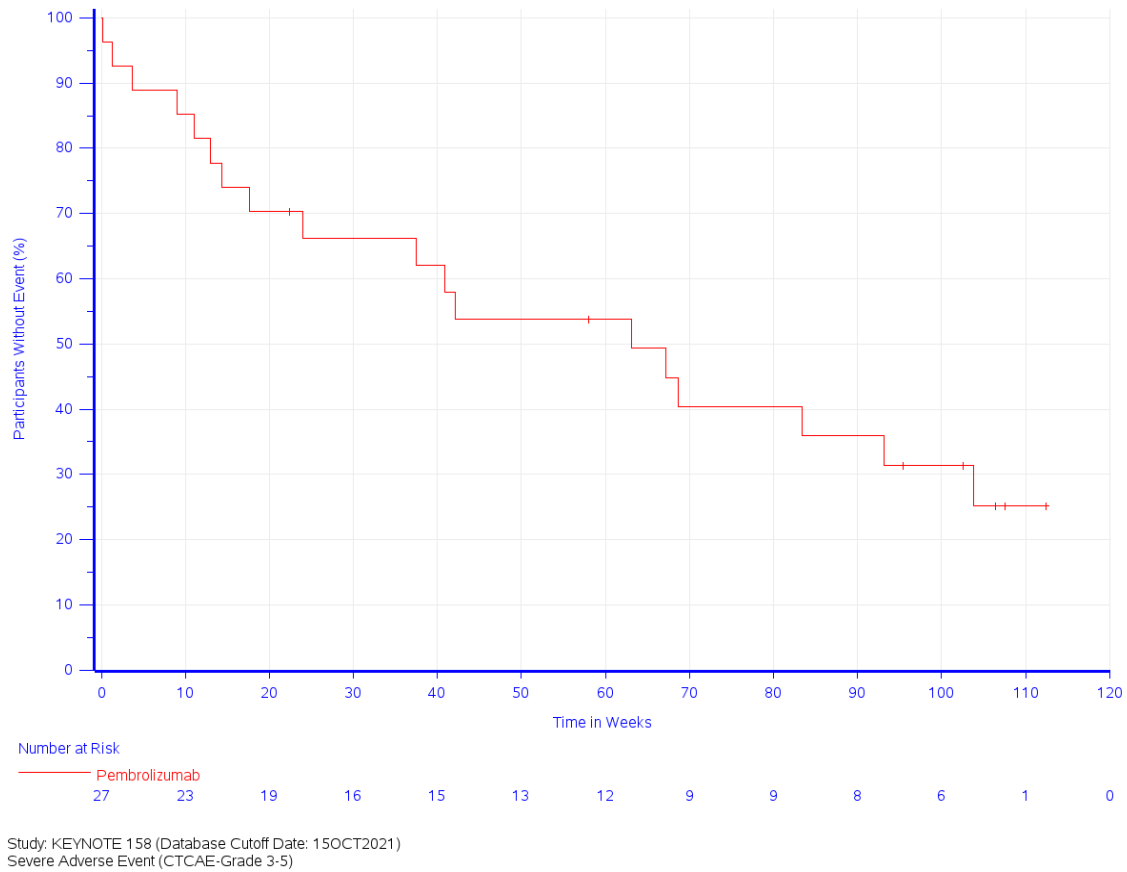


Abbildung 9: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 158

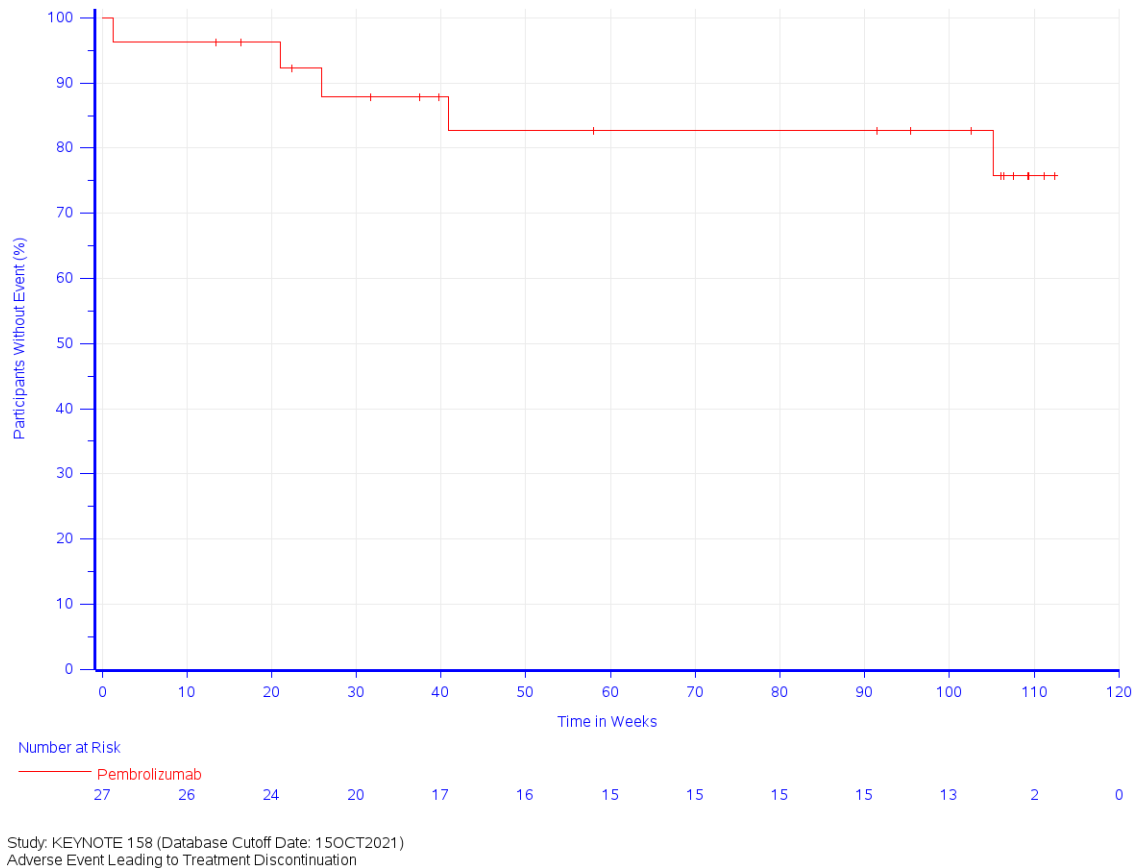


Abbildung 10: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 158

Deskriptiver Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 und AGEO Studie

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie KEYNOTE 158 vs. AGEO Studie

| | Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|------------------------------------|------------------------------|
| | Pembrolizumab (N ^a =27) | FOLFIRI (N ^b =27) |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) | | |
| Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis | 18 (66,7) | 13 (48,1) |

a: Anzahl der Patienten: Daten aus der KEYNOTE 158, All-Participants-as-Treated-Population, Zeitpunkt des Datenschnitts: 15. Oktober 2021
 b: Anzahl der Patienten: Daten aus Zaanan et al. (2011) extrahiert, basierend auf der gesamten Population mit FOLFIRI als Zweitlinien-Chemotherapie der AGEO Studie. Die Toxizität konnte für einen Patienten nicht erfasst werden.
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FOLFIRI: Fluorouracil, Leucovorin und Irinotecan

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) lag bei 66,7 % unter Therapie mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 158 und bei 48,1 % unter Therapie mit FOLFIRI in der AGEO Studie (Tabelle 4-93).

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

Tabelle 4-94: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – Weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| KEYNOTE 158 | <p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) <p>Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 23.1) kodiert. Die MedDRA Begriffe "Progression einer Neubildung", "Progression einer bösartigen Neubildung" und „Progression einer Erkrankung“ wurden ausgeschlossen.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 15. Oktober 2021 verwendet.</p> |
| <p>APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse</p> | |

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

Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in Weitere Untersuchungen (gegliedert nach SOC und PT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| KEYNOTE 158 | hoch | nein | ja | ja ^a | ja | Nicht zutreffend ^b |
| <p>a: Für jegliche Unerwünschte Ereignisse oder Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Intervention und die damit in Zusammenhang stehenden, bekannten Nebenwirkungen die Beurteilung des Endpunkterhebers beeinflussen</p> <p>b: Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen</p> | | | | | | |

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

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

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 158

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

| Studie: KEYNOTE 158 ^a | Patienten mit Ereignis n (%) |
|--|---|
| Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b | Pembrolizumab (N^c = 27) |
| Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis | 27 (100,0) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 7 (25,9) |
| Anaemie | 3 (11,1) |
| Febrile Neutropenie | 1 (3,7) |
| Leukozytose | 1 (3,7) |
| Leukopenie | 1 (3,7) |
| Lymphopenie | 1 (3,7) |
| Neutropenie | 1 (3,7) |
| Thrombozytopenie | 3 (11,1) |
| Herzerkrankungen | 5 (18,5) |
| Arrhythmie | 1 (3,7) |
| Vorhofflimmern | 1 (3,7) |
| Palpitationen | 2 (7,4) |
| Tachykardie | 1 (3,7) |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | 3 (11,1) |
| Ohrenbeschwerden | 1 (3,7) |
| Vertigo | 2 (7,4) |

| Studie: KEYNOTE 158 ^a | Patienten mit Ereignis n (%) |
|--|---|
| Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b | Pembrolizumab (N^c = 27) |
| Endokrine Erkrankungen | 3 (11,1) |
| Hyperthyreose | 2 (7,4) |
| Hypothyreose | 2 (7,4) |
| Augenerkrankungen | 2 (7,4) |
| Erythem des Augenlids | 1 (3,7) |
| Schwellung des Augenlids | 1 (3,7) |
| Sehen verschwommen | 1 (3,7) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 19 (70,4) |
| Abdominalschmerz | 6 (22,2) |
| Schmerzen Oberbauch | 2 (7,4) |
| Aszites | 1 (3,7) |
| Kolitis | 1 (3,7) |
| Verstopfung | 5 (18,5) |
| Diarrhoe | 10 (37,0) |
| Mundtrockenheit | 2 (7,4) |
| Dyspepsie | 3 (11,1) |
| Darmobstruktion | 1 (3,7) |
| Malabsorption | 1 (3,7) |
| Mundulzeration | 1 (3,7) |
| Uebelkeit | 5 (18,5) |
| Pankreatitis | 1 (3,7) |
| Rektalblutung | 1 (3,7) |
| Duendarmobstruktion | 1 (3,7) |
| Erbrechen | 5 (18,5) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 16 (59,3) |
| Asthenie | 4 (14,8) |
| Frühzeitige Sättigung | 1 (3,7) |
| Erschöpfung | 6 (22,2) |
| Hyperthermie | 1 (3,7) |
| Grippeähnliche Erkrankung | 2 (7,4) |
| Odem peripher | 2 (7,4) |
| Schmerzen | 1 (3,7) |
| Periphere Schwellung | 1 (3,7) |
| Fieber | 3 (11,1) |
| Xerose | 1 (3,7) |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 3 (11,1) |
| Akute Cholezystitis | 1 (3,7) |
| Hepatitis | 2 (7,4) |
| Erkrankungen des Immunsystems | 1 (3,7) |
| Jahreszeitbedingte Allergie | 1 (3,7) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 18 (66,7) |
| Abdominelle Infektion | 1 (3,7) |
| COVID-19-Lungenentzündung | 1 (3,7) |
| Zellulitis | 1 (3,7) |
| Konjunktivitis | 2 (7,4) |
| Follikulitis | 1 (3,7) |
| Hordeolum | 1 (3,7) |
| Grippe | 3 (11,1) |
| Virusinfektion der unteren Luftwege | 1 (3,7) |
| Nasopharyngitis | 2 (7,4) |
| Oraler Herpes | 1 (3,7) |
| Pharyngitis | 1 (3,7) |
| Pneumonie | 1 (3,7) |
| pustulöser Ausschlag | 1 (3,7) |
| Rhinitis | 1 (3,7) |
| Verdacht auf COVID-19-Infektion | 1 (3,7) |
| Zahnabszess | 1 (3,7) |
| Zahninfektion | 2 (7,4) |
| Infektion der oberen Atemwege | 3 (11,1) |

| Studie: KEYNOTE 158 ^a | Patienten mit Ereignis n (%) |
|---|---|
| Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b | Pembrolizumab (N^c = 27) |
| Harnwegsinfektion | 1 (3,7) |
| Virusinfektion | 1 (3,7) |
| Virale Infektion der oberen Atemwege | 1 (3,7) |
| Untersuchungen | 12 (44,4) |
| Alaninaminotransferase erhöht | 4 (14,8) |
| Amylase erhöht | 1 (3,7) |
| Aspartataminotransferase erhöht | 2 (7,4) |
| Albumin im Blut erniedrigt | 1 (3,7) |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhöht | 2 (7,4) |
| Bilirubin im Blut erhöht | 1 (3,7) |
| Kreatinin im Blut erhöht | 1 (3,7) |
| Thyreotropin im Blut erniedrigt | 1 (3,7) |
| Gamma-Glutamyltransferase erhöht | 1 (3,7) |
| Lipase erhöht | 1 (3,7) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 1 (3,7) |
| Thrombozytenzahl vermindert | 1 (3,7) |
| Transaminasen erhöht | 1 (3,7) |
| Gewicht erniedrigt | 1 (3,7) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 10 (37,0) |
| Zelltod | 1 (3,7) |
| Appetit vermindert | 2 (7,4) |
| Dehydratation | 2 (7,4) |
| Hyperglykaemie | 1 (3,7) |
| Hypertriglyzeridaemie | 1 (3,7) |
| Hypalbuminaemie | 1 (3,7) |
| Hypokalzaemie | 1 (3,7) |
| Hypoglykaemie | 1 (3,7) |
| Hypokaliaemie | 1 (3,7) |
| Hypophosphataemie | 1 (3,7) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | 9 (33,3) |
| Arthralgie | 4 (14,8) |
| Rueckenschmerzen | 3 (11,1) |
| Knochenschmerzen | 1 (3,7) |
| Muskelspasmen | 1 (3,7) |
| Muskelschwäche | 1 (3,7) |
| Myalgie | 3 (11,1) |
| Nackenschmerzen | 1 (3,7) |
| Sehnenerkrankung | 1 (3,7) |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) | 4 (14,8) |
| Lipom | 1 (3,7) |
| Melanozytischer Naevus | 1 (3,7) |
| Plattenepithelkarzinom | 1 (3,7) |
| Tumorschmerzen | 1 (3,7) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 6 (22,2) |
| Schwindelgefuehl | 2 (7,4) |
| Kopfschmerzen | 3 (11,1) |
| Hyperaesthesie | 1 (3,7) |
| Hypoaesthesie | 1 (3,7) |
| Erinnerungsvermoegen eingeschraenkt | 1 (3,7) |
| Neuralgie | 1 (3,7) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 4 (14,8) |
| Angst | 1 (3,7) |
| Depression | 2 (7,4) |
| Schlaflosigkeit | 2 (7,4) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 4 (14,8) |
| Dysurie | 1 (3,7) |
| Hydronephrose | 1 (3,7) |
| Nierenfunktionsbeeintraehtigung | 1 (3,7) |
| Nierenschmerz | 1 (3,7) |

| Studie: KEYNOTE 158 ^a | Patienten mit Ereignis n (%) |
|---|---|
| Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b | Pembrolizumab (N^c = 27) |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | 3 (11,1) |
| Brustschmerz | 1 (3,7) |
| Beckenschmerz | 1 (3,7) |
| Uterusprolaps | 1 (3,7) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 8 (29,6) |
| Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung | 1 (3,7) |
| Husten | 4 (14,8) |
| Dyspnoe | 4 (14,8) |
| Interstitielle Lungenerkrankung | 1 (3,7) |
| Nasenverstopfung | 1 (3,7) |
| Schmerzen im Oropharynx | 1 (3,7) |
| Pneumonitis | 1 (3,7) |
| Respiratorische Insuffizienz | 1 (3,7) |
| Rhinorrhoe | 1 (3,7) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 14 (51,9) |
| Trockene Haut | 1 (3,7) |
| Lichen sclerosus | 1 (3,7) |
| Juckreiz | 6 (22,2) |
| Psoriasis | 1 (3,7) |
| Ausschlag | 5 (18,5) |
| Erythematöser Hautausschlag | 1 (3,7) |
| Ausschlag makulo-papuloes | 1 (3,7) |
| Gefäßerkrankungen | 2 (7,4) |
| Hitzewallung | 2 (7,4) |
| 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 Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie MSI-H: Microsatellite Instability-High; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse | |

Die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation D der Studie KEYNOTE 158 umfasst 27 Patienten. Die häufigsten berichteten spezifischen unerwünschten Ereignisse gesamt nach SOC sind Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (19 Patienten [70,4 %]) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (18 Patienten [66,7 %]) (siehe Tabelle 4-96).

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

| Studie: KEYNOTE 158 ^a | Patienten mit Ereignis n (%) |
|--|---|
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^b | Pembrolizumab (N^c = 27) |
| Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis | 11 (40,7) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 1 (3,7) |
| Febrile Neutropenie | 1 (3,7) |
| Herzkrankungen | 1 (3,7) |
| Arrhythmie | 1 (3,7) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 4 (14,8) |
| Abdominalschmerz | 1 (3,7) |
| Darmobstruktion | 1 (3,7) |
| Malabsorption | 1 (3,7) |
| Uebelkeit | 1 (3,7) |
| Pankreatitis | 1 (3,7) |
| Rektalblutung | 1 (3,7) |

| Studie: KEYNOTE 158 ^a | Patienten mit Ereignis n (%) |
|---|---|
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^b | Pembrolizumab (N^c = 27) |
| Duenn darmobstruktion | 1 (3,7) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 1 (3,7) |
| Hyperthermie | 1 (3,7) |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 2 (7,4) |
| Akute Cholezystitis | 1 (3,7) |
| Hepatitis | 1 (3,7) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 1 (3,7) |
| COVID-19-Lungenentzündung | 1 (3,7) |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) | 1 (3,7) |
| Plattenepithelkarzinom | 1 (3,7) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 2 (7,4) |
| Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung | 1 (3,7) |
| Pneumonitis | 1 (3,7) |
| Respiratorische Insuffizienz | 1 (3,7) |
| 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 Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie MSI-H: Microsatellite Instability-High; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse | |

Die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation D der Studie KEYNOTE 158 umfasst 27 Patienten. Die häufigsten berichteten spezifischen Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gesamt nach SOC sind Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (4 Patienten [14,8 %]). Keines der spezifischen Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse trat bei mehr als einem Patienten auf (siehe Tabelle 4-97).

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

| Studie: KEYNOTE 158 ^a | Patienten mit Ereignis n (%) |
|--|---|
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)^b | Pembrolizumab (N^c = 27) |
| Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis | 18 (66,7) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 2 (7,4) |
| Anaemie | 1 (3,7) |
| Febrile Neutropenie | 1 (3,7) |
| Herzkrankungen | 1 (3,7) |
| Arrhythmie | 1 (3,7) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 3 (11,1) |
| Abdominalschmerz | 1 (3,7) |
| Darmobstruktion | 1 (3,7) |
| Malabsorption | 1 (3,7) |
| Uebelkeit | 1 (3,7) |
| Pankreatitis | 1 (3,7) |
| Duenn darmobstruktion | 1 (3,7) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 1 (3,7) |
| Hyperthermie | 1 (3,7) |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 2 (7,4) |
| Akute Cholezystitis | 1 (3,7) |
| Hepatitis | 1 (3,7) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 2 (7,4) |
| COVID-19-Lungenentzündung | 1 (3,7) |

| Studie: KEYNOTE 158 ^a | Patienten mit Ereignis n (%) |
|---|---|
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)^b | Pembrolizumab (N^c = 27) |
| Zahnabszess | 1 (3,7) |
| Untersuchungen | 5 (18,5) |
| Alaninaminotransferase erhöht | 1 (3,7) |
| Aspartataminotransferase erhöht | 1 (3,7) |
| Albumin im Blut erniedrigt | 1 (3,7) |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhöht | 1 (3,7) |
| Gamma-Glutamyltransferase erhöht | 1 (3,7) |
| Lipase erhöht | 1 (3,7) |
| Transaminasen erhöht | 1 (3,7) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 3 (11,1) |
| Dehydratation | 1 (3,7) |
| Hyperglykämie | 1 (3,7) |
| Hypophosphatämie | 1 (3,7) |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) | 1 (3,7) |
| Plattenepithelkarzinom | 1 (3,7) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 1 (3,7) |
| Nierenschmerz | 1 (3,7) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 2 (7,4) |
| Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung | 1 (3,7) |
| Pneumonitis | 1 (3,7) |
| Respiratorische Insuffizienz | 1 (3,7) |
| 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 Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MSI-H: Microsatellite Instability-High; PT: Preferred Term; | |
| SOC: Systemorganklasse | |

Die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation D der Studie KEYNOTE 158 umfasst 27 Patienten. Die spezifischen Schweren unerwünschten Ereignisse traten in der SOC Untersuchungen am häufigsten auf (5 Patienten [18,5 %]). Keines der spezifischen Schweren unerwünschten Ereignisse trat bei mehr als einem Patienten auf (siehe Tabelle 4-98).

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

| Studie: KEYNOTE 158 ^a | Patienten mit Ereignis n (%) |
|---|---|
| Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b | Pembrolizumab (N^c = 27) |
| Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis | 5 (18,5) |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 1 (3,7) |
| Hepatitis | 1 (3,7) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 1 (3,7) |
| Zelltod | 1 (3,7) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 3 (11,1) |
| Interstitielle Lungenerkrankung | 1 (3,7) |
| Pneumonitis | 1 (3,7) |
| Respiratorische Insuffizienz | 1 (3,7) |
| 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 Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie | |
| MSI-H: Microsatellite Instability-High; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse | |

Bei fünf Patienten führte ein unerwünschtes Ereignis zu einem Therapieabbruch. Keines dieser spezifischen Unerwünschten Ereignissen trat bei mehr als einem Patienten auf. Am häufigsten waren Therapieabbrüche mit der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums verbunden (3 Patienten [11,1 %], siehe Tabelle 4-99).

4.3.2.3.3.4.3 Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-100: Operationalisierung von Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – Weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|--|---|
| KEYNOTE 158 | <p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende AEOSI • Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) <p><u>Schwerwiegende AEOSI</u></p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden AEOSI.</p> <p><u>Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</u></p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren AEOSI nach CTCAE-Grad 3-5 (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 21 der Liste verwendet.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 15. Oktober 2021 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 23.1) kodiert. Die MedDRA Begriffe "Progression einer Neubildung", "Progression einer bösartigen Neubildung" und „Progression einer Erkrankung“ wurden ausgeschlossen.</p> |
| <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse</p> | |

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

Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| KEYNOTE 158 | hoch | nein | ja | ja ^a | ja | Nicht zutreffend ^b |
| <p>a: Für jegliche Unerwünschte Ereignisse oder Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Intervention und die damit in Zusammenhang stehenden, bekannten Nebenwirkungen die Beurteilung des Endpunkterhebers beeinflussen</p> <p>b: Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen</p> | | | | | | |

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

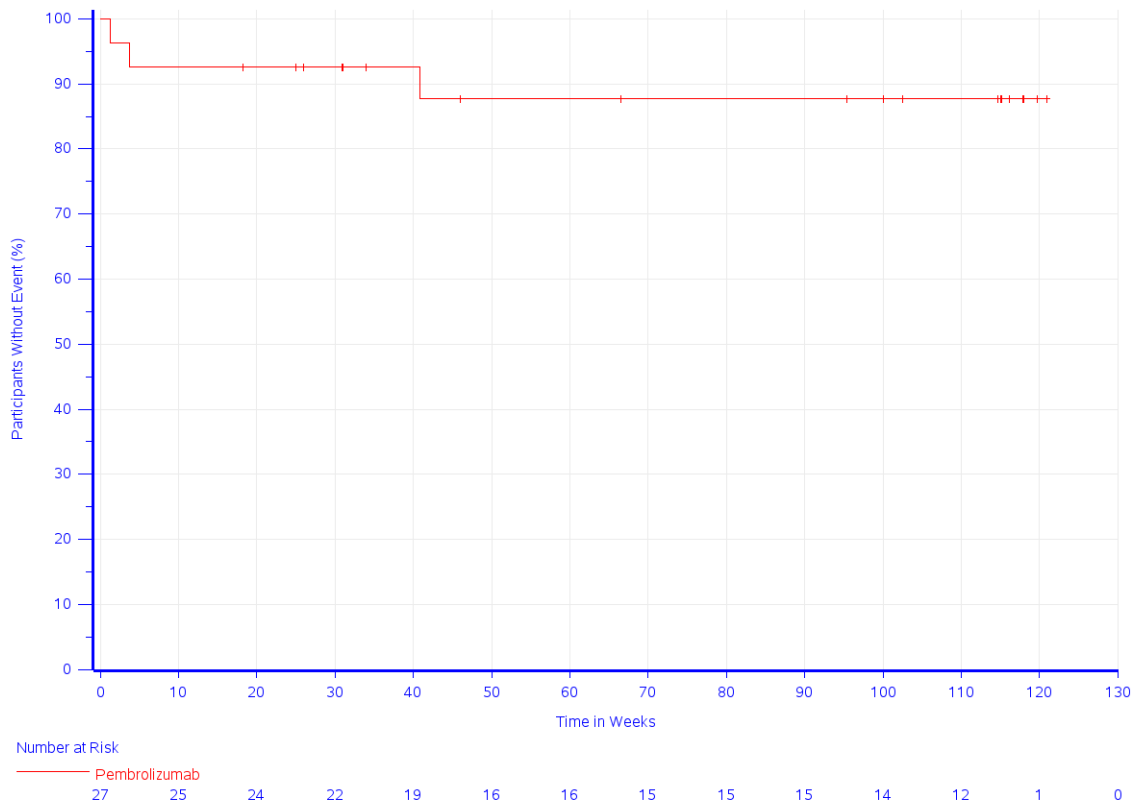
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 158

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

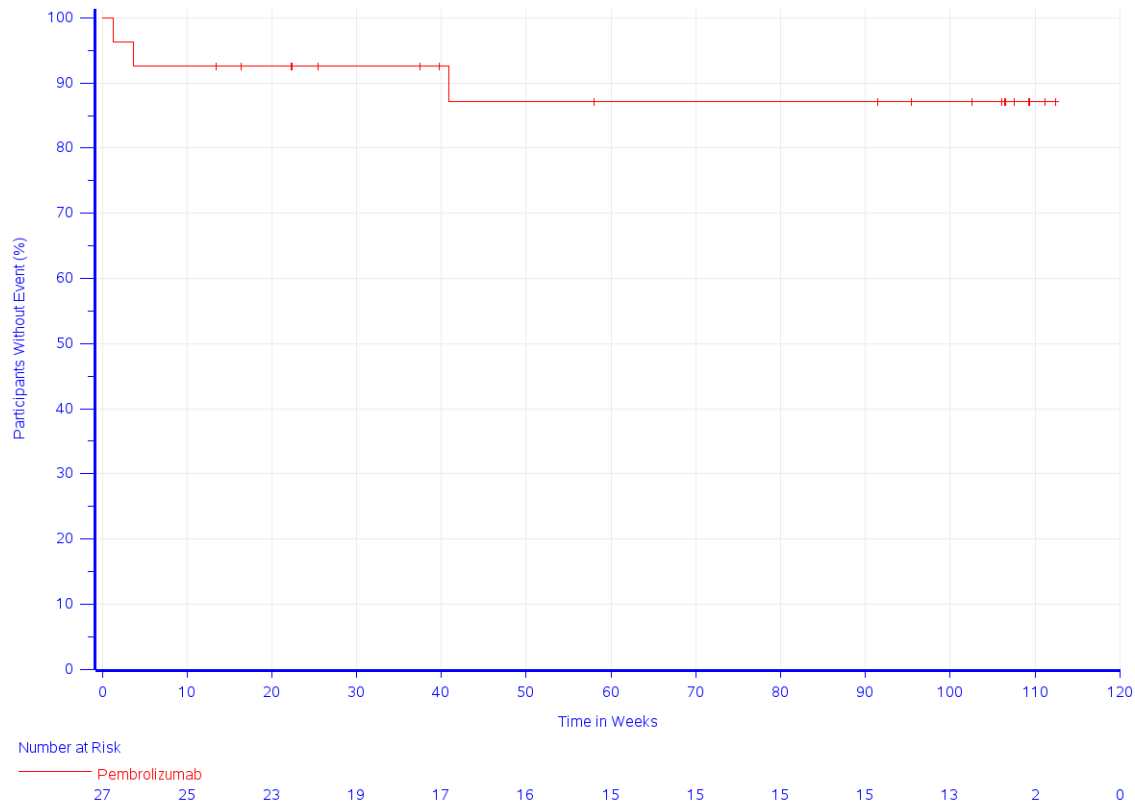
| Studie: KEYNOTE 158 ^a | Pembrolizumab (N ^b = 27) | |
|---|--|--|
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI] |
| Schwerwiegende AEOSI | 3 (11,1) | Nicht erreicht [-; -] |
| Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) | 3 (11,1) | Nicht erreicht [-; -] |
| <p>a: Datenschnitt: 15. Oktober 2021</p> <p>b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Dünndarmkarzinom und mindestens einer vorherigen Therapie</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High</p> | | |

Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde sowohl für Schwerwiegende AEOSI als auch für Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) noch nicht erreicht (siehe Tabelle 4-102 sowie 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).

Studie 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 (5).

Strosberg J, Mizuno N, Doi T, Grande E, Delord JP, Shapira-Frommer R, Bergsland E, Shah M, Fakih M, Takahashi S, Piha-Paul SA, O'Neil B, Thomas S, Lolkema MP, Chen M, Ibrahim N, Norwood K, Hadoux J. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Neuroendocrine Tumors: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Clin Cancer Res.* 2020 May 1;26(9):2124-2130 (24).

Studienbericht

Merck & Co. Inc., et al. (2021). Studienbericht KEYNOTE 158 (P158V09MK3475): A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE-158) (28).

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov

NCT02628067 - Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158) 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02628067> (25).

EU Clinical Trials Register

2015-002067-41 - A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002067-41/DE> (26).

ICTRP Search Portal

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

AGEO Studie

Publikationen

Zaanan A, Gauthier M, Malka D, Locher C, Gornet JM, Thiot-Bidault A, et al. Second-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI regimen) in patients with advanced small bowel adenocarcinoma after failure of first-line platinum-based chemotherapy: a multicenter AGEO study. *Cancer*. 2011;117(7):1422-8 (2).

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde für das zu bewertende Arzneimittel die Studie KEYNOTE 158 identifiziert, für die zVT, FOLFIRI, die AGEO Studie.

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 D werden die Daten des **Dünndarmkarzinoms** dargestellt, dies entspricht insgesamt 27 Patienten der Kohorte K.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt „FOLFIRI“ als zVT für das Teil-Anwendungsgebiet D **Dünndarmkarzinom** (vgl. Abschnitt 4.2.1.)

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 158 um eine einarmige Studie handelt, muss für die Ableitung eines Zusatznutzens auf indirekte Vergleiche zurückgegriffen werden. Adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkompator können allerdings nicht durchgeführt werden, da ausschließlich eine nicht-randomisierte Studie bzw. ein naiver indirekter Vergleich zwischen einer nicht-randomisierten Studie und einer retrospektiven Studie (AGEO Studie) durchgeführt wurden. Somit erfolgt die Bewertung auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zur oben genannten Fragestellung.

In Anbetracht des Designs der eingeschlossenen Studien und einem naiven indirekten Vergleich, ist per se von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die Aussagesicherheit zum Zusatznutzen auf Basis der naiven indirekten Vergleiche ist als „Anhaltspunkt“ einzustufen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Für das Teil-Anwendungsgebiet D steht ein naiver indirekter Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 auf Seite der Intervention und der Studie AGEO 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 D ist eine Teilpopulation der Kohorte K nutzenbewertungsrelevant, diese umfasst 26 Patienten.

In der AGEO Studie wurden retrospektive Daten zu Patienten mit fortgeschrittenem Dünndarmkarzinom und Fortschreiten der Erkrankung nach Platin-basierter Chemotherapie untersucht, die als Folgetherapie FOLFIRI erhalten haben. Es handelt sich dabei um die größte Studie, die im vorliegenden Anwendungsgebiet nach einer vorherigen Therapie verfügbar ist und zudem eine Therapieoption der zVT abbildet.

Nutzenbewertungsrelevante Ergebnisse liegen für die Endpunkte Gesamtüberleben, Objektive Ansprechrate und Schwere unerwünschte Ereignisse vor. Neben den Ergebnissen aus naiven indirekten Vergleichen werden Ergebnisse der Studie KEYNOTE 158 zur Krankheitssymptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen ergänzend dargestellt.

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

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

| Studie KEYNOTE 158 vs. Studie AGEO | Pembrolizumab | | | FOLFIRI | | | Pembrolizumab vs. FOLFIRI | |
|--|---------------|------------------------------------|---|---------|---------------------------------------|---|-----------------------------|---------|
| | 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 | 27 | 10 (37,0) | Not reached [16,2; -] | 28 | 22 (78,6) | 10,5 [5,8; 16,4] | HR: 0,20 [0,09; 0,45] | < 0,001 |
| Morbidität | | | | | | | | |
| Objektive Ansprechrate | 26 | 15 (57,7) | | 25 | 5 (20,0) | | RR: 2,9 [1,2; 6,8] | 0,015 |
| Nebenwirkungen (deskriptiver Vergleich) | | | | | | | | |
| <i>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</i> | | | | | | | | |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) | 26 | 18 (66,7) | | 27 | 13 (48,1) | | | |

Weiterführende Informationen zu den statistischen Berechnungen, Datenschnitten und Patientenpopulationen befinden sich in Abschnitt 4.3.
 AGEO: Association des Gastro Entérologues Oncologues; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den naiven indirekten Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 und der AGEO Studie (2) zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,20 [0,09; 0,45]; $p = <0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei Patienten, die FOLFIRI erhalten haben, lag der Median bei 10,5 Monaten. Zu Monat 54 zeigt sich eine Überlebensrate von 62,7 % unter Pembrolizumab. Dies entspricht einem Überlebensvorteil von mindestens 43,5 Monaten bzw. mehr als 3,5 Jahren.

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

Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. In der vorliegenden Behandlungssituation kann der beobachtete Effekt beim Gesamtüberleben als **dramatisch** angesehen werden.

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

Morbidität

Objektive Ansprechrate

Der Anteil der Patienten mit objektivem Ansprechen liegt im Interventionsarm bei 57,7 % und im Kontrollarm bei 20,0 %. Das Relative Risiko (RR) [95 %-KI] beträgt 2,9 [1,2; 6,8]; $p = 0,015$) 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 D kann bei der objektiven Ansprechrate eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens abgeleitet werden.

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

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

Aufgrund der sinkenden Rücklaufquoten nach Woche 27 und der fehlenden Kontrollgruppe sind die Ergebnisse nur eingeschränkt interpretierbar. Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass sich eine Behandlung mit Pembrolizumab nicht negativ auf die Krankheitssymptomatik, den Gesundheitszustand oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirkt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Schwere unerwünschte Ereignisse)

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

Bei 66,7 % der Patienten trat mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) unter Pembrolizumab auf. Bei 48,1 % der Patienten trat unter FOLFIRI mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) auf. Das Ergebnis ist im Hinblick auf die erheblichen Unterschiede im medianen Gesamtüberleben von mehr als 3,5 Jahren und einer damit verbundenen, angenommenen unterschiedlichen Beobachtungsdauer zuungunsten von Pembrolizumab verzerrt.

Gesamtfazit Dünndarmkarzinom (Teil-Anwendungsgebiet D)

Die Ableitung des Zusatznutzens für Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit Tumoren mit MSI-H oder dMMR im Teil-Anwendungsgebiet D des nicht resezierbaren oder metastasierenden **Dünndarmkarzinoms** mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie basiert auf einem naiven indirekten Vergleich gegenüber der zVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ unter Verwendung der Therapieoption FOLFIRI.

Für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Dünndarmkarzinom besteht allgemein ein hoher medizinischer Bedarf. Es gab bislang keine explizit für diese Tumorerkrankung zugelassene Therapieoption und es gibt keine Therapieempfehlungen in Form von Leitlinien in Deutschland oder Europa. Es gibt nur wenige prospektive klinische Studien bei Dünndarmkarzinomen weshalb retrospektive Studien zur Untersuchung des Überlebensvorteils mit einer palliativen Chemotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet die bestverfügbare Evidenz darstellen. Patienten mit MSI-H- bzw. dMMR-Tumoren stellen aufgrund der Abgrenzung der zugrundeliegenden Tumormerkmale eine eigenständige Gruppe an Patienten dar, für die ein hoher ungedeckter Bedarf an Arzneimitteln besteht, die spezifisch auf die Biologie ihrer Tumorerkrankung ausgerichtet sind. Mit der Zulassung von Pembrolizumab steht nun endlich für die Patienten im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet eine sehr wirksame und sichere Therapieoption zur Verfügung.

FOLFIRI entspricht dem deutschen Versorgungsstandard im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet; es ist laut Expertenmeinung nach Pembrolizumab bei Patienten mit metastasierendem Dünndarmkarzinom der Therapiestandard und somit eine geeignete Operationalisierung der zVT. Der naive indirekte Vergleich zwischen Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 158 und FOLFIRI in der AGEO Studie zeichnet sich durch eine gute Vergleichbarkeit der untersuchten Patientenkollektive aus. Bezüglich des Gesamtüberlebens konnte das Sterberisiko signifikant um 80 % im Vergleich zur zVT reduziert werden, was eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens ist.

Die Effektstärke für das Gesamtüberleben liegt mit einem HR von 0,2 im Bereich eines **dramatischen** Effekts. Es ist daher davon auszugehen, dass die beobachteten Effekte klinisch relevant und aussagekräftig sind und nicht allein durch Störgrößen oder Zufallsbefunde erklärbar sind. Zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnitts war die mediane Überlebenszeit im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet der Studie KEYNOTE 158 noch nicht erreicht. Fast 60 % der Patienten sprachen zum Zeitpunkt der Auswertung auf die Therapie mit Pembrolizumab an, in der herangezogenen Studie zu FOLFIRI waren es nur 20 %. Auch diese Ergebnisse untermauern die langanhaltende Wirksamkeit von Pembrolizumab im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet und bestätigen den klinisch relevanten Effekt im Vergleich zu einer Chemotherapie.

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

In der Gesamtschau und unter Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz zeigt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Pembrolizumab im Vergleich zur zVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ unter Verwendung der Therapieoption FOLFIRI.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

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

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

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen

indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Für Teil-Anwendungsgebiet D liegen zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT keine direkt vergleichenden Studien vor.

Daher wurden zusätzlich Suchen für indirekte Vergleiche durchgeführt. Im Rahmen der Suche nach Studien für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel konnte die einarmige Zulassungsstudie KEYNOTE 158 identifiziert werden. Im Rahmen der Suche nach Studien für indirekte Vergleiche konnte für die zVT die Studie AGEO identifiziert werden.

Die Ergebnisse dieser Studien wurden in einem naiven indirekten Vergleich gegenübergestellt und erlauben Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zVT. Der naive indirekte Vergleich der Studien KEYNOTE 158 und AGEO stellt die bestverfügbare Evidenz dar.

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

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

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

Für die vorliegende Teilpopulation D steht ein naiver indirekter Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 158 auf Seite der Intervention und der retrospektiven AGEO Studie auf Seite der zVT zur Verfügung.

Der vorgelegte indirekte Vergleich entspricht für das zu bewertende Arzneimittel gemäß Verfo § 5 Absatz 8 der bestverfügbaren Evidenz. Studien mit höherer Evidenzstufe liegen nicht vor.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht angezeigt.

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:

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.

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

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht angezeigt.

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-404. Stand: 21. April 2021.
2. Zaanan A, Gauthier M, Malka D, Locher C, Gornet JM, Thiot-Bidault A, et al. Second-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI regimen) in patients with advanced small bowel adenocarcinoma after failure of first-line platinum-based chemotherapy: a multicenter AGEO study. *Cancer*. 2011;117(7):1422-8.
3. Merck Sharp & Dohme B.V., NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.
4. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jager D, Hara H, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):11-9.
5. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1-10.
6. Food and Drug Administration (FDA). HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection, for intravenous use. 2021. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s096lbl.pdf. [Zugriff am: 01.06.2022]

7. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Keytruda. International non-proprietary name: pembrolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0109. Stand: 24. März 2022.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-408. Stand: 22. Dezember 2021.
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: 24.06.2022]
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1. Stand: 24. Januar 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 (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. Stand: Dezember 2018.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Stand: 21. November 2011.
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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 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 Group. Terminology - EQ-5D. 2019. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/support/terminology>. [Zugriff am: 20.01.2021]

24. Strosberg J, Mizuno N, Doi T, Grande E, Delord JP, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Neuroendocrine Tumors: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Clin Cancer Res.* 2020;26(9):2124-30.
25. ClinicalTrials.gov. NCT02628067 - Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158). 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02628067>. [Zugriff am: 07.06.2022]
26. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR). 2015-002067-41 - A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002067-41/DE>. [Zugriff am: 07.06.2022]
27. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT02628067 - Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158). 2021. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02628067>. [Zugriff am: 07.06.2022]
28. 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.
29. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. (3rd ed.) European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2001.
30. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide, Version 6.0 (Updated December 2018). 2021. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/publications/user-guides/>. [Zugriff am: 07.06.2022]
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 694. Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 13. Februar 2019.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname | Embase Classic+Embase | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 02.05.2022 | |
| Zeitsegment | 1947 bis 29. April 2022 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (11) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp small intestine cancer/ or exp small intestine carcinoma/ or exp duodenum cancer/ or exp duodenum carcinoma/ or exp duodenum tumor/ or exp ileum cancer/ or exp ileum tumor/ or exp jejunum cancer/ | 16.666 |
| 2 | (bowel or small intestine* or duoden* or ile* or jejun* or vill?us or MSI-H or dMMR).mp. | 802.700 |
| 3 | (cancer* or adenom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp. | 6.314.911 |
| 4 | 2 and 3 | 206.898 |
| 5 | 1 or 4 | 209.364 |
| 6 | exp pembrolizumab/ | 26.371 |
| 7 | (Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* SCH900475*).mp. or 1374853-91-4.rn. | 27.772 |
| 8 | 6 or 7 | 27.772 |
| 9 | 5 and 8 | 937 |
| 10 | (random* or double-blind*).tw. or placebo.mp. | 2.074.991 |
| 11 | 9 and 10 | 98 |

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname | Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 02.05.2022 | |
| Zeitsegment | 1946 bis 29. April 2022 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (11) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp duodenal neoplasms/ or exp ileal neoplasms/ or exp jejunal neoplasms/ | 11.773 |
| 2 | (bowel or small intestine* or duoden* or ile* or jejun* or vill?us or MSI-H or dMMR).mp. | 505.283 |
| 3 | (cancer* or adenom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp. | 4.561.352 |
| 4 | 2 and 3 | 113.283 |
| 5 | 1 or 4 | 113.283 |

| | | |
|---|---|-----------|
| 6 | (Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp. | 7.157 |
| 7 | 5 and 6 | 235 |
| 8 | randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp. | 1.061.333 |
| 9 | 7 and 8 | 15 |

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 02.05.2022 | |
| Zeitsegment | März 2022 | |
| Suchfilter | Kein Suchfilter verwendet | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp duodenal neoplasms/ or exp ileal neoplasms/ or exp jejunal neoplasms/ | 64 |
| 2 | (bowel or small intestine* or duoden* or ile* or jejun* or vill?us or MSI-H or dMMR).mp. | 36.635 |
| 3 | (cancer* or adenom* or tumo?* or neoplas* or malign*).mp. | 247.698 |
| 4 | 2 and 3 | 8.479 |
| 5 | 1 or 4 | 8.479 |
| 6 | (Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp. | 2.341 |
| 7 | 5 and 6 | 71 |

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach Weiteren Untersuchungen**Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche**

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname | Embase Classic+Embase | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 02.05.2022 | |
| Zeitsegment | 1947 bis 29. April 2022 | |
| Suchfilter | Kein Suchfilter verwendet | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp small intestine cancer/ or exp small intestine carcinoma/ or exp duodenum cancer/ or exp duodenum carcinoma/ or exp duodenum tumor/ or exp ileum cancer/ or exp ileum tumor/ or exp jejunum cancer/ | 16.666 |
| 2 | (bowel or small intestine* or duoden* or ile* or jejun* or vill?us or MSI-H or dMMR).mp. | 802.700 |
| 3 | (cancer* or adenom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp. | 6.314.911 |
| 4 | 2 and 3 | 206.898 |
| 5 | 1 or 4 | 209.364 |
| 6 | exp pembrolizumab/ | 26.371 |
| 7 | (Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* SCH900475*).mp. or 1374853-91-4.rn. | 27.772 |
| 8 | 6 or 7 | 27.772 |
| 9 | 5 and 8 | 937 |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 02.05.2022 | |
| Zeitsegment | 1946 bis 29. April 2022 | |
| Suchfilter | Kein Suchfilter verwendet | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp duodenal neoplasms/ or exp ileal neoplasms/ or exp jejunal neoplasms/ | 11.773 |
| 2 | (bowel or small intestine* or duoden* or ile* or jejun* or vill?us or MSI-H or dMMR).mp. | 505.283 |
| 3 | (cancer* or adenom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp. | 4.561.352 |
| 4 | 2 and 3 | 113.283 |
| 5 | 1 or 4 | 113.283 |
| 6 | (Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp. | 7.157 |
| 7 | 5 and 6 | 235 |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects; EBM Reviews - Health Technology Assessment; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 02.05.2022 | |
| Zeitsegment | März 2022; 2005 bis 27. April 2022; Erstes Quartal 2016; Viertes Quartal 2016; Erstes Quartal 2016 | |
| Suchfilter | Kein Suchfilter verwendet | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp duodenal neoplasms/ or exp ileal neoplasms/ or exp jejunal neoplasms/ | 68 |
| 2 | (bowel or small intestine* or duoden* or ile* or jejun* or vill?us or MSI-H or dMMR).mp. | 39.302 |
| 3 | (cancer* or adenom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp. | 264.425 |
| 4 | 2 and 3 | 9.636 |
| 5 | 1 or 4 | 9.636 |
| 6 | (Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp. | 2.380 |
| 7 | 5 and 6 | 73 |

Suche nach Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname | Embase Classic+Embase | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 03.05.2022 | |
| Zeitsegment | 1947 bis 02. Mai 2022 | |
| Suchfilter | Kein Suchfilter verwendet | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp small intestine cancer/ or exp small intestine carcinoma/ or exp duodenum cancer/ or exp duodenum carcinoma/ or exp duodenum tumor/ or exp ileum cancer/ or exp ileum tumor/ or exp jejunum cancer/ | 16.668 |
| 2 | (bowel or small intestine* or duoden* or ile* or jejun* or vill?us or MSI-H or dMMR).mp. | 803.065 |
| 3 | (cancer* or adenom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp. | 6.318.551 |
| 4 | 2 and 3 | 206.988 |
| 5 | 1 or 4 | 209.454 |
| 6 | (ipilimumab or yervoy or mdx-ctla 4 or mdx-010 or mdx010 or mdx-101 or bms-734016 or monoclonal antibody ctla-4 or anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody).mp. | 20.361 |
| 7 | (nivolumab or opdivo or bms-936558 or mdx-1106 or ono-4538).mp. | 29.598 |

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

| | | |
|----|---|--------------|
| 8 | (nab-paclitaxel or paclitaxel nab or abraxane).mp. | 6.219 |
| 9 | (irinotecan* or campto).mp. | 43.866 |
| 10 | FOLFIRI.mp or (irinotecan and 5-fluorouracil and 5-FU and folinic acid).mp. | 4.878 |
| 11 | exp ipilimumab/ or exp nivolumab/ or exp irinotecan/ or (exp irinotecan/ and exp fluorouracil/ and exp folinic acid/) | 76.906 |
| 12 | 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 | 86.757 |
| 13 | 5 and 12 | 2.732 |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 03.05.2022 | |
| Zeitsegment | 1946 bis 02. Mai 2022 | |
| Suchfilter | Kein Suchfilter verwendet | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp duodenal neoplasms/ or exp ileal neoplasms/ or exp jejunal neoplasms/ | 11.780 |
| 2 | (bowel or small intestine* or duoden* or ile* or jejun* or vill?us or MSI-H or dMMR).mp. | 505.605 |
| 3 | (cancer* or adenom* or tumor?* or neoplas* or malign*).mp. | 4.564.788 |
| 4 | 2 and 3 | 113.376 |
| 5 | 1 or 4 | 113.376 |
| 6 | (ipilimumab or yervoy or mdx-ctla 4 or mdx-010 or mdx010 or mdx-101 or bms-734016 or monoclonal antibody ctla-4 or anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody).mp. | 4.847 |
| 7 | (nivolumab or opdivo or bms-936558 or mdx-1106 or ono-4538).mp. | 8.039 |
| 8 | (nab-paclitaxel or paclitaxel nab or abraxane).mp. | 2.167 |
| 9 | (irinotecan* or campto).mp | 12.248 |
| 10 | FOLFIRI.mp or (irinotecan and 5-fluorouracil and 5-FU and folinic acid).mp. | 1.774 |
| 11 | exp ipilimumab/ or exp nivolumab/ or exp irinotecan/ or (exp irinotecan/ and exp fluorouracil/ and exp folinic acid/) | 13.495 |
| 12 | 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 | 25.086 |
| 13 | 5 and 12 | 598 |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| 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 | March 2022; 2005 bis 27. April 2022; Erstes Quartal 2016; Viertes Quartal 2016; Erstes Quartal 2016 | |
| Suchfilter | Kein Suchfilter verwendet | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp duodenal neoplasms/ or exp ileal neoplasms/ or exp jejunal neoplasms/ | 68 |
| 2 | (bowel or small intestine* or duoden* or ile* or jejun* or vill?us or MSI-H or dMMR).mp. | 39.302 |
| 3 | (cancer* or adenom* or tumor* or neoplas* or malign*).mp. | 264.425 |
| 4 | 2 and 3 | 9.636 |
| 5 | 1 or 4 | 9.636 |
| 6 | (ipilimumab or yervoy or mdx-ctla 4 or mdx-010 or mdx010 or mdx-101 or bms-734016 or monoclonal antibody ctla-4 or anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody).mp. | 1.642 |
| 7 | (nivolumab or opdivo or bms-936558 or mdx-1106 or ono-4538).mp. | 2.473 |
| 8 | (nab-paclitaxel or paclitaxel nab or abraxane).mp. | 1.480 |
| 9 | (irinotecan* or campto).mp | 3.841 |
| 10 | exp fluorouracil/ | 6.531 |
| 11 | FOLFIRI.mp or (irinotecan and 5-fluorouracil and 5-FU and folinic acid).mp. | 1.311 |
| 12 | 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 | 14.423 |
| 13 | 5 and 12 | 313 |

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrials.gov |
| Datum der Suche | 03.05.2022 |
| Suchstrategie | Advanced Search Condition or disease: small intestine OR small bowel OR duodenum OR duodenal OR jejunum OR jejunal OR villus OR villous 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 | 55 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | EU Clinical Trials Register |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 03.05.2022 |
| Suchstrategie | ((small intestin*) OR (small bowel) OR duode* OR jejun* OR vill* 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 | 34 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | ICTRP Advanced Search |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx |
| Datum der Suche | 03.05.2022 |
| Suchstrategie | Condition: small intestin* OR small bowel OR duode* OR jejun* OR vill* OR MSI* OR *MMR OR MMR* OR mismatch Intervention: Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475 |
| Treffer | 28 |

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 | 03.05.2022 |
| Suchstrategie | Advanced Search Condition or disease: small intestine OR small bowel OR duodenum OR duodenal OR jejunum OR jejunal OR villus OR villous 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 | 55 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | EU Clinical Trials Register |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 03.05.2022 |
| Suchstrategie | ((small intestin*) OR (small bowel) OR duode* OR jejun* OR vill* 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 | 34 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | ICTRP Advanced Search |
| Internetadresse | https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx |
| Datum der Suche | 03.05.2022 |
| Suchstrategie | Condition: small intestin* OR small bowel OR duode* OR jejun* OR vill* OR MSI* OR *MMR OR MMR* OR mismatch Intervention: Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475 |
| Treffer | 28 |

Suche nach Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | ClinicalTrials.gov |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrials.gov |
| Datum der Suche | 03.05.2022 |
| Suchstrategie | Advanced Search Condition or disease: small intestine OR small bowel OR duodenum OR duodenal OR jejunum OR jejunal OR villus OR villous OR MSI OR MMR OR mismatch Intervention/treatment: nivolumab OR ipililumab OR nab-paclitaxel OR irinotecan OR FOLFIRI OR (irinotecan AND 5-fluorouracil AND 5-FU) Study Type: All Studies |
| Treffer | 63 |

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | EU Clinical Trials Register |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 03.05.2022 |
| Suchstrategie | ((small intestin*) OR (small bowel) OR duode* OR jejun* OR vill* OR MSI* OR *MMR OR MMR* OR mismatch) AND ((nivolumab OR ipililumab OR nab-paclitaxel OR irinotecan OR FOLFIRI OR (irinotecan AND 5-fluorouracil AND 5-FU))) |
| Treffer | 78 |

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | ICTRP Advanced Search |
| Internetadresse | https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx |
| Datum der Suche | 03.05.2022 |
| Suchstrategie | Condition: small intestin* OR small bowel OR duode* OR jejun* OR vill* OR MSI* OR *MMR OR MMR* OR mismatch Intervention: FOLFIRI OR irinotecan OR 5-fluorouracil OR 5-FU OR nivolumab OR ipililumab OR nab-paclitaxel |
| Treffer | 44 |

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

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

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Publikationen als Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach Weiteren Untersuchungen

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

| Nr. | Quelle | Ausschlussgrund |
|-----|---|-----------------|
| 1 | Bhamidipati D.; Colina A.; Hwang H.; Wang H.; Katz M.; Fournier K.; Serpas V.; Thomas J.; Sun R.; Wolff R.A.; Raghav K.; Overman M.J.. 2021. Metastatic small bowel adenocarcinoma: role of metastasectomy and systemic chemotherapy.. ESMO Open. , 6(3) (no pagination) | Nicht E2 |
| 2 | Mizuno N.; Doi T.; Grande E.; Delord J.-P.; Shapira-Frommer R.; Bergsland E.; Shah M.; Fakih M.; Takahashi S.; Piha-Paul S.A.; O'Neil B.; Thomas S.; Lolkema M.P.; Strosberg J.; Ibrahim N.; Norwood K.; Hadoux J.. 2020. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Neuroendocrine Tumors: Results from the Phase II KEYNOTE-158 Study.. Clinical Cancer Research. , 26(9) (pp 2124-2130) | Nicht E7 |
| 3 | Pietrantonio F.; Loupakis F.; Randon G.; Raimondi A.; Salati M.; Trapani D.; Pagani F.; Depetris I.; Maddalena G.; Morano F.; Corallo S.; Prisciandaro M.; Corti F.; Guarini V.; Bocconi A.; Marra A.; Belli C.; Spallanzani A.; Fassan M.; Lonardi S.; Curigliano G.; Fuca G.; Di Bartolomeo M.; de Braud F.. 2020. Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Microsatellite Instability-High End-Stage Cancers and Poor Performance Status Related to High Disease Burden.. Oncologist. , 25(9) (pp 803-809) | Nicht E7 |
| 4 | Pedersen KS, Foster NR, Overman MJ, Boland PM, Kim SS, Arrambide KA, et al. ZEBRA: A Multicenter Phase II Study of Pembrolizumab in Patients with Advanced Small-Bowel Adenocarcinoma. Clin Cancer Res. 2021;27(13):3641-8 | Nicht E7 |

Suche nach Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

| Nr. | Quelle | Ausschlussgrund |
|-----|---|-----------------|
| 1. | NA (et al.), 2020, A study to show that low dose Immunotherapy is equally effective as Chemotherapy in patients with advanced stage cancer, 2020. [No additional source data available.], | Nicht E7 |
| 2. | NA (et al.), 2020, Histology based adjuvant chemotherapy in amPullary cancer phase II trial, 2020. [No additional source data available.], | Nicht E1 |
| 3. | NA (et al.), 2018, Study to investigate the function of three medicinal products (monoclonal antibodies) on a population of patients with colorectal cancer that has spread from its site of origin to another part of the body, 2018. [No additional source data available.], | Nicht E1 |
| 4. | NA (et al.), 2021, c-CetuIRI Versus Ersecond-line Irinotecan s-IRI-CetuIRI, 2021. [No additional source data available.], | Nicht E1 |
| 5. | Alifieris C.E., Griniatsos J., Delis S.G., Nikolaou M., Avgoustou C., Panagiotidis M.I., Souferi-Chronopoulou E., Trafalis D.T., (et al.), 2020, Capecitabine, Oxaliplatin, Irinotecan, and Bevacizumab Combination Followed by Pazopanib plus Capecitabine Maintenance for High-Grade Gastrointestinal Neuroendocrine Carcinomas., American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials. , 43(5) (pp 305-310) | Nicht E2 |
| 6. | Anonymous, (et al.), 2001, Images of malinancy: Part 2. Adenocarcinoma of the jejunum., Consultant. , 41(6) (pp 909-910) | Nicht E7 |
| 7. | Aparicio T., Henriques J., Manfredi S., Tougeron D., Bouche O., Pezet D., Piessen G., Coriat R., Zaan A., Legoux J.-L., Terrebone E., Pocard M., Gornet J.-M., Lecomte T., Lombard-Bohas C., Perrier H., Lecaille C., Lavau-Denes S., Vernerey D., Afchain P., (et al.), 2020, Small bowel adenocarcinoma: Results from a nationwide prospective ARCAD-NADEGE cohort study of 347 patients., International Journal of Cancer. , 147(4) (pp 967-977) | Nicht E1 |
| 8. | Aparicio T.; Svrcek M.; Zaan A.; Beohou E.; Laforest A.; Afchain P.; Mitry E.; Taieb J.; Di Fiore F.; Gornet J.-M.; Thirot-Bidault A.; Sobhani I.; Malka D.; Lecomte T.; Locher C.; Bonnetain F.; Laurent-Puig P., 2013. Small bowel adenocarcinoma phenotyping, a clinicobiological prognostic study. British Journal of Cancer, 109(12) (pp 3057-3066) | Nicht E1 |
| 9. | Aydin D., Sendur M.A., Kefeli U., Unal O.U., Tastekin D., Akyol M., Tanrikulu E., Ciltas A., Ustaalioglu B.B., Dede D.S., Esbag O., Inal A., Bilir C., Bilici A., Harputlu H., Berk V., Sevinc A., Ozdemir N.Y., Yildirim E., Sonkaya A., Ustaoglu M.A., Gumus M., (et al.), 2016, Evaluation of prognostic factors and treatment in advanced small bowel adenocarcinoma: Report of a multi-institutional experience of Anatolian Society of Medical Oncology (ASMO)., Journal of B.U.ON.. , 21(5) (pp 1242-1249) | Nicht E1 |

| Nr. | Quelle | Ausschlussgrund |
|-----|---|-----------------|
| 10. | Bhamidipati D., Colina A., Hwang H., Wang H., Katz M., Fournier K., Serpas V., Thomas J., Sun R., Wolff R.A., Raghav K., Overman M.J., (et al.), 2021, Metastatic small bowel adenocarcinoma: role of metastasectomy and systemic chemotherapy., <i>ESMO Open.</i> , 6(3) (no pagination) | Nicht E7 |
| 11. | Bruckner H.W., Hrehorovich V.R., Sawhney H.S., Meeus S.I., Coopeman A.M., (et al.), 2006, Chemotherapeutic management of small bowel adenocarcinoma associated with Crohn's disease., <i>Journal of Chemotherapy.</i> , 18(5) (pp 545-548) | Nicht E7 |
| 12. | Chida K., Kawazoe A., Kawazu M., Suzuki T., Nakamura Y., Nakatsura T., Kuwata T., Ueno T., Kuboki Y., Kotani D., Kojima T., Taniguchi H., Mano H., Ikeda M., Shitara K., Endo I., Yoshino T., (et al.), 2021, A low tumor mutational burden and PTEN mutations are predictors of a negative response to PD-1 blockade in MSI-H/dMMR gastrointestinal tumors., <i>Clinical Cancer Research.</i> , 27(13) (pp 3714-3724) | Nicht E1 |
| 13. | Chouhan J., Gupta R., Ensor J., Raghav K., Fogelman D., Wolff R.A., Fisch M., Overman M.J., (et al.), 2016, Retrospective analysis of systemic chemotherapy and total parenteral nutrition for the treatment of malignant small bowel obstruction., <i>Cancer Medicine.</i> , 5(2) (pp 239-247) | Nicht E1 |
| 14. | Duerr D., Ellard S., Zhai Y., Taylor M., Rao S., (et al.), 2016, A retrospective review of chemotherapy for patients with small bowel adenocarcinoma in british columbia., <i>Journal of Cancer.</i> , 7(15) (pp 2290-2295) | Nicht E1 |
| 15. | Falcone R., Romiti A., Filetti M., Roberto M., Righini R., Botticelli A., Pillozzi E., Ghidini M., Pizzo C., Mazzuca F., Marchetti P., (et al.), 2019, Impact of tumor site on the prognosis of small bowel adenocarcinoma., <i>Tumori.</i> , 105(6) (pp 524-528) | Nicht E1 |
| 16. | Fishman P.N., Pond G.R., Moore M.J., Oza A., Burkes R.L., Siu L.L., Feld R., Gallinger S., Greig P., Knox J.J., (et al.), 2006, Natural history and chemotherapy effectiveness for advanced adenocarcinoma of the small bowel: A retrospective review of 113 cases., <i>American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials.</i> , 29(3) (pp 225-231) | Nicht E1 |
| 17. | Gupta E., Vyas V., Ahmed F., Sinko P., Cook T., Rubin E., (et al.), 2000, Pharmacokinetics of orally administered camptothecins., <i>Annals of the New York Academy of Sciences.</i> , 922 (pp 195-204) | Nicht E1 |
| 18. | Gutierrez M., Moreno V., Heinhuis K.M., Olszanski A.J., Spreafico A., Ong M., Chu Q., Carvajal R.D., Trigo J., de Olza M.O., Provencio M., de Vos F.Y., de Braud F., Leong S., Lathers D., Wang R., Ravindran P., Feng Y., Aanur P., Melero I., (et al.), 2021, OX40 agonist BMS-986178 alone or in combination with nivolumab and/or ipilimumab in patients with advanced solid tumors., <i>Clinical Cancer Research.</i> , 27(2) (pp 460-472) | Nicht E2 |

| Nr. | Quelle | Ausschlussgrund |
|-----|--|-----------------|
| 19. | Higashi D., Ishibashi Y., Tamura T., Nii K., Egawa Y., Koga M., Tomiyasu T., Harimura T., Tanaka R., Futatsuki R., Noda S., Futami K., Maekawa T., Takaki Y., Hirai F., Matsui T., (et al.), 2010, Clinical features of and chemotherapy for cancer of the small intestine., <i>Anticancer Research.</i> , 30(8) (pp 3193-3197) | Nicht E1 |
| 20. | Hirao M., Komori M., Nishida T., Iijima H., Yamaguchi S., Ishihara R., Yasunaga Y., Kobayashi I., Kishida O., Oshita M., Hagiwara H., Ito T., Suzuki K., Hayashi Y., Inoue T., Tsujii M., Yoshihara H., Takehara T., (et al.), 2017, Clinical use of molecular targeted agents for primary small bowel adenocarcinoma: A multicenter retrospective cohort study by the Osaka gut forum., <i>Oncology Letters.</i> , 14(2) (pp 1628-1636) | Nicht E1 |
| 21. | Hong S.H., Koh Y.H., Rho S.Y., Byun J.H., Oh S.T., Im K.W., Kim E.K., Chang S.K., (et al.), 2009, Primary adenocarcinoma of the small intestine: Presentation, prognostic factors and clinical outcome., <i>Japanese Journal of Clinical Oncology.</i> , 39(1) (pp 54-61) | Nicht E1 |
| 22. | Huffman B.M., Jin Z., Yadav S., Patel S., Nagorney D.M., Truty M.J., McWilliams R.R., Halfdanarson T.R., Mahipal A., (et al.), 2019, Novel Prognostic Factors in Resected Small Bowel Adenocarcinoma., <i>Clinical Colorectal Cancer.</i> , 18(3) (pp 218-225) | Nicht E1 |
| 23. | Khan K., Peckitt C., Sclafani F., Watkins D., Rao S., Starling N., Jain V., Trivedi S., Stanway S., Cunningham D., Chau I., (et al.), 2015, Prognostic factors and treatment outcomes in patients with Small Bowel Adenocarcinoma (SBA): The Royal Marsden Hospital (RMH) experience., <i>BMC Cancer.</i> , 15(1) (no pagination) | Nicht E1 |
| 24. | Koo D.H., Yun S.-C., Hong Y.S., Ryu M.-H., Lee J.-L., Chang H., Ryoo B.-Y., Kang Y.-K., Kim T.W., (et al.), 2011, Systemic chemotherapy for treatment of advanced small bowel adenocarcinoma with prognostic factor analysis: Retrospective study., <i>BMC Cancer.</i> , 11 (no pagination) | Nicht E1 |
| 25. | Legue L.M., Bernards N., Lemmens V.E.P.P., de Hingh I.H.J.T., Creemers G.-J., van Erning F.N., (et al.), 2019, Palliative chemotherapy for patients with synchronous metastases of small-bowel adenocarcinoma: A reflection of daily practice., <i>United European Gastroenterology Journal.</i> , 7(10) (pp 1380-1388) | Nicht E1 |
| 26. | Locher C., Malka D., Boige V., Lebray P., Elias D., Lasser P., Ducreux M., (et al.), 2005, Combination chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma., <i>Oncology.</i> , 69(4) (pp 290-294) | Nicht E1 |
| 27. | Makino S., Takahashi H., Haraguchi N., Nishimura J., Hata T., Matsuda C., Ikenaga M., Murata K., Yamamoto H., Doki Y., Mori M., Mizushima T., (et al.), 2017, A single institutional analysis of systemic therapy for unresectable or recurrent small bowel adenocarcinoma., <i>Anticancer Research.</i> , 37(3) (pp 1495-1500) | Nicht E1 |

| Nr. | Quelle | Ausschlussgrund |
|-----|---|-----------------|
| 28. | Nakazawa T., Narita Y., Kumanishi R., Ogata T., Matsubara Y., Nozawa K., Kato K., Honda K., Masuishi T., Bando H., Kadowaki S., Ando M., Hara K., Tajika M., Muro K., (et al.), 2021, Second-line chemotherapy for previously treated metastatic small bowel adenocarcinoma: A retrospective analysis., <i>Anticancer Research.</i> , 41(10) (pp 5147-5155) | Nicht E7 |
| 29. | Overman M.J., Kopetz S., Wen S., Hoff P.M., Fogelman D., Morris J., Abbruzzese J.L., Ajani J.A., Wolff R.A., (et al.), 2008, Chemotherapy with 5-fluorouracil and a platinum compound improves outcomes in metastatic small bowel adenocarcinoma., <i>Cancer.</i> , 113(8) (pp 2038-2045) | Nicht E1 |
| 30. | Polyzos A., Bramis J., Delladetsima J.K., Sfrikakis P.P., (et al.), 1999, Prolonged survival in metastatic adenocarcinoma of the small intestine treated with irinotecan., <i>Clinical Drug Investigation.</i> , 18(1) (pp 79-83) | Nicht E7 |
| 31. | Schoemaker NE, Kuppens IE, Huinink WW, Lefebvre P, Beijnen JH, Assadourian S, Sanderink GJ, Schellens JH, (et al.), 2005, Phase I study of an oral formulation of irinotecan administered daily for 14 days every 3 weeks in patients with advanced solid tumours., <i>Cancer Chemotherapy & Pharmacology.</i> , 55(3):263-70 | Nicht E1 |
| 32. | Suenaga M., Mizunuma N., Chin K., Matsusaka S., Shinozaki E., Oya M., Ueno M., Yamaguchi T., Muto T., Konishi F., Hatake K., (et al.), 2009, Chemotherapy for small-bowel Adenocarcinoma at a single institution., <i>Surgery Today.</i> , 39(1) (pp 27-31) | Nicht E1 |
| 33. | Tsushima T., Taguri M., Honma Y., Takahashi H., Ueda S., Nishina T., Kawai H., Kato S., Suenaga M., Tamura F., Morita S., Boku N., (et al.), 2012, Multicenter retrospective study of 132 patients with unresectable small bowel adenocarcinoma treated with chemotherapy., <i>Oncologist.</i> , 17(9) (pp 1163-1170) | Nicht E1 |
| 34. | Yamaguchi T., Machida N., Morizane C., Kasuga A., Takahashi H., Sudo K., Nishina T., Tobimatsu K., Ishido K., Furuse J., Boku N., Okusaka T., (et al.), 2014, Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system., <i>Cancer Science.</i> , 105(9) (pp 1176-1181) | Nicht E1 |
| 35. | Zaanan A., Costes L., Gauthier M., Malka D., Locher C., Mitry E., Tougeron D., Lecomte T., Gornet J.-M., Sobhani I., Moulin V., Afchain P., Taieb J., Bonnetain F., Aparicio T., (et al.), 2010, Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: A multicenter AGEO study., <i>Annals of Oncology.</i> , 21(9) (pp 1786-1793) | Nicht E1 |
| 36. | Zaanan A., Gauthier M., Malka D., Locher C., Gornet J.-M., Thiot-Bidault A., Tougeron D., Taaeb J., Bonnetain F., Aparicio T., (et al.), 2011, Second-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI regimen) in patients with advanced small bowel adenocarcinoma after failure of first-line platinum-based chemotherapy., <i>Cancer.</i> , 117(7) (pp 1422-1428) | Nicht E1 |

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

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

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

| Register | Trefferzahl | Ausgeschlossene Registereinträge | Eingeschlossene Registereinträge |
|--------------------|-------------|----------------------------------|----------------------------------|
| ClinicalTrials.gov | 55 | 55 | 0 |
| EU-CTR | 34 | 34 | 0 |
| ICTRP | 28 | 28 | 0 |
| Summe | 117 | 117 | 0 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|---------------------------|-------------|---|-----------------|
| ClinicalTrials.gov | | | |
| 1 | NCT01876511 | Study of MK-3475 in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohorts A, B and C). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01876511 | Nicht E1 |
| 2 | NCT02178722 | Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722 | Nicht E2 |
| 3 | NCT02332668 | A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332668 | Nicht E1 |
| 4 | NCT02359565 | Pembrolizumab in Treating Younger Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory High-Grade Gliomas, Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas, Hypermutated Brain Tumors, Ependymoma or Medulloblastoma. | Nicht E1 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|--|-----------------|
| | | ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02359565 | |
| 5 | NCT02437136 | Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437136 | Nicht E1 |
| 6 | NCT02460198 | Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Participants With Previously-Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (MK-3475-164/KEYNOTE-164). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460198 | Nicht E1 |
| 7 | NCT02563002 | Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563002 | Nicht E1 |
| 8 | NCT02628067 | Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628067 | Nicht E6 |
| 9 | NCT02635672 | Phase I Dose Escalation Study for VIP152 in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635672 | Nicht E2 |
| 10 | NCT02646748 | Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748 | Nicht E2 |
| 11 | NCT02834052 | Pembrolizumab + Poly-ICLC in MRP Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834052 | Nicht E2 |
| 12 | NCT02949219 | Pembrolizumab in Treating Patients With Small Bowel Adenocarcinoma That is Metastatic or Locally Advanced and Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. | Nicht E6 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|--|-----------------|
| | | 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949219 | |
| 13 | NCT02952989 | A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989 | Nicht E2 |
| 14 | NCT02981524 | Study of GVAX (With CY) and Pembrolizumab in MMR-p Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981524 | Nicht E1 |
| 15 | NCT03228667 | QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667 | Nicht E2 |
| 16 | NCT03236935 | Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935 | Nicht E2 |
| 17 | NCT03257163 | Pembrolizumab, Capecitabine, and Radiation Therapy in Treating Patients With Mismatch-Repair Deficient and Epstein-Barr Virus Positive Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257163 | Nicht E1 |
| 18 | NCT03277352 | INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352 | Nicht E2 |
| 19 | NCT03396926 | Pembrolizumab, Capecitabine, and Bevacizumab in Treating Patients With Microsatellite Stable Colorectal Cancer That Is Locally Advanced, Metastatic, or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396926 | Nicht E1 |
| 20 | NCT03407976 | Apatinib With Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407976 | Nicht E2 |
| 21 | NCT03519412 | Pembrolizumab in MMR-Proficient Metastatic Colorectal Cancer Pharmacologically Primed to Trigger Hypermutation | Nicht E2 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|-----------------|
| | | Status. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03519412 | |
| 22 | NCT03544723 | Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723 | Nicht E1 |
| 23 | NCT03589339 | NBTXR3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589339 | Nicht E2 |
| 24 | NCT03638297 | PD-1 Antibody Combined With COX Inhibitor in MSI-H/dMMR or High TMB Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638297 | Nicht E1 |
| 25 | NCT03775850 | A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850 | Nicht E2 |
| 26 | NCT03832569 | Study of Pembrolizumab Following Surgery in Patients With Microsatellite Instability High (MSI-H) Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832569 | Nicht E1 |
| 27 | NCT03836352 | Study of an Immunotherapeutic, DPX-Survivac, in Combination With Low Dose Cyclophosphamide & Pembrolizumab, in Subjects With Selected Advanced & Recurrent Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836352 | Nicht E2 |
| 28 | NCT03841110 | FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110 | Nicht E2 |
| 29 | NCT03871959 | Pembrolizumab In Combination With Debio 1143 In Pancreatic and Colorectal Advanced/Metastatic Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: | Nicht E2 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|--|-----------------|
| | | 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871959 | |
| 30 | NCT04001101 | Anti-PD-1 +/- RT for MSI-H Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04001101 | Nicht E7 |
| 31 | NCT04014530 | Pembrolizumab With Ataluren in Patients With Metastatic pMMR and dMMR Colorectal Carcinoma or Metastatic dMMR Endometrial Carcinoma: the ATAPEMBRO Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04014530 | Nicht E1 |
| 32 | NCT04082572 | Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Mismatch Repair Deficient Locally Advanced Solid Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082572 | Nicht E1 |
| 33 | NCT04098068 | Study of MK-3475 (an Antibody That Blocks Negative Signals to T Cells) in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohort D). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04098068 | Nicht E6 |
| 34 | NCT04104893 | A Study of CHeckpoint Inhibitors in Men With prOgressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Characterized by a Mismatch Repair Deficiency or Biallelic CDK12 Inactivation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04104893 | Nicht E1 |
| 35 | NCT04114136 | Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136 | Nicht E3 |
| 36 | NCT04116320 | Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320 | Nicht E2 |
| 37 | NCT04119830 | Rintatolimod and Pembrolizumab for the Treatment of Refractory Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04119830 | Nicht E2 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|-----------------|
| 38 | NCT04187872 | LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872 | Nicht E2 |
| 39 | NCT04197219 | Pembrolizumab With Axitinib in Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04197219 | Nicht E1 |
| 40 | NCT04214067 | Testing the Addition of the Immunotherapy Drug, Pembrolizumab, to the Usual Radiation Treatment for Newly Diagnosed Early Stage High Intermediate Risk Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04214067 | Nicht E1 |
| 41 | NCT04234113 | Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113 | Nicht E2 |
| 42 | NCT04244552 | A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04244552 | Nicht E2 |
| 43 | NCT04729322 | Fecal Microbiota Transplant and Re-introduction of Anti-PD-1 Therapy (Pembrolizumab or Nivolumab) for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer in Anti-PD-1 Non-responders. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04729322 | Nicht E1 |
| 44 | NCT04795661 | Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in Perioperative Setting.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04795661 | Nicht E1 |
| 45 | NCT04800627 | Pevonedistat and Pembrolizumab for the Treatment of dMMR/MSI-H Metastatic or Locally Advanced Unresectable Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04800627 | Nicht E2 |
| 46 | 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: | Nicht E1 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|--|-----------------|
| | | 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895722 | |
| 47 | NCT05035381 | PD-1 Inhibitor Combined With Bevacizumab and FOLFIRI Regimen in the Second-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05035381 | Nicht E1 |
| 48 | NCT05093231 | Pembrolizumab With Olaparib as Combined Therapy in Metastatic Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05093231 | Nicht E1 |
| 49 | NCT05098132 | Phase 1a/1b Study of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05098132 | Nicht E2 |
| 50 | NCT05173987 | Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Mismatch Repair Deficient (dMMR) Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (MK-3475-C93/KEYNOTE-C93/GOG-3064/ENGOT-en15). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05173987 | Nicht E1 |
| 51 | NCT05197322 | NEOadjuvant Pembrolizumab In Stratified Medicine - ColoRectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05197322 | Nicht E1 |
| 52 | NCT05200559 | T-regulatory Cell Depletion With E7777 Combined With Pembrolizumab in Recurrent or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05200559 | Nicht E2 |
| 53 | NCT05217446 | A Study of Encorafenib Plus Cetuximab Taken Together With Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Alone in People With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05217446 | Nicht E2 |
| 54 | NCT05239741 | Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Chinese Participants With Stage IV Colorectal Cancer (MK-3475-C66). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: | Nicht E1 |

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

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|---------------|----------------|--|-----------------|
| | | 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05239741 | |
| 55 | NCT05263492 | Study of Lenvatinib w/ Pembro in Black Participants w/Mismatch Repair-Prof Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05263492 | Nicht E1 |
| EU-CTR | | | |
| 56 | 2014-002950-38 | A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children with advanced melanoma or a PD-L1 positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002950-38 | Nicht E1 |
| 57 | 2015-001852-32 | A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic (Stage IV) Mismatched Repair Deficient or Microsatellite I [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001852-32 | Nicht E1 |
| 58 | 2015-002024-89 | A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002024-89 | Nicht E1 |
| 59 | 2015-002067-41 | A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41 | Nicht E6 |
| 60 | 2016-001080-36 | A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001080-36 | Nicht E2 |
| 61 | 2016-004678-16 | A Phase ½, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic | Nicht E2 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|-----------------|
| | | Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004678-16 | |
| 62 | 2017-000931-15 | PERSEUS1: Phase II Trial of the Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab For Patients Suffering from Metastatic Prostate Cancer.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000931-15 | Nicht E1 |
| 63 | 2017-001111-36 | An open label, dose escalation followed by dose expansion, safety and tolerability trial of CAN04, a fully humanized monoclonal antibody against IL1RAP, in subjects with solid malignant tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001111-36 | Nicht E2 |
| 64 | 2017-002824-26 | Phase II trial of Pembrolizumab in combination with Doxorubicin in Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer (TOPIC). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002824-26 | Nicht E1 |
| 65 | 2017-004387-35 | A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with A [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004387-35 | Nicht E1 |
| 66 | 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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004752-34 | Nicht E2 |
| 67 | 2018-000224-34 | A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000224-34 | Nicht E2 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|-----------------|
| 68 | 2018-000618-39 | A Phase 2, Randomized, Open-Label, Multicenter, Three-Arm Trial of Sym004 versus each of its Component Monoclonal Antibodies, Futuximab and Modotuximab, in Patients with Chemotherapy-Refractory Met [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000618-39 | Nicht E1 |
| 69 | 2018-001400-11 | A Phase ½, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 510 Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mu [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001400-11 | Nicht E2 |
| 70 | 2018-001441-14 | PEMBROLIZUMAB IN MMR-PROFICIENT METASTATIC COLORECTAL CANCER PHARMACOLOGICALLY PRIMED TO TRIGGER DYNAMIC HYPERMUTATION STATUS. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001441-14 | Nicht E1 |
| 71 | 2018-001757-27 | A Phase 3, randomized, double-blind clinical study of pembrolizumab (MK-3475) plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment in participants with HER2 negative, previous [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001757-27 | Nicht E2 |
| 72 | 2018-003009-24 | A Phase 3 Randomized, Open-Label, Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for First-line Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (LEAP- [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003009-24 | Nicht E2 |
| 73 | 2018-003747-37 | A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) in Previously Treated Subjects with Selected Solid Tumors (LEAP-005). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003747-37 | Nicht E2 |
| 74 | 2019-000944-82 | A Phase 3 Randomized, Double Blind Study of Pembrolizumab Plus Gemcitabine/Cisplatin versus Placebo | Nicht E1 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|-----------------|
| | | Plus Gemcitabine/Cisplatin as First-Line Therapy in Participants with Advanced and/or Unresectabl [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000944-82 | |
| 75 | 2019-002006-51 | A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Participants with Esophageal Carcinoma Receiving Concurrent Definitive Chemoradiotherapy (K [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002006-51 | Nicht E1 |
| 76 | 2020-000138-16 | A Phase 2b, Open-label, Single-arm, Multi-centre Study Assessing the Efficacy and Safety of Adavosertib as Treatment for Recurrent or Persistent Uterine Serous Carcinoma (ADAGIO). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000138-16 | Nicht E1 |
| 77 | 2020-000172-38 | A randomised, multicentre, open label, Phase I/II study to evaluate the safety (Phase I - safety run in), clinical and biological activity (Phase II) of a humanized monoclonal antibody targeting Ne [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000172-38 | Nicht E2 |
| 78 | 2020-000540-60 | MOUNTAINEER: A Phase 2, Open Label Study of Tucatinib Combined with Trastuzumab in Patients with HER2+ Metastatic Colorectal Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000540-60 | Nicht E1 |
| 79 | 2020-001990-53 | A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) plus Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy Compared with Standard of Care Therapy as First-line Int [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001990-53 | Nicht E3 |
| 80 | 2020-003424-17 | A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination With Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy for the Treatment of Newly Diagnosed High-Risk Endom [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: | Nicht E1 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|-----------------|
| | | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003424-17 | |
| 81 | 2020-005007-40 | An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Combination With Belzutifan in Multiple Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005007-40 | Nicht E2 |
| 82 | 2020-005114-18 | A Phase 2, Multicenter, Multi Arm, Study to Evaluate MK-1308A (Co-formulated quavonlimab (MK-1308)/pembrolizumab) Versus Other Treatments in Participants with Microsatellite Instability-High (MSI- [...]). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005114-18 | Nicht E1 |
| 83 | 2021-001009-56 | A Multicenter, Open-label, Phase 2 Basket Study of MK-7684A, a Coformation of Vibostolimab (MK-7684) with Pembrolizumab (MK-3475), With or Without Other Anticancer Therapies in Participants with Se [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001009-56 | Nicht E2 |
| 84 | 2021-001309-60 | A Phase 3 study of MK-4280A (coformulated favezelimab [MK-4280] plus pembrolizumab [MK-3475]) Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic PD-L1 positive Colorectal Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001309-60 | Nicht E2 |
| 85 | 2021-002181-41 | A Phase 2 non-randomized, open-label, multi-cohort, multi-center study assessing the clinical benefit of SAR444245 (THOR-707) combined with other anticancer therapies for the treatment of participa [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002181-41 | Nicht E2 |
| 86 | 2021-002823-40 | A Phase I/IIa, Multicenter, Open-Label Study of Nous-209 Genetic Vaccine for the Treatment of Microsatellite Unstable Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002823-40 | Nicht E2 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|--------------|------------------------|---|-----------------|
| 87 | 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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003185-12 | Nicht E1 |
| 88 | 2021-003715-26 | A PHASE 2, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF ENCORAFENIB AND CETUXIMAB PLUS PEMBROLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB ALONE IN PARTICIPANTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED BRAF V600E-MUTANT, MSI-H/dMMR METASTATIC [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003715-26 | Nicht E2 |
| 89 | 2021-003767-10 | Phase II trial of Pembrolizumab and Olaparib in homologous-recombination deficient (HRD) advanced colorectal cancer (CRC).. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003767-10 | Nicht E1 |
| ICTRP | | | |
| 90 | EUCTR2020-005007-40-ES | A clinical trial to investigate the safety and efficacy of 3 drug treatments when they are used to treat solid gastric tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005007-40-ES | Nicht E2 |
| 91 | NCT05035381 | PD-1 Inhibitor Combined With Bevacizumab and FOLFIRI Regimen in the Second-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05035381 | Nicht E1 |
| 92 | EUCTR2020-005007-40-NL | A clinical trial to investigate the safety and efficacy of 3 drug treatments when they are used to treat solid gastric tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005007-40-NL | Nicht E2 |
| 93 | NCT04895722 | Evaluation of Co-formulated Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) Versus Other Treatments in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Cancer (CRC) (MK-1308A-008). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: | Nicht E1 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|-----------------|
| | | http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04895722 | |
| 94 | EUCTR2020-005114-18-PL | Phase 2 Basket study of Pembrolizumab or MK1308A in mCRC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-PL | Nicht E1 |
| 95 | EUCTR2020-005114-18-DE | Phase 2 Basket study of Pembrolizumab or MK1308A in mCRC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-DE | Nicht E1 |
| 96 | NCT04795661 | Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in Perioperative Setting. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04795661 | Nicht E1 |
| 97 | NCT04729322 | Fecal Microbiota Transplant and Re-introduction of Anti-PD-1 Therapy (Pembrolizumab or Nivolumab) for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer in Anti-PD-1 Non-responders. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04729322 | Nicht E1 |
| 98 | EUCTR2020-004289-20-DE | A Phase 3 Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Participants with Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004289-20-DE | Nicht E1 |
| 99 | NCT04244552 | A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244552 | Nicht E2 |
| 100 | NCT04119830 | Rintatolimod and Pembrolizumab for the Treatment of Refractory Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04119830 | Nicht E2 |
| 101 | NCT04082572 | Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Mismatch Repair Deficient Locally Advanced Solid Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: | Nicht E1 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|-----------------|
| | | http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04082572 | |
| 102 | EUCTR2017-004752-34-NL | Combining Ataluren with immunotherapy for the treatment of colorectal and endometrial cancer: the ATAPEMBRO study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004752-34-NL | Nicht E1 |
| 103 | NCT03775850 | A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850 | Nicht E2 |
| 104 | NCT03407976 | Apatinib With Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407976 | Nicht E2 |
| 105 | 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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396926 | Nicht E1 |
| 106 | NCT03257163 | Pembrolizumab, Capecitabine, and Radiation Therapy in Treating Patients With Mismatch-Repair Deficient and Epstein-Barr Virus Positive Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257163 | Nicht E1 |
| 107 | NCT03228667 | QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667 | Nicht E2 |
| 108 | NCT02949219 | Pembrolizumab in Treating Patients With Small Bowel Adenocarcinoma That is Metastatic or Locally Advanced and Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02949219 | Nicht E6 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------------------|---|-----------------|
| 109 | NCT02646748 | Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748 | Nicht E2 |
| 110 | EUCTR2015-002024-89-FI | Pembrolizumab vs Chemotherapy in Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Stage IV Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002024-89-FI | Nicht E1 |
| 111 | EUCTR2015-002067-41-DE | PhII Trial of Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002067-41-DE | Nicht E6 |
| 112 | NCT02563002 | Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563002 | Nicht E1 |
| 113 | NCT02437136 | Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437136 | Nicht E1 |
| 114 | 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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02359565 | Nicht E1 |
| 115 | EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA | A Phase I/II trial of MK-3475 (pembrolizumab) in children's solid tumors and lymphoma. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA | Nicht E1 |
| 116 | NCT02178722 | Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: | Nicht E2 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|--|-----------------|
| | | 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722 | |
| 117 | NCT01876511 | Study of MK-3475 in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohorts A, B and C). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01876511 | Nicht E1 |

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche**

| Register | Trefferzahl | Ausgeschlossene Registereinträge | Eingeschlossene Registereinträge |
|--------------------|-------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| ClinicalTrials.gov | 55 | 54 | 1 |
| EU-CTR | 34 | 33 | 1 |
| ICTRP | 28 | 27 | 1 |
| Summe | 117 | 114 | 3 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|---------------------------|-------------|---|-----------------|
| ClinicalTrials.gov | | | |
| 1 | NCT01876511 | Study of MK-3475 in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohorts A, B and C). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01876511 | Nicht E1 |
| 2 | NCT02178722 | Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants | Nicht E2 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|--|-----------------|
| | | With Selected Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722 | |
| 3 | NCT02332668 | A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332668 | Nicht E1 |
| 4 | NCT02359565 | Pembrolizumab in Treating Younger Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory High-Grade Gliomas, Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas, Hypermutated Brain Tumors, Ependymoma or Medulloblastoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02359565 | Nicht E1 |
| 5 | NCT02437136 | Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437136 | Nicht E1 |
| 6 | NCT02460198 | Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Participants With Previously-Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (MK-3475-164/KEYNOTE-164). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460198 | Nicht E1 |
| 7 | NCT02563002 | Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563002 | Nicht E1 |
| 8 | NCT02635672 | Phase I Dose Escalation Study for VIP152 in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635672 | Nicht E2 |
| 9 | NCT02646748 | Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748 | Nicht E2 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|-----------------|
| 10 | NCT02834052 | Pembrolizumab + Poly-ICLC in MRP Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834052 | Nicht E2 |
| 11 | NCT02952989 | A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989 | Nicht E2 |
| 12 | NCT02981524 | Study of GVAX (With CY) and Pembrolizumab in MMR-p Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981524 | Nicht E1 |
| 13 | NCT03228667 | QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667 | Nicht E2 |
| 14 | NCT03236935 | Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935 | Nicht E2 |
| 15 | NCT03257163 | Pembrolizumab, Capecitabine, and Radiation Therapy in Treating Patients With Mismatch-Repair Deficient and Epstein-Barr Virus Positive Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257163 | Nicht E1 |
| 16 | NCT03277352 | INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352 | Nicht E2 |
| 17 | NCT03396926 | Pembrolizumab, Capecitabine, and Bevacizumab in Treating Patients With Microsatellite Stable Colorectal Cancer That Is Locally Advanced, Metastatic, or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396926 | Nicht E1 |
| 18 | NCT03407976 | Apatinib With Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407976 | Nicht E2 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|--|-----------------|
| 19 | NCT03519412 | Pembrolizumab in MMR-Proficient Metastatic Colorectal Cancer Pharmacologically Primed to Trigger Hypermutation Status. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03519412 | Nicht E2 |
| 20 | NCT03544723 | Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723 | Nicht E1 |
| 21 | NCT03589339 | NBTXR3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589339 | Nicht E2 |
| 22 | NCT03638297 | PD-1 Antibody Combined With COX Inhibitor in MSI-H/dMMR or High TMB Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638297 | Nicht E1 |
| 23 | NCT03775850 | A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850 | Nicht E2 |
| 24 | NCT03832569 | Study of Pembrolizumab Following Surgery in Patients With Microsatellite Instability High (MSI-H) Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832569 | Nicht E1 |
| 25 | NCT03836352 | Study of an Immunotherapeutic, DPX-Survivac, in Combination With Low Dose Cyclophosphamide & Pembrolizumab, in Subjects With Selected Advanced & Recurrent Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836352 | Nicht E2 |
| 26 | NCT03841110 | FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110 | Nicht E2 |
| 27 | NCT03871959 | Pembrolizumab In Combination With Debio 1143 In Pancreatic and Colorectal Advanced/Metastatic | Nicht E2 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|--|-----------------|
| | | Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871959 | |
| 28 | NCT04001101 | Anti-PD-1 +/- RT for MSI-H Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04001101 | Nicht E7 |
| 29 | NCT04014530 | Pembrolizumab With Ataluren in Patients With Metastatic pMMR and dMMR Colorectal Carcinoma or Metastatic dMMR Endometrial Carcinoma: the ATAPEMBRO Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04014530 | Nicht E1 |
| 30 | NCT04082572 | Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Mismatch Repair Deficient Locally Advanced Solid Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082572 | Nicht E1 |
| 31 | NCT04098068 | Study of MK-3475 (an Antibody That Blocks Negative Signals to T Cells) in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohort D). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04098068 | Nicht E7 |
| 32 | NCT04104893 | A Study of CHeckpoint Inhibitors in Men With prOgressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Characterized by a Mismatch Repair Deficiency or Biallelic CDK12 Inactivation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04104893 | Nicht E1 |
| 33 | NCT04114136 | Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136 | Nicht E3 |
| 34 | NCT04116320 | Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320 | Nicht E2 |
| 35 | NCT04119830 | Rintatolimod and Pembrolizumab for the Treatment of Refractory Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04119830 | Nicht E2 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|-----------------|
| 36 | NCT04187872 | LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872 | Nicht E2 |
| 37 | NCT04197219 | Pembrolizumab With Axitinib in Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04197219 | Nicht E1 |
| 38 | NCT04214067 | Testing the Addition of the Immunotherapy Drug, Pembrolizumab, to the Usual Radiation Treatment for Newly Diagnosed Early Stage High Intermediate Risk Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04214067 | Nicht E1 |
| 39 | NCT04234113 | Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113 | Nicht E2 |
| 40 | NCT04244552 | A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04244552 | Nicht E2 |
| 41 | NCT04729322 | Fecal Microbiota Transplant and Re-introduction of Anti-PD-1 Therapy (Pembrolizumab or Nivolumab) for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer in Anti-PD-1 Non-responders. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04729322 | Nicht E1 |
| 42 | NCT04795661 | Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in Perioperative Setting. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04795661 | Nicht E1 |
| 43 | NCT04800627 | Pevonedistat and Pembrolizumab for the Treatment of dMMR/MSI-H Metastatic or Locally Advanced Unresectable Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04800627 | Nicht E2 |
| 44 | 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: | Nicht E1 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|--|-----------------|
| | | 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895722 | |
| 45 | NCT05035381 | PD-1 Inhibitor Combined With Bevacizumab and FOLFIRI Regimen in the Second-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05035381 | Nicht E1 |
| 46 | NCT05093231 | Pembrolizumab With Olaparib as Combined Therapy in Metastatic Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05093231 | Nicht E1 |
| 47 | NCT05098132 | Phase 1a/1b Study of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05098132 | Nicht E2 |
| 48 | NCT05173987 | Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Mismatch Repair Deficient (dMMR) Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (MK-3475-C93/KEYNOTE-C93/GOG-3064/ENGOT-en15). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05173987 | Nicht E1 |
| 49 | NCT05197322 | NEOadjuvant Pembrolizumab In Stratified Medicine - ColoRectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05197322 | Nicht E1 |
| 50 | NCT05200559 | T-regulatory Cell Depletion With E7777 Combined With Pembrolizumab in Recurrent or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05200559 | Nicht E2 |
| 51 | NCT05217446 | A Study of Encorafenib Plus Cetuximab Taken Together With Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Alone in People With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05217446 | Nicht E2 |
| 52 | NCT05239741 | Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Chinese Participants With Stage IV Colorectal Cancer (MK-3475-C66). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: | Nicht E1 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|---------------|----------------|--|-----------------|
| | | 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05239741 | |
| 53 | NCT05263492 | Study of Lenvatinib w/ Pembro in Black Participants w/Mismatch Repair-Prof Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05263492 | Nicht E1 |
| 54 | NCT02949219 | A Multicenter Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Patients With Advanced Small Bowel Adenocarcinomas. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02949219 | Nicht E7 |
| EU-CTR | | | |
| 55 | 2014-002950-38 | A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children with advanced melanoma or a PD-L1 positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002950-38 | Nicht E1 |
| 56 | 2015-001852-32 | A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic (Stage IV) Mismatched Repair Deficient or Microsatellite I [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001852-32 | Nicht E1 |
| 57 | 2015-002024-89 | A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002024-89 | Nicht E1 |
| 58 | 2016-001080-36 | A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001080-36 | Nicht E2 |
| 59 | 2016-004678-16 | A Phase ½, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. | Nicht E2 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|-----------------|
| | | [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004678-16 | |
| 60 | 2017-000931-15 | PERSEUS1: Phase II Trial of the Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab For Patients Suffering from Metastatic Prostate Cancer.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000931-15 | Nicht E1 |
| 61 | 2017-001111-36 | An open label, dose escalation followed by dose expansion, safety and tolerability trial of CAN04, a fully humanized monoclonal antibody against IL1RAP, in subjects with solid malignant tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001111-36 | Nicht E2 |
| 62 | 2017-002824-26 | Phase II trial of Pembrolizumab in combination with Doxorubicin in Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer (TOPIC). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002824-26 | Nicht E1 |
| 63 | 2017-004387-35 | A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with A [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004387-35 | Nicht E1 |
| 64 | 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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004752-34 | Nicht E2 |
| 65 | 2018-000224-34 | A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000224-34 | Nicht E2 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|-----------------|
| 66 | 2018-000618-39 | A Phase 2, Randomized, Open-Label, Multicenter, Three-Arm Trial of Sym004 versus each of its Component Monoclonal Antibodies, Futuximab and Modotuximab, in Patients with Chemotherapy-Refractory Met [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000618-39 | Nicht E1 |
| 67 | 2018-001400-11 | A Phase ½, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 510 Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mu [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001400-11 | Nicht E2 |
| 68 | 2018-001441-14 | PEMBROLIZUMAB IN MMR-PROFICIENT METASTATIC COLORECTAL CANCER PHARMACOLOGICALLY PRIMED TO TRIGGER DYNAMIC HYPERMUTATION STATUS. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001441-14 | Nicht E1 |
| 69 | 2018-001757-27 | A Phase 3, randomized, double-blind clinical study of pembrolizumab (MK-3475) plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment in participants with HER2 negative, previous [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001757-27 | Nicht E2 |
| 70 | 2018-003009-24 | A Phase 3 Randomized, Open-Label, Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for First-line Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (LEAP- [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003009-24 | Nicht E2 |
| 71 | 2018-003747-37 | A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) in Previously Treated Subjects with Selected Solid Tumors (LEAP-005). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003747-37 | Nicht E2 |
| 72 | 2019-000944-82 | A Phase 3 Randomized, Double Blind Study of Pembrolizumab Plus Gemcitabine/Cisplatin versus Placebo | Nicht E1 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|-----------------|
| | | Plus Gemcitabine/Cisplatin as First-Line Therapy in Participants with Advanced and/or Unresectabl [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000944-82 | |
| 73 | 2019-002006-51 | A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Participants with Esophageal Carcinoma Receiving Concurrent Definitive Chemoradiotherapy (K [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002006-51 | Nicht E1 |
| 74 | 2020-000138-16 | A Phase 2b, Open-label, Single-arm, Multi-centre Study Assessing the Efficacy and Safety of Adavosertib as Treatment for Recurrent or Persistent Uterine Serous Carcinoma (ADAGIO). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000138-16 | Nicht E1 |
| 75 | 2020-000172-38 | A randomised, multicentre, open label, Phase I/II study to evaluate the safety (Phase I - safety run in), clinical and biological activity (Phase II) of a humanized monoclonal antibody targeting Ne [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000172-38 | Nicht E2 |
| 76 | 2020-000540-60 | MOUNTAINEER: A Phase 2, Open Label Study of Tucatinib Combined with Trastuzumab in Patients with HER2+ Metastatic Colorectal Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000540-60 | Nicht E1 |
| 77 | 2020-001990-53 | A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) plus Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy Compared with Standard of Care Therapy as First-line Int [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001990-53 | Nicht E3 |
| 78 | 2020-003424-17 | A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination With Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy for the Treatment of Newly Diagnosed High-Risk Endom [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: | Nicht E1 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|-----------------|
| | | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003424-17 | |
| 79 | 2020-005007-40 | An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Combination With Belzutifan in Multiple Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005007-40 | Nicht E2 |
| 80 | 2020-005114-18 | A Phase 2, Multicenter, Multi Arm, Study to Evaluate MK-1308A (Co-formulated quavonlimab (MK-1308)/pembrolizumab) Versus Other Treatments in Participants with Microsatellite Instability-High (MSI- [...]). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005114-18 | Nicht E1 |
| 81 | 2021-001009-56 | A Multicenter, Open-label, Phase 2 Basket Study of MK-7684A, a Coformation of Vibostolimab (MK-7684) with Pembrolizumab (MK-3475), With or Without Other Anticancer Therapies in Participants with Se [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001009-56 | Nicht E2 |
| 82 | 2021-001309-60 | A Phase 3 study of MK-4280A (coformulated favezelimab [MK-4280] plus pembrolizumab [MK-3475]) Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic PD-L1 positive Colorectal Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001309-60 | Nicht E2 |
| 83 | 2021-002181-41 | A Phase 2 non-randomized, open-label, multi-cohort, multi-center study assessing the clinical benefit of SAR444245 (THOR-707) combined with other anticancer therapies for the treatment of participa [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002181-41 | Nicht E2 |
| 84 | 2021-002823-40 | A Phase I/IIa, Multicenter, Open-Label Study of Nous-209 Genetic Vaccine for the Treatment of Microsatellite Unstable Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002823-40 | Nicht E2 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|--------------|------------------------|---|-----------------|
| 85 | 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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003185-12 | Nicht E1 |
| 86 | 2021-003715-26 | A PHASE 2, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF ENCORAFENIB AND CETUXIMAB PLUS PEMBROLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB ALONE IN PARTICIPANTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED BRAF V600E-MUTANT, MSI-H/dMMR METASTATIC [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003715-26 | Nicht E2 |
| 87 | 2021-003767-10 | Phase II trial of Pembrolizumab and Olaparib in homologous-recombination deficient (HRD) advanced colorectal cancer (CRC).. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003767-10 | Nicht E1 |
| ICTRP | | | |
| 88 | EUCTR2020-005007-40-ES | A clinical trial to investigate the safety and efficacy of 3 drug treatments when they are used to treat solid gastric tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005007-40-ES | Nicht E2 |
| 89 | NCT05035381 | PD-1 Inhibitor Combined With Bevacizumab and FOLFIRI Regimen in the Second-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05035381 | Nicht E1 |
| 90 | EUCTR2020-005007-40-NL | A clinical trial to investigate the safety and efficacy of 3 drug treatments when they are used to treat solid gastric tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005007-40-NL | Nicht E2 |
| 91 | NCT04895722 | Evaluation of Co-formulated Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) Versus Other Treatments in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Cancer (CRC) (MK-1308A-008). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: | Nicht E1 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|-----------------|
| | | http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04895722 | |
| 92 | EUCTR2020-005114-18-PL | Phase 2 Basket study of Pembrolizumab or MK1308A in mCRC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-PL | Nicht E1 |
| 93 | EUCTR2020-005114-18-DE | Phase 2 Basket study of Pembrolizumab or MK1308A in mCRC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-DE | Nicht E1 |
| 94 | NCT04795661 | Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in Perioperative Setting. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04795661 | Nicht E1 |
| 95 | NCT04729322 | Fecal Microbiota Transplant and Re-introduction of Anti-PD-1 Therapy (Pembrolizumab or Nivolumab) for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer in Anti-PD-1 Non-responders. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04729322 | Nicht E1 |
| 96 | EUCTR2020-004289-20-DE | A Phase 3 Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Participants with Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004289-20-DE | Nicht E1 |
| 97 | NCT04244552 | A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244552 | Nicht E2 |
| 98 | NCT04119830 | Rintatolimod and Pembrolizumab for the Treatment of Refractory Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04119830 | Nicht E2 |
| 99 | NCT04082572 | Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Mismatch Repair Deficient Locally Advanced Solid Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: | Nicht E1 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|-----------------|
| | | http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04082572 | |
| 100 | EUCTR2017-004752-34-NL | Combining Ataluren with immunotherapy for the treatment of colorectal and endometrial cancer: the ATAPEMBRO study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004752-34-NL | Nicht E1 |
| 101 | NCT03775850 | A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850 | Nicht E2 |
| 102 | NCT03407976 | Apatinib With Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407976 | Nicht E2 |
| 103 | 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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396926 | Nicht E1 |
| 104 | NCT03257163 | Pembrolizumab, Capecitabine, and Radiation Therapy in Treating Patients With Mismatch-Repair Deficient and Epstein-Barr Virus Positive Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257163 | Nicht E1 |
| 105 | NCT03228667 | QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667 | Nicht E2 |
| 106 | NCT02646748 | Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748 | Nicht E2 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------------------|---|-----------------|
| 107 | EUCTR2015-002024-89-FI | Pembrolizumab vs Chemotherapy in Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Stage IV Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002024-89-FI | Nicht E1 |
| 108 | NCT02563002 | Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563002 | Nicht E1 |
| 109 | NCT02437136 | Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437136 | Nicht E1 |
| 110 | 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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02359565 | Nicht E1 |
| 111 | EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA | A Phase I/II trial of MK-3475 (pembrolizumab) in children's solid tumors and lymphoma. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA | Nicht E1 |
| 112 | NCT02178722 | Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722 | Nicht E2 |
| 113 | NCT01876511 | Study of MK-3475 in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohorts A, B and C). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01876511 | Nicht E1 |
| 114 | NCT02949219 | A Multicenter Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Patients With Advanced Small Bowel Adenocarcinomas. | Nicht E7 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|------------|--|-----------------|
| | | ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02949219 | |

Suche nach Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

| Register | Trefferzahl | Ausgeschlossene Registereinträge | Eingeschlossene Registereinträge |
|--------------------|-------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| ClinicalTrials.gov | 63 | 63 | 0 |
| EU-CTR | 78 | 78 | 0 |
| ICTRP | 44 | 44 | 0 |
| Summe | 185 | 185 | 0 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|---------------------------|-------------|---|-----------------|
| ClinicalTrials.gov | | | |
| 1 | NCT03712943 | Regorafenib and Nivolumab in Mismatch Repair (MMR) Refractory Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03712943 | Nicht E1 |
| 2 | NCT03607890 | Study of Nivolumab and Relatlimab in Advanced Mismatch Repair Deficient Cancers Resistant to Prior PD-(L)1 Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03607890 | Nicht E2 |
| 3 | NCT04006262 | Peri-operative Association of Immunotherapy (Pre-operative Association of Nivolumab and Ipilimumab, Post-operative Nivolumab Alone) in Localized Microsatellite Instability (MSI) and/or Deficient Mismatch Repair (dMMR) Oesogastric Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04006262 | Nicht E1 |
| 4 | NCT03350126 | Interest of iRECIST Evaluation for DCR for Evaluation of Patients With Deficient MMR and /or MSI Metastatic Colorectal Cancer Treated With Nivolumab and Ipilimumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03350126 | Nicht E1 |
| 5 | NCT04439214 | Testing Nivolumab as a Potential Targeted Treatment in Cancers With Mismatch Repair Deficiency (MATCH-Subprotocol Z1D). ClinicalTrials.gov. 2021. | Nicht E1 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|--|-----------------|
| | | [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04439214 | |
| 6 | NCT03104439 | Nivolumab and Ipilimumab and Radiation Therapy in MSS and MSI High Colorectal and Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104439 | Nicht E1 |
| 7 | NCT00433550 | Irinotecan, Oxaliplatin, and Capecitabine as First-Line Therapy in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Locally Advanced Small Bowel Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00433550 | Nicht E2 |
| 8 | NCT04205968 | Ramucirumab and Paclitaxel or FOLFIRI in Advanced Small Bowel Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205968 | Nicht E7 |
| 9 | NCT03711058 | Study of PI3Kinase Inhibition (Copanlisib) and Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Relapsed/Refractory Solid Tumors With Expansions in Mismatch-repair Proficient (MSS) Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03711058 | Nicht E1 |
| 10 | NCT04008030 | A Study of Nivolumab, Nivolumab Plus Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy for the Treatment of Participants With Deficient Mismatch Repair (dMMR)/Microsatellite Instability High (MSI-H) Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04008030 | Nicht E1 |
| 11 | NCT05035381 | PD-1 Inhibitor Combined With Bevacizumab and FOLFIRI Regimen in the Second-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05035381 | Nicht E1 |
| 12 | NCT04730544 | Efficacy and Safety of Two Combination Treatment Regimens of Nivolumab and Ipilimumab in Patients With dMMR and / or MSI Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04730544 | Nicht E1 |
| 13 | NCT05112601 | Testing Nivolumab With or Without Ipilimumab in Deficient Mismatch Repair System (dMMR) Recurrent | Nicht E1 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|--|-----------------|
| | | Endometrial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05112601 | |
| 14 | NCT05310643 | Nivolumab and Ipilimumab in Patients With dMMR and/or MSI Metastatic Colorectal Cancer Resistant to Anti-PD1 Monotherapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05310643 | Nicht E1 |
| 15 | NCT04521075 | A Phase Ib Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of FMT and Nivolumab in Subjects With Metastatic or Inoperable Melanoma, MSI-H, dMMR or NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04521075 | Nicht E1 |
| 16 | NCT04126733 | Study on the Effectiveness and Safety of the Combination of the Two Drugs Regorafenib and Nivolumab in Patients With Colorectal Cancer (Cancer of the Colon or Rectum Classified as Proficient Mismatch Repair and Microsatellite Stable). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04126733 | Nicht E1 |
| 17 | NCT02992964 | Pilot Study of Nivolumab in Pediatric Patients With Hypermutant Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992964 | Nicht E1 |
| 18 | NCT00416767 | Combination Chemotherapy as First-Line Therapy in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Neuroendocrine Tumors of the Duodenum or Pancreas That Cannot Be Removed By Surgery. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416767 | Nicht E7 |
| 19 | NCT05160727 | Radiotherapy Combined With Tislelizumab and Irinotecan in MSS/pMMR Recurrence and Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05160727 | Nicht E1 |
| 20 | NCT04117087 | Pooled Mutant KRAS-Targeted Long Peptide Vaccine Combined With Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Resected MMR-p Colorectal and Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04117087 | Nicht E1 |
| 21 | NCT02060188 | A Study of Nivolumab Alone or Nivolumab Combination Therapy in Colon Cancer That Has Come Back or Has | Nicht E1 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|-----------------|
| | | Spread. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02060188 | |
| 22 | NCT00183846 | Study of Irinotecan Administered as a Continuous Infusion and Radiation Therapy for Upper Gastrointestinal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00183846 | Nicht E2 |
| 23 | NCT00003368 | Irinotecan in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphoma Who Have Abnormal Liver or Kidney Function or Who Have Received Radiation Therapy to the Pelvis. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003368 | Nicht E1 |
| 24 | NCT03241745 | A Study of Nivolumab in Selected Uterine Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241745 | Nicht E1 |
| 25 | NCT02563002 | Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563002 | Nicht E1 |
| 26 | NCT01730586 | Abraxane in CIMP-High Colorectal and Small Bowel Adenocarcinomas. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730586 | Nicht E1 |
| 27 | NCT04019964 | Nivolumab in Biochemically Recurrent dMMR Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04019964 | Nicht E1 |
| 28 | NCT02982486 | A Phase II of Nivolumab Plus Ipilimumab in Non-resectable Sarcoma and Endometrial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02982486 | Nicht E7 |
| 29 | NCT03767348 | Study of RP1 Monotherapy and RP1 in Combination With Nivolumab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767348 | Nicht E2 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|-----------------|
| 30 | NCT03186326 | Standard Chemotherapy vs Immunotherapie in 2nd Line Treatment of MSI Colorectal Mestastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03186326 | Nicht E1 |
| 31 | NCT03879811 | Determining the Effects of Temozolomide Followed by Nivolumab in Patients With Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03879811 | Nicht E1 |
| 32 | NCT04988191 | Toripalimab Plus Bevacizumab and Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy in Advanced MSI-H or dMMR Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04988191 | Nicht E1 |
| 33 | NCT04457284 | Temozolomide, Cisplatin, and Nivolumab in People With Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04457284 | Nicht E1 |
| 34 | NCT04751370 | Testing Nivolumab and Ipilimumab With Short-Course Radiation in Advanced Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04751370 | Nicht E1 |
| 35 | NCT04328740 | Phase 1 Study of Oral TP-1454. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04328740 | Nicht E2 |
| 36 | NCT00002759 | Irinotecan Plus Cyclosporine and Phenobarbital in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002759 | Nicht E2 |
| 37 | NCT04411524 | The Combination of Immunotherapy and Neoadjuvant Chemoradiotherapy in MSI-H Locally Advanced Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04411524 | Nicht E1 |
| 38 | NCT05239741 | Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Chinese Participants With Stage IV Colorectal Cancer (MK-3475-C66). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05239741 | Nicht E1 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|-----------------|
| 39 | NCT00031681 | 7-Hydroxystaurosporine and Irinotecan Hydrochloride in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors or Triple Negative Breast Cancer (Currently Accruing Only Triple-negative Breast Cancer Patients Since 6/8/2007). ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031681 | Nicht E1 |
| 40 | NCT04969887 | Combination Immunotherapy in Rare Cancers Under Investigation. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04969887 | Nicht E2 |
| 41 | NCT00654160 | Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin in Treating Patients With Advanced Gastrointestinal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00654160 | Nicht E7 |
| 42 | NCT00003427 | Oxaliplatin Plus Irinotecan in Treating Patients With Metastatic Gastrointestinal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003427 | Nicht E2 |
| 43 | NCT02834013 | Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Rare Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834013 | Nicht E7 |
| 44 | NCT00003970 | Genetic Testing Plus Irinotecan in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003970 | Nicht E7 |
| 45 | NCT02991196 | Antibody DS-8273a Administered in Combination With Nivolumab in Subjects With Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02991196 | Nicht E1 |
| 46 | NCT04500548 | Testing the Combination of Two Immunotherapy Drugs (Nivolumab and Ipilimumab) in Children, Adolescent, and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Cancers That Have an Increased Number of Genetic Changes, The 3CI Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04500548 | Nicht E1 |
| 47 | NCT03012581 | Secured Access to Nivolumab for Adult Patients With Selected Rare Cancer Types. ClinicalTrials.gov. 2022. | Nicht E7 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|-----------------|
| | | [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012581 | |
| 48 | NCT05277766 | Intraperitoneal Aerosolized Nanoliposomal Irinotecan (Nal-IRI) in Peritoneal Carcinomatosis From Gastrointestinal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05277766 | Nicht E1 |
| 49 | NCT04114136 | Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136 | Nicht E7 |
| 50 | NCT04729322 | Fecal Microbiota Transplant and Re-introduction of Anti-PD-1 Therapy (Pembrolizumab or Nivolumab) for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer in Anti-PD-1 Non-responders. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04729322 | Nicht E1 |
| 51 | NCT03435107 | Durvalumab for MSI-H or POLE Mutated Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435107 | Nicht E1 |
| 52 | NCT03228667 | QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667 | Nicht E2 |
| 53 | NCT04906382 | Tislelizumab for the Treatment of Recurrent Mismatch Repair Deficient Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04906382 | Nicht E1 |
| 54 | NCT03589339 | NBTR3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589339 | Nicht E2 |
| 55 | NCT00003867 | Irinotecan and Capecitabine in Treating Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003867 | Nicht E2 |
| 56 | NCT01434069 | Phase I Trial of Combination of FOLFIRI and SOM 230. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. | Nicht E2 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|---------------|----------------|---|-----------------|
| | | Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434069 | |
| 57 | NCT02460198 | Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Participants With Previously-Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (MK-3475-164/KEYNOTE-164). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460198 | Nicht E1 |
| 58 | NCT03841110 | FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110 | Nicht E2 |
| 59 | NCT03026140 | Nivolumab, Ipilimumab and COX2-inhibition in Early Stage Colon Cancer: an Unbiased Approach for Signals of Sensitivity. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03026140 | Nicht E1 |
| 60 | NCT03241173 | A Study Exploring the Safety and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241173 | Nicht E2 |
| 61 | 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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126110 | Nicht E2 |
| 62 | NCT00004074 | Interleukin-12 and Trastuzumab in Treating Patients With Cancer That Has High Levels of HER2/Neu. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004074 | Nicht E2 |
| 63 | NCT03544723 | Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723 | Nicht E2 |
| EU-CTR | | | |
| 64 | 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 | Nicht E1 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|--|-----------------|
| | | Carcinoma (KEYNOTE-177). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002024-89 | |
| 65 | 2017-002442-72 | RECIST 1.1 and iRECIST evaluation for patients with deficient MMR and/or MSI Metastatic Colorectal Cancer treated with nivolumab and ipilimumab. A GERCOR open-label phase II study NIPICOL C17-01. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002442-72 | Nicht E1 |
| 66 | 2018-004712-22 | Peri-operative association of immunotherapy (pre-operative association of nivolumab and ipilimumab, post-operative nivolumab alone) in localized microsatellite instability (MSI) and/or deficient mi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004712-22 | Nicht E1 |
| 67 | 2018-001585-42 | Phase I/II pharmacokinetic multi-tumor study of subcutaneous formulation of nivolumab monotherapy. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001585-42 | Nicht E1 |
| 68 | 2010-020171-23 | A phase I/II study to evaluate safety, tolerability, pharmacokinetics and efficacy of resminostat (4SC-201) in combination with a second-line treatment in patients with k-ras mutated advanced color [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020171-23 | Nicht E1 |
| 69 | 2018-000040-26 | A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab alone, Nivolumab in Combination with Ipilimumab, or an Investigator's Choice Chemotherapy in Participants with Microsatellite Instability High (MSI- [...]). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000040-26 | Nicht E1 |
| 70 | 2017-000589-31 | multi stage phase II trial of Nivolumab (an anti –PD-1) in patients with platinum resistant Mismatch Repair deficient germinal cells tumours. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000589-31 | Nicht E2 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|-----------------|
| 71 | 2020-000158-88 | A Global, Multi Center, Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Fruquintinib Plus Best Supportive Care to Placebo Plus Best Supportive Care in Patients wi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000158-88 | Nicht E1 |
| 72 | 2020-005016-21 | A Phase ½ Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of CM24 in combination with nivolumab in adults with advanced solid tumours. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005016-21 | Nicht E2 |
| 73 | 2020-002517-18 | Phase II study evaluating the benefit of sequential treatment with Gemcitabine/Nab-Paclitaxel (Gembrax) then Folfirinox followed by adaptative MRI-guided stereotactic radiotherapy in patients with [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002517-18 | Nicht E1 |
| 74 | 2016-000461-23 | An Open-label Phase 2 Multi-cohort Trial of Nivolumab in Advanced or Metastatic Malignancies. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000461-23 | Nicht E7 |
| 75 | 2017-004509-42 | A Phase Ib/ II Trial to Assess the Safety and Efficacy of CXD101 in Combination with the PD-1 Inhibitor Nivolumab in Patients with Metastatic, Previously-Treated, Microsatellite-Stable Colorectal C [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004509-42 | Nicht E1 |
| 76 | 2020-005114-18 | A Phase 2, Multicenter, Multi Arm, Study to Evaluate MK-1308A (Co-formulated quavonlimab (MK-1308)/pembrolizumab) Versus Other Treatments in Participants with Microsatellite Instability-High (MSI- [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005114-18 | Nicht E1 |
| 77 | 2018-001441-14 | PEMBROLIZUMAB IN MMR-PROFICIENT METASTATIC COLORECTAL CANCER PHARMACOLOGICALLY PRIMED TO TRIGGER DYNAMIC HYPERMUTATION STATUS. EU Clinical | Nicht E1 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|--|-----------------|
| | | Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001441-14 | |
| 78 | 2020-005007-40 | An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Combination With Belzutifan in Multiple Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005007-40 | Nicht E2 |
| 79 | 2016-002017-22 | A First-in-Human, Open-label, Phase ½ Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Clinical Activity of JNJ-63723283, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, in Subjects with A [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002017-22 | Nicht E2 |
| 80 | 2015-001852-32 | A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic (Stage IV) Mismatched Repair Deficient or Microsatellite I [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001852-32 | Nicht E1 |
| 81 | 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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25 | Nicht E2 |
| 82 | 2017-005076-26 | Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005076-26 | Nicht E2 |
| 83 | 2020-005182-14 | An open-label phase 1b/2 study assessing the safety and efficacy of mitazalimab in combination with chemotherapy in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005182-14 | Nicht E1 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|-----------------|
| 84 | 2016-002940-17 | Neoadjuvant immune checkpoint inhibition and novel IO combinations in early-stage colon cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002940-17 | Nicht E1 |
| 85 | 2013-003939-30 | A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent and Metastatic Microsatellite High (MSI-H) Colon Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003939-30 | Nicht E1 |
| 86 | 2019-003826-25 | PRESERVE 1: A Phase 3 Randomized, Double-blind Trial of Trilaciclib versus Placebo in Patients Receiving FOLFOXIRI/Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003826-25 | Nicht E1 |
| 87 | 2015-002066-24 | A Multi-Institutional, Single Arm, Two-Stage Phase II Trial of Nab-Paclitaxel and Gemcitabine for First-Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002066-24 | Nicht E1 |
| 88 | 2020-004782-39 | A Phase 2, Multicenter, Randomized, Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects with HER2-overexpressing Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (DESTINY-CRC02). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004782-39 | Nicht E1 |
| 89 | 2018-002893-38 | Phase II Study on NIVolumab in combination with FOLFOXIRI/Bevacizumab in first line chemotherapy of Advanced COloRectal cancer RASm/BRAFm patients. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002893-38 | Nicht E1 |
| 90 | 2017-002323-25 | Adoptive cell therapy across cancer diagnoses. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002323-25 | Nicht E2 |
| 91 | 2016-004575-49 | MULTICENTER RANDOMIZED PHASE II STUDY COMPARING THE EFFECTIVENESS AND | Nicht E1 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|-----------------|
| | | TOLERANCE OF AVELUMAB VERSUS STANDARD 2nd LINE TREATMENT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH COLORECTAL METASTATIC CANCER WITH MICROS [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004575-49 | |
| 92 | 2018-002010-12 | Avelumab added to FOLFIRI plus Cetuximab followed by Avelumab maintenance in patients with previously untreated RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer - The phase II FIRE-6-Avelumab study. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002010-12 | Nicht E1 |
| 93 | 2018-000618-39 | A Phase 2, Randomized, Open-Label, Multicenter, Three-Arm Trial of Sym004 versus each of its Component Monoclonal Antibodies, Futuximab and Modotuximab, in Patients with Chemotherapy-Refractory Met [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000618-39 | Nicht E1 |
| 94 | 2016-004678-16 | A Phase ½, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004678-16 | Nicht E7 |
| 95 | 2019-003064-50 | A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase III Clinical Study of HLX10 (Recombinant Anti-PD-1 Humanized Monoclonal Antibody Injection) + Chemotherapy (Carboplatin-Nanoparticle Albumin-Bound (na [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003064-50 | Nicht E1 |
| 96 | 2007-002105-44 | Open – label, non randomized clinical study of Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRI and Avastin in patients with non-resectable liver metastases of colorectal cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002105-44 | Nicht E1 |
| 97 | 2020-004129-22 | A phase Ib/II open-label, multi-center dose escalation study of JDQ443 in patients with advanced solid tumors harboring the KRAS G12C mutation. EU Clinical Trials Register. | Nicht E2 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|-----------------|
| | | 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004129-22 | |
| 98 | 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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003546-16 | Nicht E1 |
| 99 | 2020-000540-60 | MOUNTAINEER: A Phase 2, Open Label Study of Tucatinib Combined with Trastuzumab in Patients with HER2+ Metastatic Colorectal Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000540-60 | Nicht E1 |
| 100 | 2016-004548-12 | An Open-Label, Multicenter, Phase ½ Study of RP1 as a Single Agent and in Combination with PD1 Blockade in Patients with Solid Tumors [IGNYTE]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004548-12 | Nicht E2 |
| 101 | 2018-002014-13 | A randomized phase II study evaluating FOLFIRI + durvalumab vs FOLFIRI + durvalumab and tremelimumab in second-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenoc [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002014-13 | Nicht E1 |
| 102 | 2015-001111-12 | An open label, Phase Ia/Ib dose finding study with BI 894999 orally administered once a day in patients with advanced malignancies, with repeated administration in patients with clinical benefit. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001111-12 | Nicht E7 |
| 103 | 2017-001830-24 | A Study Of Nivolumab In Combination With Trametinib With Or Without Ipilimumab In Participants With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancers. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001830-24 | Nicht E1 |
| 104 | 2013-001688-22 | Randomized multicenter trial in colorectal cancer patients with non-resectable metastasis. Impact of tumor resection | Nicht E1 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|-----------------|
| | | versus chemotherapy alone in survival.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001688-22 | |
| 105 | 2020-005802-24 | A Phase 2 Open-Label Clinical Trial of ADP-A2M4CD8 in Subjects with Advanced Esophageal or Esophagogastric Junction Cancers. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005802-24 | Nicht E1 |
| 106 | 2018-004299-37 | NIVOLUMAB plus IPILIMUMAB and TEMOZOLOMIDE in combination in microsatellite stable (MSS), MGMT silenced metastatic colorectal cancer (mCRC): the MAYA study.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004299-37 | Nicht E1 |
| 107 | 2016-000133-40 | European Proof-of-Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000133-40 | Nicht E1 |
| 108 | 2020-001240-25 | Phase 2 INSPIRE trial: Ipilimumab with Nivolumab in molecular-selected patients with castration-resistant prostate cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001240-25 | Nicht E1 |
| 109 | 2020-004163-12 | An Open-Label Phase Ib/II Study of Surufatinib in Combination with Tislelizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004163-12 | Nicht E2 |
| 110 | 2016-002001-19 | A phase II open-label study with the anti-PD-L1 Atezolizumab monoclonal antibody in combination with Bevacizumab in patients with advanced chemotherapy resistant colorectal cancer and MSI-like mole [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002001-19 | Nicht E1 |
| 111 | 2017-001111-36 | An open label, dose escalation followed by dose expansion, safety and tolerability trial of CAN04, a fully humanized | Nicht E1 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|-----------------|
| | | monoclonal antibody against IL1RAP, in subjects with solid malignant tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001111-36 | |
| 112 | 2021-001309-60 | A Phase 3 study of MK-4280A (coformulated favezelimab [MK-4280] plus pembrolizumab [MK-3475]) Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic PD-L1 positive Colorectal Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001309-60 | Nicht E2 |
| 113 | 2016-002272-27 | Improvement of Outcome in Elderly Patients or Patients not eligible for high-dose chemotherapy with Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma in first Relapse or Progression by adding Nivolumab to Gemcitabin [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002272-27 | Nicht E1 |
| 114 | 2018-002688-24 | Phase I-II study of nivolumab in combination with temozolomide and radiotherapy in children and adolescents with newly diagnosed high-grade glioma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002688-24 | Nicht E1 |
| 115 | 2018-001400-11 | A Phase ½, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 510 Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mu [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001400-11 | Nicht E2 |
| 116 | 2018-001447-31 | Phase II trial of nivolumab for pediatric and adult relapsing/refractory ALK+ anaplastic large cell lymphoma, for evaluation of response in patients with progressive disease (Cohort 1) or as consol [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001447-31 | Nicht E1 |
| 117 | 2017-005106-35 | PHASE I - II STUDY OF INTRATUMORAL URELUMAB COMBINED WITH NIVOLUMAB IN PATIENTS WITH SOLID TUMORS. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar | Nicht E2 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|-----------------|
| | | unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005106-35 | |
| 118 | 2017-002054-37 | Pilot Study of Nivolumab in Pediatric Patients with Hypermutant Cancers. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002054-37 | Nicht E1 |
| 119 | 2018-002108-15 | Phase ½ Study of BMS-986310 Administered Alone and in Combination with Nivolumab in Participants with Advanced Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002108-15 | Nicht E2 |
| 120 | 2016-002257-37 | Secured access to nivolumab for adult patients with selected rare cancer types. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002257-37 | Nicht E7 |
| 121 | 2013-003579-36 | A multi-center, open-label, non-randomized, phase I dose escalation study of regorafenib (BAY 73-4506) in pediatric subjects with solid malignant tumors that are recurrent or refractory to standard [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003579-36 | Nicht E1 |
| 122 | 2017-001277-17 | Adjuvant immunotherapy after salvage surgery in head and neck squamous cell carcinoma : phase 2 trial evaluating the efficacy and the toxicity of nivolumab alone, and of the combination nivolumab [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001277-17 | Nicht E1 |
| 123 | 2006-005476-40 | PHASE 2 SINGLE-ARM, OPEN LABEL STUDY OF IRINOTECAN IN COMBINATION WITH TEMOZOLOMIDE IN CHILDREN WITH RECURRENT OR REFRACTORY MEDULLOBLASTOMA AND IN CHILDREN WITH NEWLY DIAGNOSED HIGH-GRADE GLIOMA. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005476-40 | Nicht E1 |
| 124 | 2018-000127-14 | INFORM2 exploratory multinational phase I/II combination study of Nivolumab and Entinostat in children and adolescents with refractory high-risk malignancies. EU | Nicht E1 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|--|-----------------|
| | | Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000127-14 | |
| 125 | 2013-002609-78 | A randomised open-label phase II trial of consolidation with nivolumab and ipilimumab in limited-stage SCLC after chemo-radiotherapy. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002609-78/ | Nicht E1 |
| 126 | 2013-002609-78 | EU Clinical Trials Register. . [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002609-78 | Nicht E1 |
| 127 | 2008-000524-82 | MESH: A Non-Randomised Phase II Trial of Methotrexate in Metastatic Colorectal Cancer with MSH2 Deficiency. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000524-82 | Nicht E1 |
| 128 | 2018-002190-21 | The ROME trial from histology to target: the road to personalize target therapy and immunotherapy. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002190-21 | Nicht E2 |
| 129 | 2006-006073-24 | CINATRA: Chromosomal Instability and Anti-Tubulin Response Assessment: A Phase II Study of Etoposide B in Metastatic Colon Carcinoma in patients with Microsatellite Instability or Chromosomal Inst [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006073-24 | Nicht E1 |
| 130 | 2009-015598-11 | Essai de phase III multicentrique comparant la surveillance simple (standard) à la laparotomie exploratrice plus chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP), chez des patients atteints d'un cancer [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015598-11 | Nicht E1 |
| 131 | 2011-000765-12 | Phase I/IIa study of immunization with frameshift peptides administered with Montanide ISA-51 VG in patients with advanced MSI-H colorectal cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000765-12 | Nicht E1 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|-----------------|
| 132 | 2009-017247-33 | Estudio fase II aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal en estadio IV progresivo a dos líneas de quimioterapia, comparando el mejor tratamiento de soporte frente a tratamiento con células [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017247-33 | Nicht E1 |
| 133 | 2020-002533-14 | REVERT – taRgeted thErapy for adVanced colorEctal cancer paTients.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002533-14 | Nicht E1 |
| 134 | 2021-004008-16 | A Phase 3 Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study of Sotorasib and Panitumumab Versus Investigator's Choice (Trifluridine and Tipiracil, or Regorafenib) for the Treatment of Pr [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004008-16 | Nicht E2 |
| 135 | 2019-004418-32 | A MULTI-CENTER, OPEN-LABEL, PHASE 2 STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF U3-1402 IN SUBJECTS WITH ADVANCED OR METASTATIC COLORECTAL CANCER (CRC). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004418-32 | Nicht E1 |
| 136 | 2021-003028-34 | A Phase ½, Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Evidence of Antitumor Activity of JAB-21822 Monotherapy and Combination Therapy i [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003028-34 | Nicht E2 |
| 137 | 2015-003130-27 | An international multicenter phase II randomized trial evaluating and comparing two intensification treatment strategies for metastatic neuroblastoma patients with a poor response to induction chem [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003130-27 | Nicht E1 |
| 138 | 2021-003767-10 | Phase II trial of Pembrolizumab and Olaparib in homologous-recombination deficient (HRD) advanced colorectal cancer (CRC).. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: | Nicht E2 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|--------------|------------------------|---|-----------------|
| | | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003767-10 | |
| 139 | 2018-001823-38 | A prospective, single arm, multicenter, phase II-trial to assess safety and efficacy of preoperative RAdiation therapy before radical CystEctomy combined with ImmunoTherapy in locally advanced urot [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001823-38 | Nicht E1 |
| 140 | 2019-003296-19 | A Phase 1/2a Open Label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of AFM24 in Patients with Advanced Solid Cancers. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003296-19 | Nicht E2 |
| 141 | 2017-001375-22 | EORTC ILOC study: Phase II of immunotherapy plus local tumor ablation (RFA or stereotactic radiotherapy) in patients with colorectal cancer liver metastases. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001375-22 | Nicht E1 |
| ICTRP | | | |
| 142 | NCT05160727 | Radiotherapy Combined With Tislelizumab and Irinotecan in MSS/pMMR Recurrence and Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05160727 | Nicht E1 |
| 143 | NCT04969887 | Ipilimumab and Nivolumab Combination Therapy in Patients With Selected Immunotherapy Sensitive Advanced Rare Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04969887 | Nicht E2 |
| 144 | NCT05035381 | PD-1 Inhibitor Combined With Bevacizumab and FOLFIRI Regimen in the Second-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05035381 | Nicht E1 |
| 145 | EUCTR2017-000589-31-IT | Nivolumab in pre-treated advanced germ cells tumours patients with Mismatch repair deficiency. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: | Nicht E2 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|-----------------|
| | | http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000589-31-IT | |
| 146 | NCT04730544 | Efficacy and Safety of Two Combination Treatment Regimens of Nivolumab and Ipilimumab in Patients With dMMR and / or MSI Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04730544 | Nicht E1 |
| 147 | NCT04729322 | Fecal Microbiota Transplant and Re-introduction of Anti-PD-1 Therapy (Pembrolizumab or Nivolumab) for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer in Anti-PD-1 Non-responders. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04729322 | Nicht E1 |
| 148 | JPRN-JapicCTI-205400 | NO LIMIT Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205400 | Nicht E1 |
| 149 | NCT04500548 | Testing the Combination of Two Immunotherapy Drugs (Nivolumab and Ipilimumab) in Children, Adolescent, and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Cancers That Have an Increased Number of Genetic Changes, The 3CI Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04500548 | Nicht E1 |
| 150 | JPRN-JapicCTI-205097 | ONO-4538 Phase II Study (ONO-4538-91/TASUKI-91). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205097 | Nicht E1 |
| 151 | NCT04205968 | Ramucirumab and Paclitaxel or FOLFIRI in Advanced Small Bowel Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04205968 | Nicht E7 |
| 152 | EUCTR2017-002054-37-ES | Early study to evaluate the effect of Nivolumab in children with cancers that grow/arise due to lot of abnormal DNA. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002054-37-ES | Nicht E1 |
| 153 | NCT04008030 | A Study of Nivolumab, Nivolumab Plus Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy for the Treatment of | Nicht E1 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|-----------------|
| | | Participants With Deficient Mismatch Repair (dMMR)/Microsatellite Instability High (MSI-H) Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04008030 | |
| 154 | NCT04006262 | Peri-operative Association of Immunotherapy (Pre-operative Association of Nivolumab and Ipilimumab, Post-operative Nivolumab Alone) in Localized Microsatellite Instability (MSI) and/or Deficient Mismatch Repair (dMMR) Oesogastric Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04006262 | Nicht E1 |
| 155 | EUCTR2018-000040-26-DE | Nivo versus Nivo/Ipi or versus other chemotherapies to treat colorectal cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000040-26-DE | Nicht E1 |
| 156 | EUCTR2017-002054-37-FR | Early study to evaluate the effect of Nivolumab in children with cancers that grow/arise due to lot of abnormal DNA. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002054-37-FR | Nicht E1 |
| 157 | NCT03767348 | Study of RP1 Monotherapy and RP1 in Combination With Nivolumab. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03767348 | Nicht E2 |
| 158 | NCT03656718 | A Study of Subcutaneous Nivolumab Monotherapy With or Without Recombinant Human Hyaluronidase PH20 (rHuPH20). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03656718 | Nicht E7 |
| 159 | NCT03607890 | Study of Nivolumab and Relatlimab in Advanced Mismatch Repair Deficient Cancers Resistant to Prior PD-(L)1 Inhibitor. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03607890 | Nicht E2 |
| 160 | JPRN-JMA-IIA00345 | Nivolumab monotherapy in Rare tumor patients of all types: A phase II trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: | Nicht E7 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|-----------------|
| | | http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00345 | |
| 161 | JPRN-JMA-IIA00344 | Nivolumab monotherapy in Rare tumor patients with mismatch repair deficiency biomarker: A phase II trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00344 | Nicht E7 |
| 162 | EUCTR2017-002442-72-FR | RECIST 1.1 and iRECIST evaluation for patients with deficient MMR and/or MSI Metastatic Colorectal Cancer treated with nivolumab and ipilimumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002442-72-FR | Nicht E1 |
| 163 | ACTRN12617001109392 | An observational study to assess the ability of the thymine loading test to prospectively categorise patients with gastrointestinal or breast cancer who cannot tolerate fluoropyrimidine treatment. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001109392 | Nicht E2 |
| 164 | NCT03228667 | QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667 | Nicht E2 |
| 165 | EUCTR2016-004575-49-FR | A multicenter randomized phase 2 study to compare the efficacy and safety of avelumab versus standard second line treatment, in patients with metastatic colorectal cancer (MMR) after first line treatment progression. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004575-49-FR | Nicht E1 |
| 166 | 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: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004989-25-BE | Nicht E2 |
| 167 | NCT03186326 | Standard Chemotherapy vs Immunotherapie in 2 nd Line Treatment of MSI Colorectal Mestastatic Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: | Nicht E1 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|-----------------|
| | | http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03186326 | |
| 168 | NCT03126110 | Phase ½ Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126110 | Nicht E2 |
| 169 | NCT03104439 | Nivolumab and Ipilimumab and Radiation Therapy in MSS and MSI High Colorectal and Pancreatic Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03104439 | Nicht E1 |
| 170 | NCT03012581 | Secured Access to Nivolumab for Adult Patients With Selected Rare Cancer Types. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03012581 | Nicht E7 |
| 171 | NCT02992964 | Pilot Study of Nivolumab in Pediatric Patients With Hypermutant Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02992964 | Nicht E1 |
| 172 | NCT02834013 | Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Rare Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02834013 | Nicht E7 |
| 173 | EUCTR2015-002024-89-FI | Pembrolizumab vs Chemotherapy in Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Stage IV Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002024-89-FI | Nicht E1 |
| 174 | NCT02563002 | Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563002 | Nicht E1 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|---------------------|--|-----------------|
| 175 | ACTRN12615000586516 | Thymine test for 5-fluorouracil side effects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000586516 | Nicht E2 |
| 176 | ISRCTN15070952 | Evaluating the potential benefit of adjuvant chemotherapy for small bowel adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN15070952 | Nicht E1 |
| 177 | NCT02060188 | An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, and Nivolumab in Combination With Other Anti-cancer Drugs, in Colon Cancer That Has Come Back or Has Spread. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02060188 | Nicht E1 |
| 178 | NCT00654160 | Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin in Treating Patients With Advanced Gastrointestinal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00654160 | Nicht E7 |
| 179 | NCT00433550 | Irinotecan, Oxaliplatin, and Capecitabine as First-Line Therapy in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Locally Advanced Small Bowel Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00433550 | Nicht E2 |
| 180 | NCT00183846 | Study of Irinotecan Administered as a Continuous Infusion and Radiation Therapy for Upper Gastrointestinal Cancers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00183846 | Nicht E2 |
| 181 | NCT00031681 | 7-Hydroxystaurosporine and Irinotecan Hydrochloride in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors or Triple Negative Breast Cancer (Currently Accruing Only Triple-negative Breast Cancer Patients Since 6/8/2007). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00031681 | Nicht E1 |
| 182 | NCT00002759 | Irinotecan Plus Cyclosporine and Phenobarbital in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: | Nicht E2 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|-----------------|
| | | http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002759 | |
| 183 | NCT00003368 | Irinotecan in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphoma Who Have Abnormal Liver or Kidney Function or Who Have Received Radiation Therapy to the Pelvis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003368 | Nicht E1 |
| 184 | NCT00003427 | Oxaliplatin Plus Irinotecan in Treating Patients With Metastatic Gastrointestinal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003427 | Nicht E2 |
| 185 | NCT00003970 | Genetic Testing Plus Irinotecan in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003970 | Nicht E7 |

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

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-105 und 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 4-105 und Tabelle 4-106 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

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

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation KEYNOTE 158 |
|--------------------|--|---|
| Studienziel | | |
| 1 | Titel und Zusammenfassung | Bei der Studie KEYNOTE 158 handelt es sich um eine nicht-randomisierte, multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Multikohortenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die auf prädiktive Biomarker untersucht werden (Kohorten A-M). |
| 2 | Hintergrund/Rationale | <p>In die Studie wurden Patienten mit den folgenden Tumorentitäten eingeschlossen:</p> <p>Kohorte A: Anales Plattenepithelkarzinom Kohorte B: Biliäres Adenokarzinom Kohorte C: Neuroendokriner Tumor Kohorte D: Endometriumkarzinom Kohorte E: Plattenepithelkarzinom des Gebärmutterhalses Kohorte F: Plattenepithelkarzinom der Vulva Kohorte G: Kleinzelliges Lungenkarzinom Kohorte H: Mesotheliom Kohorte I: Schilddrüsenkarzinom Kohorte J: Speicheldrüsenkarzinom</p> <p>Die Tumorentitäten wurden ausgewählt, weil (1) es sich jeweils um eine seltene bösartige Erkrankung handelt, (2) für jede ein erheblicher medizinischer Bedarf besteht, (3) es erste Hinweise auf ein klinisches Ansprechen auf Pembrolizumab bei diesen Erkrankungen gibt und (4) vorläufige Daten bei diesen seltenen Tumorindikationen (und bei anderen Tumorarten) haben Biomarker identifiziert, die möglicherweise das Ansprechen auf Pembrolizumab vorhersagen können.</p> <p>Kohorte K: Patienten mit soliden Tumoren und MSI-H (mit Ausnahme von Patienten mit Kolorektalkarzinom) Kohorte L: Patienten aus China mit soliden Tumoren und MSI-H oder dMMR Kohorte M: Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren und TMB-H (≥ 10 mut/Mb), die auf mindestens eine vorherige systemische Therapie nicht angesprochen haben</p> |
| Methoden | | |
| 3a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten | <p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, die am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung ≥ 18 Jahre alt sind. - Patienten, mit histologisch oder zytologisch nachgewiesenem, fortgeschrittenem (metastasiertem und/oder unheilbarem) solidem Tumor, bei dem eine vorherige Standard-Erstlinienbehandlung versagt hat. - Patient hat einen fortgeschrittenen soliden Tumor (außer CRC) mit MSI-H (Kohorte K). - 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-PD-L1-, Anti-PD-L2- oder einem anderen immunmodulierenden mAb erhalten. - Innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung wurde eine Immunschwäche diagnostiziert oder eine systemische Steroidtherapie oder eine andere Form der immunsuppressiven Therapie durchgeführt. - Aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten 2 Jahren eine systemische Behandlung erforderte. - Patient hat innerhalb von 4 Wochen vor Studientag 1 einen Antikrebs mAb erhalten oder hat sich nicht von einem unerwünschten Ereignis (UE) erholt (d. h. \leq Grad 1 oder zur Baseline), die auf mAbs zurückzuführen war, die mehr als 4 Wochen zuvor verabreicht wurden. - Vorangegangene Chemotherapie, zielgerichtete niedermolekulare Therapie oder Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor Studientag 1 oder keine Genesung (d. h. \leq Grad 1 oder Baseline) von einem UE aufgrund eines zuvor verabreichten Mittels. - Bekanntwerden einer weiteren bösartigen Erkrankung innerhalb von 2 Jahren vor der Aufnahme in die Studie. <p>1. Aktive ZNS-Metastasen und/oder eine karzinomatöse Meningitis bekannt.</p> |
| 3b | Methoden der Rekrutierung | - |
| 3c | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | 54 Zentren in 18 Ländern: Australien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Republik Korea, Russische Föderation, Spanien, Südafrika und Vereinigte Staaten von Amerika. |
| 4 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 RNA-Analyse (Kohorten A bis J) • (3) MSI-H Status (Kohorten A bis K). <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bewertung der Dauer des Ansprechens (DOR) (gemäß RECIST 1.1, bewertet durch ein unabhängiges Review-Komitee) bei Patienten, die Pembrolizumab erhalten und des Verhältnisses zwischen DOR und Tumor-PD-L1-Expression und GEP-Score. - Bewertung des progressionsfreien Überlebens (PFS) (gemäß RECIST 1.1, bewertet durch ein unabhängiges Review-Komitee) bei Patienten, die Pembrolizumab erhalten und des Verhältnisses zwischen PFS und Tumor-PD-L1-Expression und GEP-Score. - Bewertung des Gesamtüberlebens (OS) bei Patienten, die Pembrolizumab erhalten und des Verhältnisses zwischen OS und Tumor-PD-L1-Expression und GEP-Score. - Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab. - Bewertung der DOR (gemäß RECIST 1.1 bewertet durch ein unabhängiges Review-Komitee [IRC]) bei Patienten, die Pembrolizumab erhalten und des Verhältnisses zwischen DOR und MSI-H-Status des Tumors. - Bewertung des PFS (gemäß RECIST 1.1, bewertet durch das IRC) bei Patienten, die Pembrolizumab erhalten und des Verhältnisses zwischen PFS und MSI-H-Status des Tumors. - Bewertung des OS bei Patienten, die Pembrolizumab erhalten und des Verhältnisses zwischen dem MSI-H-Status des Tumors. - (Kohorte L): Bewertung von DOR und PFS (gemäß RECIST 1.1, bewertet durch den zentralen Bildgebungsanbieter) sowie OS bei Patienten, die Pembrolizumab erhalten und deren Beziehung zum MSI-H-Status des Tumors. |

| | | |
|-----------|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> - (Kohorte L): Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab. - (Kohorte M): Bewertung von DOR und PFS (gemäß RECIST 1.1, bewertet durch einen zentralen Bildgebungsanbieter) sowie OS bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, bei denen mindestens eine Therapielinie versagt hat und ein TMB-H (≥ 10 mut/Mb, F1CDx-Assay) vorliegt, ausgenommen dMMR/MSI-H-Tumoren. <p>(Kohorte M): Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab.</p> |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p>Ursprünglich sollten über einen Zeitraum von etwa 20 Monaten mindestens 200 und maximal 1100 Patienten in diese Studie aufgenommen werden. Aufgrund der schnellen Rekrutierung wurde die Biomarker-Anreicherung nicht implementiert und die Rekrutierung in den Kohorten A-J wird fortgesetzt, bis etwa 100 Patienten in jeder Kohorte eingeschlossen sind. Darüber hinaus können etwa 350 Patienten in die MSI-H-Kohorte K aufgenommen werden. Zum Stichtag für diesen Bericht wurden 351 Patienten der Kohorte K zugeordnet.</p> <p>Bei einer Mindestzahl von 200 eingeschlossenen Patienten liegt die Wahrscheinlichkeit, im 95 %-KI der ORR-Punktschätzung ohne die SOC-ORR zu liegen, bei >99 %, wenn die zugrunde liegende ORR in einer über alle Tumorarten gepoolten Population 25 % beträgt. Die Ansprechrate von 10 % basiert auf der Annahme, dass die Population für jede Tumorart voraussichtlich aus Patienten mit unheilbaren soliden Tumoren besteht, bei denen die Standardtherapie versagt hat und für die keine anderen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Die ORR für die begrenzten Behandlungsmöglichkeiten, die für diese Patientenpopulationen zur Verfügung stehen, liegt im Allgemeinen bei <10 %. Die alternative objektive Ansprechrate wird als klinisch bedeutsame Verbesserung betrachtet, wenn das Ansprechen nachweislich dauerhaft ist.</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p>Die Studie hat ein adaptives Design, bei dem mehrere Zwischenanalysen durchgeführt werden können. Da es sich um eine adaptive Studie handelt, werden die Wirksamkeits-/ Unbedenklichkeitsdaten laufend überprüft.</p> <p>Für die Patienten der Gruppen A-J wurden zunächst alle Patienten (d. h. Patienten ohne Biomarker-Selektion) innerhalb jeder Tumorart aufgenommen.</p> <p>Die erste Zwischenanalyse von KEYNOTE 158 als Ganzes war zu dem Zeitpunkt geplant, an dem etwa 200 Patienten (unabhängig vom Biomarker-Status) für alle Tumorarten eingeschlossen und mindestens 18 Wochen lang auf Ansprechen bzw. Fortschreiten der Behandlung beobachtet worden waren. Die Obergrenze für alle Patienten innerhalb jeder Tumorart lag ursprünglich bei 50 Patienten, konnte aber auf Grundlage der Ergebnisse dieser oder einer anderen Zwischenanalyse erhöht werden. Aufgrund der schnellen Rekrutierung wurde die Strategie der Biomarker-Anreicherung anhand der Ergebnisse von Zwischenanalysen jedoch nicht in der ursprünglichen Gruppe von etwa 50 Patienten in jeder Kohorte durchgeführt, wie im Protokoll festgelegt. 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 Ansprechrates und die Dauer des Ansprechens zu bewerten und in den folgenden Populationen (Unterpopulationen) zusammenzufassen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alle Patienten (d. h. Patienten ohne Biomarker-Selektion), gepoolt über alle Tumorarten 2. Biomarker-selektierte Patienten, gepoolt über alle Tumorarten 3. Alle Patienten innerhalb eines einzelnen Tumortyps 4. Biomarker-ausgewählte Patienten innerhalb eines einzelnen Tumortyps. <p>Zu den Biomarkern gehören PD-L1, GEP, MSI-H und TMB-H.</p> <p>Aufgrund der schnellen Rekrutierung in dieser Studie wurden jedoch weiterhin alle Teilnehmer bis zu etwa 100 Patienten innerhalb jeder Kohorte für die Gruppen A bis J in die Studie aufgenommen.</p> <p>Für die Patienten der Gruppe K (hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität, MSI-H) war ursprünglich geplant, bis zu etwa 100 Patienten mit MSI-H bei fortgeschrittenen soliden Tumoren mit Ausnahme des kolorektalen Karzinoms (CRC) in die Studie aufzunehmen. Die in den Gruppen A-J eingeschlossenen Patienten mit MSI-H werden zum Zweck der Analyse in die Gruppe K aufgenommen. Eine erste Zwischenanalyse wurde durchgeführt, nachdem 19 Patienten der Gruppe K mindestens 9 Wochen lang beobachtet worden. Diese Zwischenanalyse fasste die Daten von Patienten mit MSI-H in den Gruppen A-K zusammen und wurde durchgeführt, um die Einreichung eines ergänzenden Zulassungsantrags für Biologika (sBLA) für Pembrolizumab als Monotherapie zur Behandlung von Krebs mit MSI-H zu unterstützen.</p> <p>Damit die Wirksamkeit bei Patienten mit MSI-H in einem breiten Spektrum von Tumorarten weiter untersucht werden kann, wurde das Protokoll geändert (Änderung 158-07), um die Rekrutierung in Kohorte K auf etwa 350 Patienten und die Gesamtrekrutierung auf etwa 1350 Patienten auszuweiten.</p> |
| 8 | Zuweisungsmethode (oder: Behandlungszuteilung) | |
| 9 | Verblindung | Es handelt sich um eine offene Studie: Sponsor, Prüfarzt und Proband sind nicht verblindet. |
| 10 | Analyseeinheit | Bezeichnung der kleinsten Einheit: Studienteilnehmer |
| 11 | Statistische Methoden | Die Wirksamkeitsanalysen basierten auf der ASaT (All-Subjects-as-Treated)-Population, welche alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis Pembrolizumab erhielten und bei denen die Möglichkeit bestand, diese 6 Monate lang vor dem Daten-Cut-off zu beobachten. Der Punktschätzer und das 95%- KI für die ORR, basierend auf der IRC- |

| | | |
|----------------------------|---|--|
| | | <p>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.

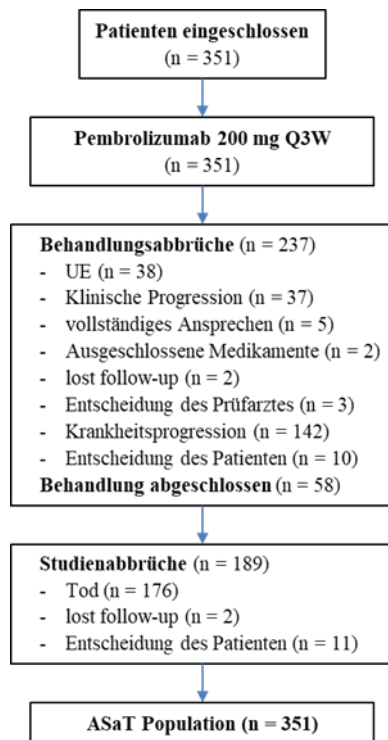


Abbildung 13: Patientenfluss innerhalb der Studie KEYNOTE 158

Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die AGEO Studie

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation AGEO Dünndarm |
|--------------------|--|---|
| Studienziel | | |
| 1 | Titel und Zusammenfassung | Die AGEO Studie ist eine retrospektive Studie, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Therapie mit dem FOLFIRI-Therapie regime in Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Dünndarms und Versagen auf eine Platin-basierte Chemotherapie untersucht. Die Daten wurden zwischen November 1996 und Februar 2008 erhoben. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Hälfte der Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Dünndarms und Therapieversagen auf eine Platin-basierte Chemotherapie auf eine Therapie mit dem FOLFIRI Therapie regime ansprechen. |
| 2 | Hintergrund/Rationale | Das Adenokarzinom des Dünndarms ist ein seltener Tumor mit schlechter Prognose. Platinbasierte Erstlinien-Chemotherapien werden bei Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom angewandt. Jedoch fehlen Daten zur Zweitlinien-Chemotherapie. Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von FOLFIRI als Zweitlinien-Chemotherapie in Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Dünndarms zu untersuchen. |
| Methoden | | |
| 3a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten | <u>Einschlusskriterien:</u> - Patienten mit histologisch nachgewiesenem, lokal fortgeschrittenem (inoperablem oder unvollständig reseziertem Tumor) oder metastasiertem SBA. <u>Ausschlusskriterien:</u> - Patienten mit ampullären Tumoren mit den ICD-10 Kodierungen C17.0 (duodenum), C17.1 (jejunum), und C17.2 (ileum). |
| 3b | Methoden der Rekrutierung | Retrospektive Datenanalyse. |
| 3c | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | 13 Zentren in Frankreich |
| 4 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | In Übereinstimmung mit den Einschlusskriterien erhielten alle Patienten in dieser Studie eine Zweitlinien-Chemotherapie nach dem FOLFIRI-Schema, das dem vereinfachten LV5FU2-Schema entspricht (Folinsäure, 400 mg/m ² in einer 2-stündigen Infusion; 5-Fluorouracil, 400 mg/m ² als Bolus, dann 2.400 mg/m ² als 46-stündige Infusion), kombiniert mit Irinotecan (180 mg/m ² in einer 90-minütigen Infusion an Tag 1) alle 2 Wochen. Vor jeder Behandlung wurden eine körperliche Untersuchung und biologische Tests durchgeführt, und alle zwei Monate (oder früher bei Patienten mit Verdacht auf ein Fortschreiten der Krankheit) wurde ein CT-Scan durchgeführt. Die Chemotherapie wurde bis zum Erreichen einer begrenzten Toxizität oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung fortgesetzt. |
| 5 | Zielsetzung | Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von FOLFIRI als Zweitlinien-Chemotherapie in Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Dünndarms. |

| | | |
|------------------|---|--|
| 6 | Primäre und sekundäre Zielkriterien | Das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) wurden ab Beginn der Zweitlinien-Chemotherapie geschätzt. |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Nicht zutreffend, da retrospektive Studie |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Keine Angaben. |
| 8 | Zuweisungsmethode (oder: Behandlungszuteilung) | Nicht zutreffend. |
| 9 | Verblindung | Nicht zutreffend. |
| 10 | Analyseeinheit | Bezeichnung der kleinsten Einheit: Studienteilnehmer |
| 11 | Statistische Methoden | <p>Alle Analysen wurden mit einem bilateralen Alpha-Typ-1-Fehler von 5 % durchgeführt. Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde definiert als die Zeit, die vom Beginn der Zweitlinien-Chemotherapie bis zum Zeitpunkt des Fortschreitens der Erkrankung oder des Todes (alle Ursachen) verstrich, je nachdem, was zuerst eintrat. Die überlebenden Patienten ohne Fortschreiten der Krankheit wurden am Datum der letzten Nachuntersuchung zensiert.</p> <p>Das Gesamtüberleben (OS) wurde definiert als die Zeit, die vom Beginn der Zweitlinien-Chemotherapie bis zum Tod (alle Ursachen) verging. Die überlebenden Patienten wurden am letzten Nachbeobachtungsdatum zensiert. Die Überlebenskurven wurden nach der Kaplan-Meier-Methode erstellt und mit dem Log-Rank-Test verglichen. Univariate und multivariate Analysen (Cox proportional hazards model) wurden zur Berechnung der HR mit 95 % Konfidenzintervallen verwendet. Die mediane Nachbeobachtungszeit wurde mit der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die folgenden vordefinierten Variablen wurden in univariaten Analysen des PFS und OS untersucht: Geschlecht, Alter, WHO-Performance-Status (PS), frühere Behandlungen (Operation oder adjuvante Chemotherapie), metastatische Lokalisationen, primäre Tumorlokalisierung, Anzahl der Tumorlokalisierungen (einschließlich der primären Lokalisation bei nicht resezierten Primärtumoren), Baseline-Serum-CEA-Werte (obere Grenze der Normalwerte, 5 ng/ml), Studienzeitraum (SBA-Diagnose 2002 vs. >2002) und erhaltenes Erstlinien-Chemotherapie-Regime.</p> <p>In die multivariate Analyse wurden Variablen einbezogen, die in der univariaten Analyse potenziell das Risiko des Fortschreitens der Krankheit oder des Todes vorhersagen konnten (Schwellenwert, 20 %). $P < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.</p> |
| Resultate | | |
| 12 | Patientenfluss | Es werden Ergebnisse von 28 Patienten berichtet, die FOLFIRI erhalten haben (Datensatz: 93 Patienten mit Dünndarm-Adenokarzinom) |
| 13 | Aufnahme/Rekrutierung (oder: nähere Angaben über den Zeitraum der | Retrospektive Studie, die Daten stammen von Patienten in dem Zeitraum von November 1996 – Februar 2008. |

| | | |
|----------------------------|--|--|
| | Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung) | |
| a: nach TREND 2004. | | |

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

Keine Angaben.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 158

Studie: KEYNOTE 158

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|--|--------|
| Merck Sharp & Dohme Corp. Studienbericht KEYNOTE 158 (P158V09MK3475): A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE-158). 2021. | A |

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
 nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

Nicht zutreffend bei dem vorliegenden einarmigen Studiendesign.

2.

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

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

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

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

Adäquate Berücksichtigung der MSI-H bzw. dMMR als prognostisch relevanter Faktor.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene Studie.

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

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene Studie. Aufgrund des Studiendesigns muss von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Objektive Ansprechrates**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die AGEO Studie

Studie: AGEO Studie

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|--------|
| Zaanan A, Gauthier M, Malka D, Locher C, Gornet JM, Thiro-Bidault A, et al. Second-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI regimen) in patients with advanced small bowel adenocarcinoma after failure of first-line platinum-based chemotherapy: a multicenter AGEO study. Cancer. 2011;117(7):1422-8 | 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 retrospektive 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:

Kriterium nicht zutreffend, es handelt sich um eine retrospektive Studie.

2.

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

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

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

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

Kriterium nicht zutreffend, es handelt sich um eine retrospektive Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine retrospektive Studie.

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

Es handelt sich um eine retrospektive Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine retrospektive Studie. Aufgrund des Studiendesigns muss von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine retrospektive Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es handelt sich um eine retrospektive Studie.

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 Ansprechrates**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine retrospektive Studie.

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:

Es handelt sich um eine retrospektive Studie.

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: Nebenwirkungen (Gesamtraten, gegliedert nach SOC und PT, AEOSI)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine 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:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

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

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse

Siehe separates Dokument.