

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Pembrolizumab (KEYTRUDA®)*

MSD Sharp & Dohme GmbH

## **Modul 4 A**

*Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des  
Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach  
Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion  
metastasierter Läsionen bei Erwachsenen*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>14</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>17</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik.....	29
4.2.1 Fragestellung.....	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	30
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	32
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	32
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	34
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	35
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	39
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	40
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	40
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden.....	51
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	54
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	56
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	58
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	62
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	65
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	65
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	67
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	70
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	72
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	73
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	83
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	83

4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	84
4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT .....	88
4.3.1.3.1.1.1	Gesamtüberleben – RCT .....	88
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT .....	91
4.3.1.3.1.2.1	Krankheitsfreies Überleben – RCT .....	91
4.3.1.3.1.2.2	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) – RCT .....	101
4.3.1.3.1.2.3	Zeit bis zur ersten Folgeoperation – RCT .....	107
4.3.1.3.1.2.4	Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – RCT .....	110
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT .....	121
4.3.1.3.1.3.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	121
4.3.1.3.1.4	Nebenwirkungen – RCT.....	128
4.3.1.3.1.4.1	Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – RCT .....	128
4.3.1.3.1.4.2	Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – RCT 136	
4.3.1.3.1.4.3	Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – RCT	177
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	181
4.3.1.3.2.1	Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen .....	186
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ).....	197
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	207
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	207
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	207
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	208
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	208
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	209
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	209
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	211
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	211
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	212
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	212
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	212
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	213
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	213
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	214
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	215
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	215
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	215
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	216
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	216
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	216
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	217
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	217
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	217

4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	217
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	218
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	224
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	224
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	224
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	224
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	225
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	225
4.6	Referenzliste.....	226
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>233</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>236</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>238</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>239</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>268</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>282</b>
<b>Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse .....</b>		<b>300</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	19
Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 564 .....	22
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	32
Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten der Studie KEYNOTE 564.....	41
Tabelle 4-5: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) .....	53
Tabelle 4-6: Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt Krankheitsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 564.....	56
Tabelle 4-7: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.1 .....	60
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	66
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	75
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Tabelle 4-17 Übersicht zu den durchgeführten Datenschnitten für KEYNOTE 564 .....	81
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben .....	88
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	88
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitsfreies Überleben .....	91
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	93
Tabelle 4-26: Übersicht der Einzelkomponenten zum Endpunkt Krankheitsfreies Überleben in der Studie KEYNOTE 564 .....	93
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse 1 (Zensierung) für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse 2 (Stratifizierung) für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse 3 (Radiologische Beurteilung) für den Endpunkt Krankheitsfreies aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	96
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod).....	101
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	104
Tabelle 4-35: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 564.....	105
Tabelle 4-36: Übersicht der onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 564.....	105
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgeoperation .....	107
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	108
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand.....	110

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	112
Tabelle 4-42: Auswertung über den Studienverlauf (MMRM) der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS) und des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	113
Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	121
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	122
Tabelle 4-45: Auswertung über den Studienverlauf (MMRM) der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ..	128
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	130
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	131
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT).....	136
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	137
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	138
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	165
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	168
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	174
Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI).....	177
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	178
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Tabelle 4-58: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	183
Tabelle 4-59: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen.....	185
Tabelle 4-60: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 564 für den Endpunkt Gesamtüberleben.....	187

Tabelle 4-61: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 564 für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (Teil 1).....	188
Tabelle 4-62: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 564 für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (Teil 2).....	188
Tabelle 4-63: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 564 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie .....	189
Tabelle 4-64: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 564 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation.....	189
Tabelle 4-65: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 564 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).....	190
Tabelle 4-66: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 564 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) .....	191
Tabelle 4-67: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 564 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Teil 1)..	192
Tabelle 4-68: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 564 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	193
Tabelle 4-69: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 564 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT).....	195
Tabelle 4-70: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 564 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) .....	196
Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	198
Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	200
Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	201
Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	203
Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	204
Tabelle 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	209

Tabelle 4-78: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	209
Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	210
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	210
Tabelle 4-81: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	210
Tabelle 4-82: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	213
Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	213
Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	213
Tabelle 4-85: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	214
Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	216
Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	216
Tabelle 4-88: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	224
Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 564 .....	269
Tabelle 4-90 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 564.....	283

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen [Eigene Darstellung].....	60
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	70
Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 564.....	90
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 564.....	94
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse 1 (Zensierung) und Sensitivitätsanalyse 2 (Stratifizierung) für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 564.....	97
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse 3 (Radiologische Beurteilung) für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 564 .....	98
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben der Studie KEYNOTE 564.....	100
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 564.....	103
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 564 .....	104
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation der Studie KEYNOTE 564.....	109
Abbildung 12: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564.....	115
Abbildung 13: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564.....	115
Abbildung 14: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564..	116
Abbildung 15: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564 .....	116
Abbildung 16: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564.....	117

Abbildung 17: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564.....	117
Abbildung 18: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564.....	118
Abbildung 19: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564.....	118
Abbildung 20: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den FKSI-DRS aus der Studie KEYNOTE 564.....	119
Abbildung 21: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die EQ-5D VAS des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564.....	119
Abbildung 22: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564.....	124
Abbildung 23: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564.....	124
Abbildung 24: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564.....	125
Abbildung 25: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564.....	125
Abbildung 26: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564.....	126
Abbildung 27: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564.....	126
Abbildung 28: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 564.....	132
Abbildung 29: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 564.....	133
Abbildung 30: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 564.....	134
Abbildung 31: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 564.....	135
Abbildung 32: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	143

Abbildung 33: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Nebenniereninsuffizienz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	144
Abbildung 34: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperthyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	144
Abbildung 35: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	145
Abbildung 36: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	146
Abbildung 37: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Mundtrockenheit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	146
Abbildung 38: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Übelkeit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	147
Abbildung 39: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	148
Abbildung 40: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Erschöpfung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	148
Abbildung 41: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ödem für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	149
Abbildung 42: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankung der Leber und Gallenblase für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	150
Abbildung 43: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	151
Abbildung 44: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Sinusitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	151
Abbildung 45: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	152
Abbildung 46: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Alaninaminotransferase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	153

Abbildung 47: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Aspartataminotransferase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564 .....	153
Abbildung 48: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	154
Abbildung 49: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Gewicht erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	154
Abbildung 50: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Appetit vermindert für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	155
Abbildung 51: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperglykämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	156
Abbildung 52: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564 .....	157
Abbildung 53: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Nackenschmerzen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	157
Abbildung 54: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564 .....	158
Abbildung 55: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Paraesthesie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	159
Abbildung 56: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	160
Abbildung 57: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Husten für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	160
Abbildung 58: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564 .....	161
Abbildung 59: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Juckreiz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	162
Abbildung 60: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	162

Abbildung 61: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag makulo-papuloes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	163
Abbildung 62: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag mit Juckreiz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	163
Abbildung 63: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hitzewallung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	164
Abbildung 64: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	166
Abbildung 65: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564 .....	167
Abbildung 66: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564 .....	169
Abbildung 67: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564 ...	170
Abbildung 68: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564 .....	171
Abbildung 69: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Alaninaminotransferase erhöht für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564 .....	171
Abbildung 70: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564 ...	172
Abbildung 71: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564.....	173
Abbildung 72: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 564 .....	179
Abbildung 73: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 564 .....	180
Abbildung 74: Flow-Chart der Studie KEYNOTE 564.....	281

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADA	Antidrug Antibodies (gegen den Wirkstoff gerichtete Antikörper)
AEOSI	Adverse Events of Special Interest
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALT	Alaninaminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APaT	All-Participants-as-Treated
AST	Aspartataminotransferase
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BICR	Blinded Independent Central Review
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CrCl	Kreatinin-Clearance
CPS	Combined Positive Score (Kombinierter positiver Score)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
dFDR	Double False Discovery Rate
DFS	Disease Free Survival (Krankheitsfreies Überleben)
DGGG	Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eDMC	External Data Monitoring Committee
EFS	Event-free Survival (ereignisfreies Überleben)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
EQ-5D-5L	EuroQoL-5 Dimensions 5 Levels

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full-Analysis-Set
FDR	False Discovery Rate
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HCV	Hepatitis C-Virus
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
i. v.	Intravenös
IVRS	Interaktives Voice Response System
IWRS	Interaktives Web Response System
KI	Konfidenzintervall
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measures
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl der Patienten
n	Patienten mit Ereignis
n.a.	Not applicable (nicht anwendbar)
n.c.	Not calculated (nicht berechnet)
n.d.	Nicht durchgeführt
NED	No Evidence of Disease (ohne Anzeichen einer Erkrankung)
n.p.	not performed (nicht durchgeführt)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
n.s.	Nicht signifikant
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PT	Preferred Terms
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte mittlere Differenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TTE	Time-To-Event
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WOCBP	Women of Childbearing Potential (Frau im gebärfähigen Alter)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen.

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt beobachtendes Abwarten für die unter diesem Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3 A). Der G-BA erläuterte im Beratungsgespräch weitergehend, dass der Einsatz von Placebo im Kontrollarm eine geeignete Umsetzung der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet sein kann. Diesem Vorgehen wird im vorliegenden Nutzendossier gefolgt.

Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der vom G-BA definierten zVT erfolgt auf Basis einer randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

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

##### **Datenquellen**

Neben Suchen in internen Informationssystemen und Datenbanken wurden systematische Recherchen in externen Datenbanken durchgeführt. Eine systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken Medical Literature Analyses and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Suchportal der World Health Organization (WHO) durchgeführt. Des Weiteren wurden die Internetseite des G-BA, das Suchportal der europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medical Agency, EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht. Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Zulassungsstudie KEYNOTE 564 identifiziert werden. Die Studie KEYNOTE 564 dient als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Adjuvante Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko <sup>a</sup> nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Monotherapie 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion (1)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Beobachtendes Abwarten (operationalisiert als Gabe von Placebo)	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 <sup>b</sup>
<p>a: Ein erhöhtes Rezidivrisiko ist definiert als intermediär-hohes oder hohes Rezidivrisiko oder M1-Status ohne Anzeichen einer Erkrankung (NED) (1)</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>mg: Milligramm; NED: No Evidence of Disease (ohne Anzeichen einer Erkrankung); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>		

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte und/oder Studienprotokolle. Eine ausführliche Darstellung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studie wird mit Hilfe des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Item 2b bis Item 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt.

Zur Charakterisierung der Studienpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Merkmale betrachtet. Time-To-Event (TTE)-Analysen bezüglich der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen werden mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert, als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das Hazard Ratio (HR) mit dem entsprechenden 95 %-Konfidenzintervall (KI) unter Angabe des gewählten statistischen Modells und der eingeschlossenen Einflussgrößen angegeben. Geeignete Sensitivitätsanalysen und ergänzende Analysen auf Endpunktebene werden neben den primären Analysen zum Endpunkt Krankheitsfreies Überleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie berichtet. Für die Krankheitssymptomatik, den Gesundheitszustand und die Gesundheitsbezogene Lebensqualität werden Analysen mittels gemischter Modelle (Mixed-Effect Model Repeated Measure, MMRM) durchgeführt. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen werden durch eine Mittelwertdifferenz inklusive des zugehörigen 95 %-KI angegeben. Falls der Nulleffekt der Mittelwertdifferenz nicht im Konfidenzintervall liegt, wird darüber hinaus die standardisierte mittlere Differenz (SMD) in Form von Hedges' g inklusive des zugehörigen 95 %-KI gezeigt.

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

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 564 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 564 ist eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen. Ein erhöhtes Rezidivrisiko ist definiert als intermediär-hohes oder hohes Rezidivrisiko oder M1-Status ohne Anzeichen einer Erkrankung (No Evidence of Disease, NED).

Die Studie KEYNOTE 564 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Es liegen Ergebnisse von zwei Datenschnitten vor (1. Datenschnitt: 14. Dezember 2020, Interimsanalyse I – präspezifiziert; 2. Datenschnitt: 14. Juni 2021, EMA-Datenschnitt – post-hoc). Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird für die vorliegende Nutzenbewertung primär der 2. Datenschnitt (EMA-Datenschnitt) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Für die patientenberichteten Endpunkte (Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, Gesundheitsbezogene Lebensqualität) wird hingegen der 1. Datenschnitt (Interimsanalyse I)

dargestellt, da für den 2. Datenschnitt (EMA-Datenschnitt) keine Auswertung dieser Endpunkte vorgesehen war.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 4-2.

Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 564

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	Pembrolizumab			Placebo <sup>b</sup>			Pembrolizumab vs. Placebo <sup>b</sup>	
	N <sup>c</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d,e</sup> [95 %-KI]	N <sup>c</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d,e</sup> [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>f,g</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f,g,h</sup>
<b>Mortalität</b>								
Gesamtüberleben	496	23 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	498	43 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,52 [0,31; 0,86]	0,011
<b>Morbidität</b>								
<b>Krankheitsfreies Überleben</b>								
Krankheitsfreies Überleben	496	114 (23,0)	Nicht erreicht [-; -]	498	169 (33,9)	Nicht erreicht [40,5; -]	0,63 [0,50; 0,80]	< 0,001
<b>Zeit bis zur ersten Folgetherapie</b>								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	496	74 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	498	105 (21,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,67 [0,50; 0,90]	0,008
<b>Zeit bis zur ersten Folgeoperation</b>								
Zeit bis zur ersten Folgeoperation	496	23 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	498	36 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,61 [0,36; 1,03]	0,066
Studie: KEYNOTE 564 <sup>i</sup>	N <sup>c</sup>	N <sup>j</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>k</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>l</sup>	Pembrolizumab vs. Placebo <sup>b</sup>			
					Mittelwertdifferenz <sup>l</sup> [95 %-KI]		Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>m</sup> [95 %-KI]	
<b>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</b>								
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</b>								
Erschöpfung								
Pembrolizumab	484	426	18,70 (18,98)	6,45 (0,90)		2,59		0,15
Placebo	493	443	18,76 (18,35)	3,86 (0,88)		[0,71; 4,47]		[0,04; 0,25]
Übelkeit und Erbrechen								
Pembrolizumab	484	426	2,03 (7,57)	2,12 (0,45)		1,23		0,12
Placebo	493	443	2,14 (8,53)	0,90 (0,44)		[0,30; 2,15]		[0,03; 0,22]
Schmerzen								
Pembrolizumab	484	426	15,85 (21,36)	3,48 (0,94)		1,24		-
Placebo	493	443	13,96 (17,84)	2,24 (0,92)		[-0,71; 3,20]		-
Atemnot (Dyspnoe)								
Pembrolizumab	484	426	9,00 (18,43)	5,37 (0,89)		2,51		0,14
Placebo	493	443	8,43 (16,91)	2,86 (0,88)		[0,65; 4,38]		[0,04; 0,24]
Schlaflosigkeit								
Pembrolizumab	484	426	18,23 (24,92)	3,54 (1,12)		1,71		-
Placebo	493	443	21,22 (26,17)	1,82 (1,11)		[-0,64; 4,06]		-
Appetitverlust								
Pembrolizumab	484	426	5,56 (15,10)	2,77 (0,74)		3,05		0,20
Placebo	493	443	5,49 (14,27)	-0,28 (0,73)		[1,51; 4,60]		[0,10; 0,30]
Verstopfung								
Pembrolizumab	484	426	8,61 (17,68)	0,95 (0,84)		0,27		-
Placebo	493	443	7,98 (16,68)	0,69 (0,82)		[-1,48; 2,01]		-
Diarrhö								
Pembrolizumab	484	426	4,30 (11,87)	3,97 (0,78)		0,60		-
Placebo	493	443	3,99 (11,06)	3,37 (0,76)		[-1,01; 2,22]		-

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

Studie: KEYNOTE 564 <sup>f</sup>	N <sup>c</sup>	N <sup>d</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>k</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>l</sup>	Pembrolizumab vs. Placebo <sup>b</sup>		
					Mittelwertdifferenz <sup>l</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>m</sup> [95 %-KI]	
<b>FKSI-DRS</b>							
FKSI-DRS							
Pembrolizumab	483	423	32,86 (3,50)	-1,26 (0,18)	-0,68	-0,20	
Placebo	493	440	32,83 (3,46)	-0,58 (0,18)	[-1,06; -0,30]	[-0,31; -0,09]	
<b>EQ-5D VAS</b>							
EQ-5D VAS							
Pembrolizumab	484	436	84,07 (13,99)	-3,52 (0,66)	-1,08	-	
Placebo	493	454	83,22 (14,48)	-2,44 (0,65)	[-2,47; 0,30]	-	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
<b>EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus</b>							
Globaler Gesundheitsstatus							
Pembrolizumab	484	426	79,28 (18,56)	-5,52 (0,84)	-3,45	-0,20	
Placebo	493	443	77,29 (17,36)	-2,07 (0,83)	[-5,20; -1,69]	[-0,30; -0,10]	
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen</b>							
Körperliche Funktion							
Pembrolizumab	484	426	88,69 (14,89)	-2,91 (0,61)	-1,46	-0,12	
Placebo	493	443	88,88 (13,82)	-1,45 (0,60)	[-2,73; -0,18]	[-0,23; -0,02]	
Rollenfunktion							
Pembrolizumab	484	426	87,95 (19,92)	-4,42 (0,92)	-2,31	-0,13	
Placebo	493	443	87,92 (19,07)	-2,11 (0,90)	[-4,22; -0,39]	[-0,23; -0,02]	
Emotionale Funktion							
Pembrolizumab	484	426	85,04 (17,60)	-3,10 (0,83)	-2,11	-0,13	
Placebo	493	443	84,41 (17,83)	-0,99 (0,82)	[-3,86; -0,37]	[-0,24; -0,02]	
Kognitive Funktion							
Pembrolizumab	484	426	91,67 (13,44)	-4,55 (0,78)	-1,83	-0,12	
Placebo	493	443	90,44 (14,80)	-2,72 (0,77)	[-3,46; -0,19]	[-0,22; -0,01]	
Soziale Funktion							
Pembrolizumab	484	426	90,26 (17,14)	-4,34 (0,88)	-3,33	-0,19	
Placebo	493	443	88,68 (18,90)	-1,01 (0,86)	[-5,17; -1,50]	[-0,30; -0,09]	
Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	Pembrolizumab		Placebo <sup>b</sup>		Pembrolizumab vs. Placebo <sup>b</sup>		
	N <sup>c</sup>	Mediane Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d,e</sup> [95 %-KI]	N <sup>c</sup>	Mediane Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d,e</sup> [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>f,g</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>f,g,h</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>							
<b>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</b>							
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	488	101 (20,7)	Nicht erreicht [-; -]	496	57 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,93 [1,39; 2,67] < 0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	488	157 (32,2)	Nicht erreicht [-; -]	496	88 (17,7)	83,9 [-; -]	2,06 [1,59; 2,68] < 0,001
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	488	103 (21,1)	Nicht erreicht [-; -]	496	11 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	10,42 [5,60; 19,41] < 0,001
a: Datenschnitt: 14. Juni 2021							
b: zVT: Beobachtendes Abwarten operationalisiert als die Gabe von Placebo							

<p>c: Anzahl der Patienten: Für Wirksamkeitsendpunkte (Gesamtüberleben, Krankheitsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie, Zeit bis zur ersten Folgeoperation) Intention-To-Treat Population, für patientenberichtete Endpunkte Full-Analysis-Set Population und für Sicherheitsendpunkte All-Participants-As-Treated Population</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Für die Wirksamkeitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen</p> <p>f: Für die Wirksamkeitsendpunkte (Gesamtüberleben, Krankheitsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie, Zeit bis zur ersten Folgeoperation): Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariante stratifiziert nach Metastasenstatus (M0 vs. M1 NED) und innerhalb der Merkmalsausprägung M0 nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Region (USA vs. Nicht-USA); Wald-Konfidenzintervall</p> <p>g: Für die Sicherheitsendpunkte: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable; Wald-Konfidenzintervall</p> <p>h: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>i: Datenschnitt: 14. Dezember 2020</p> <p>j: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen</p> <p>k: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patienten berechnet, für die Daten vorliegen</p> <p>l: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und Metastasenstatus (M0 vs. M1 NED); innerhalb der Merkmalsausprägung M0 mit ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Region (USA vs. Nicht-USA) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet</p> <p>m: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FCSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index- Disease-Related Symptoms; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; NED: No Evidence of Disease (Ohne Anzeichen einer Erkrankung); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>
--

## Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab bei der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

### Mortalität

#### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein positiver Effekt (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,31; 0,86];  $p = 0,011$ ) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Zu Monat 12 beträgt die Überlebensrate 98,6 % im Interventionsarm und 98,0 % im Kontrollarm; zu Monat 24 liegt sie bei 96,6 % im Interventionsarm und bei 93,5 % im Kontrollarm.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer gegenüber Placebo nachhaltigen, bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patienten konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab verlängert und das Sterberisiko um 48 % gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

## Morbidität

### *Krankheitsfreies Überleben (DFS)*

Für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,50; 0,80];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Das Risiko für ein Ereignis wurde durch Pembrolizumab gegenüber dem Kontrollarm um 37 % gesenkt. Die mediane Zeit des Krankheitsfreien Überlebens wurde in keinem der beiden Studienarme erreicht. Zu Monat 12 beträgt die Rate an Krankheitsfreien Überleben 85,5 % im Interventionsarm und 76,0 % im Kontrollarm; zu Monat 24 liegt sie bei 78,3 % im Interventionsarm und bei 67,3 % im Kontrollarm.

Im Interventionsarm treten bei 18,3 % der Patienten Fernmetastasen auf, beim Kontrollarm ist dies bei 26,9 % der Patienten der Fall. Lokale Rezidive treten bei 3,4 % der Patienten im Interventionsarm und bei 6,4 % der Patienten im Kontrollarm auf.

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

Für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

### *Zeit bis zu ersten Folgetherapie*

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,50; 0,90];  $p = 0,008$ ) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

### *Zeit bis zu ersten Folgeoperation*

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,36; 1,03];  $p = 0,066$ ) zwischen Pembrolizumab und Placebo. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgeoperation wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen.

### ***Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand***

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand zeigt sich weder in den Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30), noch im Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms (FKSI-DRS) oder in der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) ein klinisch relevanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS) ist als niedrig zu bewerten.

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

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich weder in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 noch im Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ein klinisch relevanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des EORTC QLQ-C30) ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen. Der Erhalt der Lebensqualität während der adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms im kurativen Setting im Vergleich zu Placebo ist jedoch positiv zu werten. Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wird durch die aktive Therapie mit Pembrolizumab nicht beeinträchtigt.

### **Nebenwirkungen**

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

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede bei den Endpunkten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (HR [95 %-KI]: 1,93 [1,39; 2,67];  $p < 0,001$ ), Schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5) (HR [95 %-KI]: 2,06 [1,59; 2,68];  $p < 0,001$ ) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (HR [95 %-KI]: 10,42 [5,60; 19,41];  $p < 0,001$ ) zuungunsten von Pembrolizumab.

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

In der Gesamtschau zeigen sich, wie bei einer Placebo-kontrollierten Studie zu erwarten, Effekte zuungunsten von Pembrolizumab. Jedoch ist festzuhalten, dass das Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet konsistent mit den bisherigen Erkenntnissen aus früheren Pembrolizumab-Studien ist. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet und das bei Patienten in der Studie KEYNOTE 564 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein.

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

### Gesamtfazit

In der Studie KEYNOTE 564 zeigt Pembrolizumab im Vergleich zur zVT Beobachtendem Abwarten – operationalisiert als die Gabe von Placebo – eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei erwachsenen Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen. Insbesondere die beobachteten erheblichen Vorteile im Gesamtüberleben mit einhergehender Senkung des Sterberisikos spiegeln neben der langfristigen Rezidivfreiheit und der damit verbundenen Freiheit von schwerwiegenden Krankheitssymptomen den hohen patientenrelevanten Nutzen wider. In Anbetracht der schwerwiegenden Folgen von Tumorrezidiven einerseits, und der gut behandelbaren und zumeist reversiblen Nebenwirkungen andererseits, konnte der therapierelevante Nutzen von Pembrolizumab für das vorliegende Anwendungsgebiet gezeigt werden.

Eine Folgetherapie stellt eine körperliche und psychosoziale Belastung für den Patienten dar. Unter der Behandlung mit Pembrolizumab benötigten weniger Patienten eine Folgetherapie und zusätzlich zeigte sich für Pembrolizumab ein Vorteil in der Zeit bis zur ersten Folgetherapie. Zudem kann im vorliegenden kurativen Setting, während der adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms, bereits der Erhalt der Lebensqualität im Vergleich zu Placebo als Erfolg angesehen werden. Hinsichtlich Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, sowie Gesundheitsbezogener Lebensqualität sind keine signifikanten Effekte zu erkennen. Zudem spiegeln sich die beobachteten Nachteile im Vergleich der Nebenwirkungen nicht in der patientenberichteten Krankheitssymptomatik und Lebensqualität wider. Es ist festzuhalten, dass die Behandlung mit Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz höherer Raten bei den Nebenwirkungen keine negativen Auswirkungen auf die patientenberichtete Krankheitssymptomatik und Lebensqualität hat.

Wie bei einer Placebo-kontrollierten Studie zu erwarten, zeigen sich bei den Unerwünschten Ereignissen Effekte zuungunsten von Pembrolizumab. Jedoch ist festzuhalten, dass die in der Studie KEYNOTE 564 überprüften, statistischen Beobachtungen im Allgemeinen mit dem etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab übereinstimmen. Es zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE 564 besitzt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studie sind zudem vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Hinweise, die eine Herabstufung der Ergebnissicherheit notwendig erscheinen lassen, bestehen nicht.

Der ausgeprägten Wirksamkeit von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet steht ein konsistentes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil gegenüber. Erwartungsgemäß wird die Verminderung von Rezidiven zwar von einer höheren Rate der unerwünschten Ereignisse begleitet, jedoch wird die Senkung des Sterberisikos und die Vermeidung eines Rezidivs als deutlich wichtiger angesehen und ist primäres Behandlungsziel bei der adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms. Zudem ergaben sich trotz höherer Raten bei den unerwünschten Ereignissen keine negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität, weshalb aus Sicht von MSD das Ausmaß des Zusatznutzens durch die unerwünschten Ereignisse nicht herabgestuft werden sollte. Zusammenfassend bedeutet dies, dass erwachsene Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen durch eine adjuvante Pembrolizumab-Behandlung zum einen von der erheblichen Wirksamkeit von Pembrolizumab profitieren, zum anderen keine Nachteile hinsichtlich der Krankheitssymptomatik und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu befürchten haben.

In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen**.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie im Vergleich zur zVT bei der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen.

#### **Patientenpopulation**

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen. Die Patienten befinden sich im kurativen Setting.

#### **Intervention**

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen oder

400 mg alle sechs Wochen, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht wird. Die Patienten sollten mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr behandelt werden (1).

### **Vergleichstherapie**

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2019-B-055 die zVT zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms wie folgt fest:

- „Beobachtendes Abwarten“ (2).

Der G-BA erläuterte im Beratungsgespräch weitergehend, dass der Einsatz von Placebo im Kontrollarm eine geeignete Umsetzung der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet sein kann (2).

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt beobachtendes Abwarten operationalisiert als die Gabe von Placebo für die unter diesem Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation als zVT.

### **Endpunkte**

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1.3). Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (3). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patienten beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (4).

### **Studientypen**

Die Bewertung wird auf Grundlage einer RCT (KEYNOTE 564) zur oben genannten Fragestellung vorgenommen.

#### **4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung**

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird nach Studien von Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen gesucht. Um die in Abschnitt 4.2.1 benannte Fragestellung zu beantworten, werden für die Auswahl an klinischen Studien im Folgenden Ein- und Ausschlusskriterien definiert und in Tabelle 4-3 abgebildet.

Das untersuchte Anwendungsgebiet umfasst die bewertungsrelevante Patientenpopulation der erwachsenen Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen.

Die Prüfintervention ist Pembrolizumab als Monotherapie. Pembrolizumab (KEYTRUDA®) muss dabei gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion angewendet werden. Die Patienten sollten mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr behandelt werden (1).

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2019-B-055 die zVT zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit Nierenzellkarzinom fest mit Beobachtendem Abwarten und erläutert, dass der Einsatz von Placebo im Kontrollarm eine geeignete Umsetzung der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet sein kann (2). MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A) (2).

Es werden RCT, die Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen berichten, eingeschlossen.

Die Studiendauer bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, jedoch ist zu beachten, dass die zulassungskonforme adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr durchgeführt werden sollte (1).

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

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Adjuvante Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko <sup>a</sup> nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Monotherapie 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion (1)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Beobachtendes Abwarten (operationalisiert als Gabe von Placebo)	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 <sup>b</sup>
<p>a: Ein erhöhtes Rezidivrisiko ist definiert als intermediär-hohes oder hohes Rezidivrisiko oder M1-Status ohne Anzeichen einer Erkrankung (NED) (1)</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>mg: Milligramm; NED: No Evidence of Disease (Ohne Anzeichen einer Erkrankung); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>		

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden

(Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken:

- EMBASE
- MEDLINE

- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (5). Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen. Für die Suchen in den Datenbanken wird die Plattform Ovid verwendet.

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

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

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

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

Die Suchstrategie und die Anzahl der Treffer sind 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), welche AMIS seit 2020 ersetzt.

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

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik auf der Internetseite des G-BA. Als Suchbegriffe werden, sofern verfügbar, die EudraCT-Nummer, NCT-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publikationen genannte Studienbezeichnungen verwendet.

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

---

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

#### 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 der Studienregistersuche werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

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

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

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung

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

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

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

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

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

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

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

### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse

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

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

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

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**

Die vollständigen Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studie werden in Tabelle 4-15 dargestellt.

#### **4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte**

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

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (3). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patienten beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (4).

Die folgende Tabelle 4-4 bietet eine Übersicht sämtlicher im Dossier berichteten Endpunkte sowie deren Zuordnung zu den Endpunktkategorien. Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte ist nachfolgend zur Tabelle näher erläutert.

Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten der Studie KEYNOTE 564

Endpunktkategorien	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Gesamtüberleben</u></li> </ul>
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Krankheitsfreies Überleben</u></li> <li>• <u>Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)</u></li> <li>• <u>Zeit bis zur ersten Folgeoperation</u></li> <li>• <u>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Symptomskalen des EORTC QLQ-C30<sup>a</sup></li> <li>– FKSI-DRS</li> <li>– EQ-5D VAS</li> </ul> </li> </ul>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30</li> <li>– Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30</li> </ul> </li> </ul>
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Unerwünschte Ereignisse gesamt<sup>b</sup></li> <li>– Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>– Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</li> <li>– Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</li> </ul> </li> <li>• <u>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)<sup>b</sup></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)</li> <li>– Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)</li> <li>– Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)</li> <li>– Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)</li> </ul> </li> <li>• <u>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)<sup>b</sup></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Schwerwiegende AEOSI</li> <li>– Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</li> </ul> </li> </ul>
<p>a: Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des jeweiligen Lebensstandards abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist (6). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet</p> <p>b: Diese Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms; PT: Preferred Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; SOC: Systemorganklasse; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (7). Entsprechend wird dieser Endpunkt auch in § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt.

## Morbidität

### *Krankheitsfreies Überleben (DFS)*

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden nach vollständiger Resektion des Tumors mit kurativer Intention mit einem weiteren kurativen Therapieansatz behandelt. Ausgehend von einem kurativen Therapieansatz stellen Rezidive patientenrelevante Ereignisse dar (2).

Das Auftreten von Rezidiven kann in klinischen Studien als Krankheitsfreies Überleben abgebildet werden. Das Krankheitsfreie Überleben wurde in der Studie KEYNOTE 564 als der Zeitraum ab der Randomisierung bis zum ersten Wiederauftreten der Erkrankung (in Form von lokalen Rezidiven oder Fernmetastasen des Nierenzellkarzinoms) oder bis zum Tod jeglicher Ursache definiert. Das Krankheitsfreie Überleben, bewertet durch den Prüfarzt, ist primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 564 und wird auch für die Nutzenbewertung als Hauptanalyse herangezogen. In der doppelblinden Studie KEYNOTE 564 waren Patienten und Prüfarzt verblindet. Da dem Prüfarzt nicht bekannt war, welche Studienmedikation dem jeweiligen Patienten verabreicht wurde, kann eine mögliche Verzerrung der Bewertung durch den Prüfarzt diesbezüglich ausgeschlossen werden. Zudem spiegelt die Bewertung durch den Prüfarzt den realen Versorgungskontext wider.

Das Auftreten jedes Rezidivs ist als schwerwiegend zu betrachten, denn es bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Die Erkrankung an einem Nierenzellkarzinom und die ständige Bedrohung der Hoffnung auf Heilung durch das mögliche Auftreten von Rezidiven, stellen eine enorme psychische Belastung für die Patienten dar. In der Regel haben onkologische Patienten große Ängste im Hinblick auf einen Progress, Metastasen oder ein Rezidiv. Diese sogenannte Progredienzangst nimmt einen hohen Stellenwert ein, gerade bei Patienten, die sich eigentlich durch die operative Entfernung des Primärtumors in Remission befinden und hoffen, die Erkrankung überstanden zu haben. Zudem löst das Auftreten eines Rezidivs unmittelbar eine Therapieentscheidung aus, durch die auf den Patienten weitere umfangreiche, belastende therapeutische Interventionen zukommen (8).

Lokale Rezidive sind eher seltene Ereignisse (9, 10). Treten diese auf, so werden sie häufig durch eine erneute partielle oder eine radikale Nephrektomie entfernt. Operative Eingriffe sind immer risikobehaftet und Komplikationen wurden bei 20-40 % der Patienten, bei denen eine partielle Nephrektomie durchgeführt wurde, beobachtet (11, 12). Ein wiederholtes Operieren an der Niere erhöht zudem das Risiko für eine bleibende Beeinträchtigung der Nierenfunktion (13-16).

Wesentlich häufiger treten jedoch beim Nierenzellkarzinom Rezidive in Form von Fernmetastasen auf.

Das Auftreten von Rezidiven in Form von Fernmetastasen – nach Resektion des Primärtumors und der Hoffnung der Patienten, nun eigentlich geheilt zu sein – ist für die Patienten die belastendste Form des Rezidivs. Es handelt sich hierbei um einen Befund, der den irreversiblen Übergang einer kurativen Therapieoption in eine palliative Behandlungssituation bedeutet und

mit einer relevanten Verschlechterung der Prognose einhergeht. Patienten mit Fernmetastasen werden in das Stadium IV eingeteilt. Im Stadium IV liegt das relative 5-Jahres-Überleben nur noch bei 18,3 % (17). Die Behandlung hat vor allem zum Ziel, die Beschwerden zu lindern und die Lebenszeit zu verlängern. Mit zunehmender Metastasierung nehmen auch die krankheitsassoziierten Symptome entsprechend der Lokalisation der Metastasen zu (18, 19).

Sowohl aus medizinischer als auch aus statistischer Perspektive ist die Verlängerung des Krankheitsfreien Überlebens (verzögertes Auftreten von Rezidiven) und nicht so sehr die Verminderung der Rezidivrate unter der adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab für Patienten mit Nierenzellkarzinom als klinisch relevanter anzusehen. Daher wird das Krankheitsfreie Überleben in der vorliegenden Nutzenbewertung als TTE-Analyse ausgewertet.

So ist im Versorgungsalltag nicht nur die Frage relevant, ob ein Rezidiv auftritt, sondern auch der Zeitpunkt, wann das Rezidiv auftritt, für die Patienten von großer Bedeutung. Da die Patienten nur solange gesund sind, bis sie ein Rezidiv erleiden und ab dem Zeitpunkt der Rezidiv-Diagnose häufig lebenslang belastende Therapien über sich ergehen lassen müssen, ist das Ziel einer adjuvanten Behandlung Rezidive komplett oder so lange wie möglich zu vermeiden und das krankheitsfreie Überleben zu verlängern. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Pertuzumab (adjuvante Behandlung von Brustkrebs) wurde dies sowohl von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG) als auch von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bestätigt (20). Auch der G-BA, sowie das IQWiG berücksichtigen die Zeitpunkte der Rezidiv-Ereignisse und schließen in mehreren Verfahren den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (DFS) als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt in die Bewertung ein (21-23).

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

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

- Statistische Auswertungen für Nutzenbewertungen basieren häufig auf Interimsanalysen. Diese setzen jedoch keine feste Follow-up-Zeit für jeden einzelnen Patienten voraus, sondern finden eventgetrieben statt.

### ***Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)***

Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie ist ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit der adjuvanten Therapie. Besonders im adjuvanten Setting bedeutet eine Folgetherapie oftmals den Übergang von einer kurativen in eine palliative Therapiesituation, vor allem, wenn Fernmetastasen auftreten. Dies geht mit einer relevanten Verschlechterung der Prognose für den Patienten einher. Im Rahmen der Folgetherapie kann es zu einer Reihe von belastenden Nebenwirkungen kommen, daher bedeutet das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie für die Patienten eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen und ist damit in hohem Maße patientenrelevant. Als erste Folgetherapie werden systemische Therapien und/oder Radiotherapien berücksichtigt. Folgeoperationen werden in einer separaten Analyse berücksichtigt. Neben der primären Analyse wird ergänzend die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod dargestellt.

### ***Zeit bis zur ersten Folgeoperation***

Auch die Zeit bis zur ersten Folgeoperation ist ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit der adjuvanten Therapie. Die Notwendigkeit einer Folgeoperation ist meist durch das Auftreten eines lokalen Rezidivs bedingt. Operative Eingriffe sind immer risikobehaftet und Komplikationen wurden bei 20-40 % der Patienten, bei denen eine partielle Nephrektomie durchgeführt wurde, beobachtet (11, 12). Ein wiederholtes Operieren an der Niere erhöht zudem das Risiko für eine bleibende Beeinträchtigung der Nierenfunktion (13-16). Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet somit nicht nur eine enorme psychische Belastung für den Patienten, sondern ggf. Folgeoperationen, die mit einem hohen Komplikationsrisiko verbunden sind.

### ***Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand***

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung [...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen [...]“ können (24). Die Patienten im Anwendungsgebiet sind nach kompletter Resektion des Tumors tumorfrei und somit ist grundsätzlich auch von keiner Symptomatik des Nierenzellkarzinoms auszugehen. In der patientenberichteten Einschätzung der Symptomatik und des Gesundheitszustands spiegelt sich somit primär die Auswirkung des Nebenwirkungsprofils des verabreichten Wirkstoffs sowie ggf. nephrektomiebedingte Begleiterkrankungen wider. Entsprechend ist in dieser Patientenpopulation der Erhalt der Symptombefreiheit beim Vergleich eines Wirkstoffs gegenüber Placebo als großer Erfolg anzusehen und besonders positiv zu Werten.

Die Erfassung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgt über die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (25), FCSI-DRS (26, 27) und die EQ-5D VAS (28).

### 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 (25, 29-31). Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, von denen jeweils bis zu 5 verschiedene Fragen zu 5 Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion), zu 9 Symptomskalen/Einzelsymptomen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) und zur Skala Globaler Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen. Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.

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

### Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

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

#### *EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung (Fatigue)*

Die Erschöpfung ist ein überwältigendes, anhaltendes Gefühl der Erschöpfung, welches zu einer verminderten Fähigkeit, körperliche und geistige Arbeit auf dem gewohnten Niveau zu leisten, führt (32). Die Erschöpfung ist durch verminderte Körperkraft oder Belastbarkeit sowie vom Gefühl der Zermürbtheit, gesteigerter Irritation oder totalem Kräfteverschleiß gekennzeichnet (32, 33). Hierbei kann es zu einer besonders ausgeprägten Form der Erschöpfung kommen, die sich auch durch ausreichend Schlaf oder Schonung nicht bessert (34). Die Betroffenen fühlen sich nicht nur körperlich eingeschränkt, sondern beschreiben ihre Erschöpfung auch als psychisches Problem. Neben Symptomen wie Konzentrationsproblemen und Vergesslichkeit, führt die Antriebslosigkeit dazu, dass selbst die einfachsten Anforderungen wie unüberwindbare Hindernisse erscheinen. In so einer Situation fällt es besonders schwer, Therapie- oder Rehabilitationsmaßnahmen durchzustehen (34). Die Erschöpfung ist damit ein sehr belastendes Symptom für Patienten mit Krebserkrankungen, das die Lebensqualität und auch die Therapieadhärenz schwer beeinträchtigt (33, 35-37).

#### *EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen*

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den Nebenwirkungen einer medikamentösen Tumorthherapie, die den Patienten mit am stärksten belasten. Dabei sind Intensität und Dauer der Symptomatik nicht nur von der Art oder Dosierung der eingesetzten Substanz abhängig, sondern auch von patientenindividuellen Risikofaktoren (38). Bei der Übelkeit handelt es sich im Gegensatz zum Erbrechen eher um ein subjektives Gefühl. Es wird durch eine unangenehme und in Wellen auftretende Empfindung im Rachen, der Magengegend oder im Abdomen beschrieben, welches zu Brechreiz oder Erbrechen führen kann (39). Während die Kontrolle der

Übelkeit eine große Herausforderung darstellt, sind sogenannte Antiemetika auch im Rahmen einer Prophylaxe gegen Erbrechen mittlerweile fester Bestandteil einer Krebstherapie (40).

#### *EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen*

Schmerz wird als Ansteigen der sensorischen Empfindung von Teilen des Körpers beschrieben, die mit der subjektiven Erfahrung von Wahrnehmung eines Reizes bis hin zu schwerem Leiden verbunden wird (41). Im Zuge des invasiven Ausbreitens von Tumorzellen im Körper werden verschiedene Stufen von Schmerzintensität von den Betroffenen wahrgenommen. Dabei kann ein gleichzeitiges Empfinden von akutem und chronischem Schmerz auftreten. Für gewöhnlich wird der Tumorschmerz als dumpfe, wunde, brennende, stechende, wehenartige, ziehende, schneidende oder krampfartige Empfindung beschrieben, die schrecklich und unerträglich für die Betroffenen sein kann (41). Obwohl Schmerzen behandelt werden können, fürchtet sich jeder Krebspatient davor. Besonders starke und chronische Schmerzen können die Lebensqualität sehr beeinträchtigen und sogar das Auftreten einer psychischen Störung begünstigen (42, 43).

#### *EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)*

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

#### *EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit*

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

#### *EORTC QLQ-C30: Symptomskalen Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö*

Viele Krebspatienten leiden während einer Therapie unter gastrointestinalen Komplikationen wie zum Beispiel Diarrhö (48). Obwohl die Beschwerden auch von selbst abklingen können, können sie mitunter über einen längeren Zeitraum existieren. Begleitsymptome gastrointestinaler Beschwerden sind unter anderem Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Bauchschmerzen, Blähungen und allgemeine Unruhe (19, 49). In der Folge wird der Patient in seinen Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld des Patienten beeinträchtigt werden kann. Bei einer Krebserkrankung wird die allgemeine Schwäche der

Patienten durch die Belastungen gastrointestinaler Beschwerden noch verstärkt und die Lebensqualität der Patienten eingeschränkt (19).

### FKSI-DRS

Der FKSI-DRS ist ein validierter krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung spezifischer Symptome von Patienten mit Nierenzellkarzinom (50). Dieser wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren herangezogen (51, 52) und akzeptiert (53). Er stellt eine Subskala des FKSI-15 dar und umfasst 9 der 15 Fragen (26). Die 9 Fragen erfassen spezifische Symptome des Nierenzellkarzinoms zu Energielosigkeit, Schmerzen, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Erschöpfung (Fatigue), Kurzatmigkeit, Husten, Hämaturie und Einschränkungen durch Fieber. Der FKSI-DRS ist ein in der Indikation des Nierenzellkarzinoms häufig eingesetzter Fragebogen, dessen Validität und Reliabilität bestätigt wurde (26, 27). Beim FKSI-DRS-Score bilden hohe Werte eine niedrige Belastung und niedrige Werte eine hohe Belastung durch krankheitsspezifische Symptome ab.

Im Folgenden werden die einzelnen Items des FKSI-DRS näher erläutert:

#### *Energielosigkeit*

Beim Nierenzellkarzinom äußert sich Energielosigkeit in Ermüdung, Schläfrigkeit oder Schwäche und einem hohen Ruhebedürfnis der Patienten. Die Erkrankung selbst oder/und die Begleiterscheinungen der Krebstherapie können dafür ursächlich sein (54). Energielosigkeit kann die täglichen Aktivitäten und die Lebensqualität der Patienten stark beeinflussen (55). Energielosigkeit lässt sich nur schwer behandeln und ist damit ein sehr belastendes Symptom, das ihre Lebensqualität und auch die Therapieadhärenz deutlich beeinträchtigen kann.

#### *Schmerzen*

Beim Nierenzellkarzinom können lokal bedingte Symptome als Flankenschmerzen auftreten (18). Doch insbesondere Metastasierungen, wie zum Beispiel Knochenmetastasen, können zu erheblichen Schmerzen bei Patienten führen (56). Körperlicher Schmerz wird von den Patienten als sehr belastend empfunden, obwohl generell das Schmerzempfinden als subjektiv gewertet wird. Neben dem körperlichen Schmerz spielen zudem auch die psychischen Auswirkungen eine große Rolle. Besonders starke und chronische Schmerzen können die Lebensqualität von Krebspatienten sehr beeinträchtigen und sogar das Auftreten einer psychischen Störung begünstigen (42, 43).

#### *Gewichtsverlust*

Eine Begleiterscheinung bei Patienten mit Nierenzellkarzinom ist unter anderem auch eine Gewichtsabnahme, die besonders im palliativen Setting der Erkrankung zunimmt (57). Die Gründe dafür können zum einen eine anstrengende Therapie sein oder zum anderen auch das Fortschreiten der Erkrankung. Mit einem Gewichtsverlust geht auch eine Abnahme der Leistungsfähigkeit einher, die eine anhaltende Erschöpfung der Patienten verursachen kann (32).

### *Knochenschmerzen*

Knochenmetastasen sind nach den Lungenmetastasen der zweithäufigste Lokalisationsort für Metastasen beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (8). Häufig treten diese in tragenden Skelettabschnitten, zum Beispiel im Achsenskelett, proximalen Femur und proximalen Humerus auf (8). Wenn Knochenmetastasen Druck auf die Schmerzrezeptoren der Knochenhäute ausüben, entsteht für den Patienten ein Knochenschmerz, der meist zunächst bei körperlicher Belastung auftritt (56). Knochenschmerzen können jedoch auch zu einem für Patienten belastenden Dauerschmerz führen und auch Knochenbrüche können darauf zurückzuführen sein (56).

### *Erschöpfung (Fatigue)*

Der FKSI-DRS erfasst die Erschöpfung von Patienten. Eine dauerhafte Erschöpfung bei einer Krebserkrankung wird als „Fatigue“ bezeichnet. Die Fatigue ist eines der häufigsten Symptome bei Krebspatienten (54, 58). Die Fatigue wird von Patienten als Erschöpfungs- und Müdigkeitsgefühl beschrieben, das auch die Leistungsfähigkeit verringert (32). Die Betroffenen fühlen sich nicht nur körperlich eingeschränkt, sondern beschreiben ihre Erschöpfung auch als psychisches Problem. In so einer Situation fällt es besonders schwer, Therapie- oder Rehabilitationsmaßnahmen durchzustehen (32).

### *Kurzatmigkeit*

Beim Nierenzellkarzinom kann es durch die Bildung von Metastasen zu Symptomen wie persistierender Kurzatmigkeit, Atemnot (Dyspnoe) oder Husten kommen. Lungenmetastasen sind der häufigste Lokalisationsort für Metastasen beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (8). Kurzatmigkeit stellt für den Patienten ein sehr unangenehmes Gefühl dar, da Patienten nur mit Mühe atmen können, was von dem Gefühl begleitet werden kann, nicht genügend Luft zu bekommen (44). Aufgrund dessen gehört die Kurzatmigkeit zu den Symptomen, die von den Patienten am schlimmsten wahrgenommen werden und zu einer starken Beeinträchtigung des Alltags und der Lebensqualität führt.

### *Husten*

Der Husten tritt ähnlich wie das Symptom der Kurzatmigkeit meist durch Metastasen in der Lunge beim Nierenzellkarzinom auf. Lungenmetastasen gelten als häufigster Lokalisationsort für Metastasen beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (8). Nicht nur der Husten selbst kann für den Patienten belastend sein, sondern Husten kann auch zu weiteren Beeinträchtigungen wie Schlafstörungen führen und kann aufgrund der Geräusche auch ein psychosoziales Problem darstellen, das die Lebensqualität der Patienten stark einschränkt.

### *Hämaturie*

Blut im Urin, also eine Hämaturie, bei Patienten mit Nierenzellkarzinom kann durch den Primärtumor oder durch dessen Metastasen bedingt sein (8). Es kann eine endoskopische Ausräumung notwendig werden, wenn es zu blutungsbedingte Komplikationen, wie zum Beispiel Flankenschmerzen kommt (8).

### *Einschränkungen durch Fieber*

Patienten mit Nierenzellkarzinom leiden oftmals auch an grippeähnlichen Symptomen wie beispielsweise Fieber und Müdigkeit (18). Diese Symptome können den Patienten neben der Tumorthherapie zusätzlich schwächen.

### 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 (59). Er besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der VAS. Das deskriptive System besteht aus fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus. Diese werden zu einem Nutzwert zusammengefasst, der für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden kann. Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein. 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 (60). In der Nutzenbewertung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wird die EQ-5D VAS allerdings nicht der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, sondern der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Daher werden die Ergebnisse des EQ-5D VAS im vorliegenden Dossier unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung [...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen [...]“ können (24). Die Patienten im Anwendungsgebiet sind nach kompletter Resektion des Tumors tumorfrei und somit ist grundsätzlich auch von keiner Symptomatik des Nierenzellkarzinoms auszugehen. In der patientenberichteten Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegelt sich somit primär die Auswirkung des Nebenwirkungsprofils des verabreichten Wirkstoffs sowie ggf. nephrektomiebedingte Begleiterkrankungen als auch die psychische Belastung durch die Grunderkrankung, insbesondere die Angst vor dem Auftreten eines Rezidivs, auf das Wohlbefinden des Patienten wider. Entsprechend ist in dieser Patientenpopulation, während der adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms, der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beim Vergleich eines Wirkstoffs gegenüber Placebo als großer Erfolg anzusehen und besonders positiv zu werten. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt über den validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 (25).

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

### Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30

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

### Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

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

#### *EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion*

Körperliche Funktionsstörungen betreffen die Mobilität und Bewegung, kognitive Funktionseinschränkungen oder auch sensorische Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben wie beispielsweise beim Essen, Anziehen und Waschen. Im Besonderen zählen dazu körperliche Schwäche, Fatigue, fehlende körperliche Leistungsfähigkeit, Schmerzen, Schlafprobleme, Übelkeit oder Erbrechen. Krebspatienten sind im Verlauf ihrer Therapie durch die Nebenwirkungen der Behandlung oder deren Folgen stark eingeschränkt. Es konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl belastender Symptome und der Lebensqualität gezeigt werden (61).

#### *EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion*

Eine Krebserkrankung kann außer körperlichen auch psychische und soziale Probleme verursachen. Zu den psychischen Funktionsstörungen trägt besonders die Einschränkung der emotionalen Funktionsfähigkeit und der emotionalen Rollenfunktion bei (62). Krebspatienten werden aus ihren alltäglichen Aufgaben und Lebensplänen herausgerissen und sind mit der Angst konfrontiert, ihren bisherigen Rollen (in Arbeit und Freizeitaktivitäten) nicht mehr gerecht zu werden. Viele Krebspatienten leiden unter einem Verlust sozialer Rollenfunktionen in der Partnerschaft, der Familie, im Berufsleben oder auch im individuellen Netzwerk (63).

#### *EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion*

Zu psychischen Problemen zählen alle Einschränkungen des allgemeinen psychischen Befindens: Sorgen der Krebspatienten, Angst vor einem Progress, existenzielle und soziale Ängste, Depressivität, Niedergeschlagenheit, Demoralisierung, Antriebsstörungen oder ein sozialer Rückzug (64). Darüber hinaus können die Patienten an Problemen der Selbstwahrnehmung, Körperbildstörungen, Scham, Wut oder Aggression leiden. Eine allgemeine hohe psychische Belastung tritt bei sehr vielen Patienten auf. In einer multizentrischen Studie von Mehnert (65), die Krebspatienten in allen Stadien einschloss, betrug die 4-Wochen-Prävalenz für eine psychische Erkrankung 31,8 %. Psychische Belastungen, körperliche Funktionsstörungen und Schmerzen stehen dabei in enger Wechselwirkung. So können körperliche Funktionsstörungen oder Schmerzen die psychische Belastung erhöhen und auch psychische Belastungen können die wahrgenommenen körperlichen Einschränkungen verstärken (43).

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion*

Viele Krebspatienten oder Remissionspatienten leiden unter kognitiven Veränderungen und Beeinträchtigungen (66). Dabei sind die am häufigsten identifizierten kognitiven Bereiche, die von Krebs betroffen sind, das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit (Konzentration und Erinnerung) und die exekutive Funktion (43, 67). Diese Dysfunktion steht im Zusammenhang mit einer verminderten Produktivität, sowie eingeschränkten sozialen Aktivitäten (68). Patienten berichten außerdem von Schwierigkeiten beim Autofahren oder beim Lesen, was deren Lebensqualität schwer beeinträchtigt (69).

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion*

Auch soziale Probleme können zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität führen. Dazu zählen Einsamkeit, soziale Isolation, Kommunikationseinschränkungen, Einschränkungen der Kontaktfähigkeit oder der Entscheidungsfähigkeit und Konflikte in sozialen Interaktionen, zum Beispiel mit der Familie oder Angehörigen (43). In der Folge wird der Patient in seinen Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld beeinträchtigt werden kann.

**Nebenwirkungen***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten*

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

*Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)*

Für Unerwünschte Ereignisse gesamt (Systemorganklasse [System Organ Class, SOC] und Preferred Term PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden einzelne SOC – kodiert nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.0 – betrachtet. Die Darstellung von ausgewählten SOC und PT erfolgt ergänzend nach den in Tabelle 4-5 genannten Kriterien.

*Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)*

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

**4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden****Auswertungspopulationen***Intention-To-Treat (ITT)*

Die Intention-To-Treat (ITT)-Population ist definiert als alle randomisierten Patienten. Auswertungen auf Basis der ITT-Population erfolgen nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet,

dass Patienten der Behandlungsgruppe zugeordnet werden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

Die ITT-Population wird für die Analysen sämtlicher Wirksamkeitsendpunkte herangezogen.

### ***All-Participants-as-Treated (APaT)***

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

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

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

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

Die FAS-Population wurde für die Analysen sämtlicher patientenberichteter Endpunkte herangezogen (EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS, EQ-5D VAS).

## **Auswertungsmethoden**

Auswertungen werden durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Die Analysemethode unterscheidet sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts und wird im Folgenden beschrieben.

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

Alle im Dossier dargestellten Hauptanalysen zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Krankheitsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie, Zeit bis zur ersten Folgeoperation sowie zu der Endpunktkategorie Nebenwirkungen (ausgenommen Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse [SOC und PT]) werden mit Hilfe von TTE-Analysen ausgewertet. Die Bestimmung des HR inklusive des zugehörigen 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik; Score Test im Fall von 0 Ereignissen in einem der Studienarme) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, stratifiziert nach dem Metastasenstatus (M1 NED vs. M0). Innerhalb von M0 wird zusätzlich nach den beiden Variablen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Region (USA vs. Nicht-USA) stratifiziert. Die Behandlung wird als Kovariable in das Modell mit aufgenommen. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird ein unstratifiziertes Modell verwendet.

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

#### Auswertungsmethode der Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Für die Gesamtraten der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) und Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT), welche die unter Tabelle 4-5 genannten Inzidenzkriterien erfüllen, werden adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI- und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Der Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse wird auf Ebene von SOC bzw. PT deskriptiv berichtet.

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

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

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wird unterstützend zu dem nominalen p-Wert ein adjustierter p-Wert dargestellt. Dieser p-Wert wird auf SOC-Ebene anhand der False Discovery Rate (FDR) Methodik (70) bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik (71) berechnet. Durch Berücksichtigung des adjustierten p-Wertes können falsch positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes aufgedeckt und somit der Einfluss des multiplen hierarchischen Testens auf die Ergebnisinterpretation der unerwünschten Ereignisse nach SOC bzw. PT kontrolliert werden.

#### **Longitudinale Endpunkte**

Alle patientenberichteten Endpunkte (EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS, EQ-5D VAS) werden mittels MMRM mit festen und zufälligen Effekten berechnet. Hierbei gehen die Daten jeder Visite eines Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum in die Berechnungen mit ein. Die Auswertung mittels MMRM ermöglicht damit eine höhere Präzision der Parameterschätzungen.

Die Berechnung der MMRM erfolgt sowohl unter Verwendung fester als auch zufälliger Effekte. Als Kovariablen werden die Behandlung, die Stratifizierungsfaktoren (M1 NED vs. M0 und innerhalb von M0: ECOG-Leistungsstatus [0 vs. 1] und Region [USA vs. Nicht-USA]), der Erhebungszeitpunkt sowie der Ausgangswert als feste Effekte in das Modell eingeschlossen. Zudem wird der Erhebungszeitpunkt als zufälliger Effekt in dem Modell berücksichtigt. Im Fall von Konvergenzproblemen wird der letzte Zeitpunkt sukzessive aus dem Modell ausgeschlossen, bis eine Konvergenz erreicht wird. Patienten mit fehlenden Werten zu Baseline werden aus der Modellberechnung ausgeschlossen. Der geschätzte Behandlungseffekt wird als mittlere Veränderung gegenüber dem Wert zu Baseline (least square means) dargestellt. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen werden durch eine Mittelwertdifferenz inklusive des zugehörigen 95 %-KI angegeben. Falls der Nulleffekt der Mittelwertdifferenz nicht im Konfidenzintervall liegt, wird darüber hinaus die SMD in Form von Hedges' g inklusive des zugehörigen 95 %-KI gezeigt. Durch den Abgleich des KI mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 je nach Effektrichtung wird gewährleistet, dass eine signifikante Mittelwertdifferenz mit hinreichender Sicherheit auch klinisch relevant ist (4).

Hedges' g berechnet sich nach der folgenden Formel:

$$g = \frac{\left(1 - \frac{3}{4(n_1 + n_2 - 2) - 1}\right) \times \text{Mittelwertdifferenz}}{\text{gepoolte Standardabweichung}},$$

wobei  $n_1$  und  $n_2$  die Anzahl der in die Analyse einbezogenen Patienten im Pembrolizumab- bzw. Placebo-Arm sind. Die Mittelwertdifferenz (Änderung zu Baseline) ergibt sich aus der MMRM-Analyse.

Eine grafische Darstellung der Entwicklung der Therapieeffekte im Zeitverlauf erfolgt anhand der Populationseffekte getrennt nach Studienarmen. Diese werden durch die Anwendung eines ANCOVA-Modells für Messwiederholungen bestimmt. Die grafische Darstellung umfasst die Mittelwerte inklusive des zugehörigen Standardfehlers für jeden Zeitpunkt.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. 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.*

Da für die vorliegende Nutzenbewertung nur eine relevante Studie vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Aus diesem Grund wird auf eine Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen verzichtet.

---

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

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

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

#### 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.*

Bei den Analysen des primären Endpunkts Krankheitsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 564 werden zur Überprüfung der Robustheit drei Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Wie aus Tabelle 4-6 zu entnehmen, unterscheiden sich Haupt- und Sensitivitätsanalysen in den Annahmen zum Zensierungs- und Ereignismechanismus in den in das Cox-Proportional-Hazard-Modell eingehenden Stratifizierungsfaktoren sowie in der Durchführung der radiologischen Beurteilung.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1 berichtet.

Tabelle 4-6: Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt Krankheitsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 564

	Hauptanalyse	Sensitivitäts-analyse 1 (Zensierung)	Sensitivitäts-analyse 2 (Stratifizierung)	Sensitivitäts-analyse 3 (Radiologische Beurteilung)
<i>Zensierungs- und Ereignismechanismus - Situation</i>				
Kein Rezidiv und kein Tod; keine neue gegen den Tumor gerichtete Therapie initiiert	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung
Kein Rezidiv und kein Tod; neue gegen den Tumor gerichtete Therapie initiiert	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung vor Initiierung einer neuen gegen den Tumor gerichteten Therapie	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung

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

	Hauptanalyse	Sensitivitäts-analyse 1 (Zensierung)	Sensitivitäts-analyse 2 (Stratifizierung)	Sensitivitäts-analyse 3 (Radiologische Beurteilung)
Rezidiv oder Tod dokumentiert nach $\leq 1$ fehlender Krankheitsbewertung und vor Initiierung einer neuen gegen den Tumor gerichteten Therapie, falls zutreffend	Ereignis zum Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs oder Todes	Ereignis zum Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs oder Todes	Ereignis zum Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs oder Todes	Ereignis zum Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs oder Todes
Rezidiv oder Tod dokumentiert nach $\geq 2$ aufeinanderfolgenden fehlenden Krankheitsbewertungen oder vor Initiierung einer neuen gegen den Tumor gerichteten Therapie, falls zutreffend	Ereignis zum Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs oder Todes	Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den $\geq 2$ fehlenden Krankheitsbewertungen und einer neuen gegen den Tumor gerichteten Therapie, falls zutreffend	Ereignis zum Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs oder Todes	Ereignis zum Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs oder Todes
<i>Zensierungs- und Ereignismechanismus - Situation</i>				
Nachweis der Erkrankung zu Baseline gemäß BICR	-	-	Zensierung zu Baseline	Zensierung zu Baseline
<i>Stratifizierungsfaktoren</i>				
Stratifizierungsfaktoren (Randomisierung) in der Analyse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastasenstatus (M1 NED vs. M0)</li> <li>• Innerhalb M0 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)</li> <li>○ Region (USA vs. Nicht-USA)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastasenstatus (M1 NED vs. M0)</li> <li>• Innerhalb M0 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)</li> <li>○ Region (USA vs. Nicht-USA)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastasenstatus (M1 NED vs. M0)</li> <li>• Innerhalb M0 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)</li> <li>○ Region (USA vs. Nicht-USA)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastasenstatus (M1 NED vs. M0)</li> <li>• Innerhalb M0 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)</li> <li>○ Region (USA vs. Nicht-USA)</li> </ul> </li> </ul>
Zusätzliches Stratum in der Analyse	-	-	Erkrankung zu Baseline (BICR) (Ja vs. Nein)	-
<i>Durchführung der radiologischen Beurteilung</i>				
Radiologische Beurteilung	Verblindeter Prüfarzt <sup>a</sup>	Verblindeter Prüfarzt <sup>a</sup>	Verblindeter Prüfarzt <sup>a</sup>	BICR (post-hoc)
a: Zur Bestätigung eines Rezidivs waren eine Biopsie oder eine zytologische Untersuchung ausdrücklich empfohlen BICR: Blinded Independent Central Review; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NED: No Evidence of Disease (Ohne Anzeichen einer Erkrankung)				

#### 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 4.3.1.3.1.4.3).

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

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

Das Vorgehen bei der Betrachtung von Subgruppen gliedert sich in zwei Schritte.

1. Im ersten Schritt wird ermittelt, welche Endpunkte und zugehörigen Subgruppenmerkmale in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Betrachtung von Subgruppenanalysen herangezogen werden.

2. Der zweite Schritt befasst sich mit der Durchführung von Subgruppenanalysen und dem methodischen Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen.

### **Schritt 1: Auswahl von Endpunkten (inkl. SOC und PT) und zugehörigen Subgruppenmerkmalen**

Für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden entsprechend der Verfo des G-BA Subgruppen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Region dargestellt. Zudem werden alle a priori definierten Subgruppenmerkmale für den primären Endpunkt Krankheitsfreies Überleben dargestellt.

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

- Unerwünschte Ereignisse gesamt:  
[Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm]  
**ODER**  
[Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm]
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5):  
[Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm]  
**ODER**  
[Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm]

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

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

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

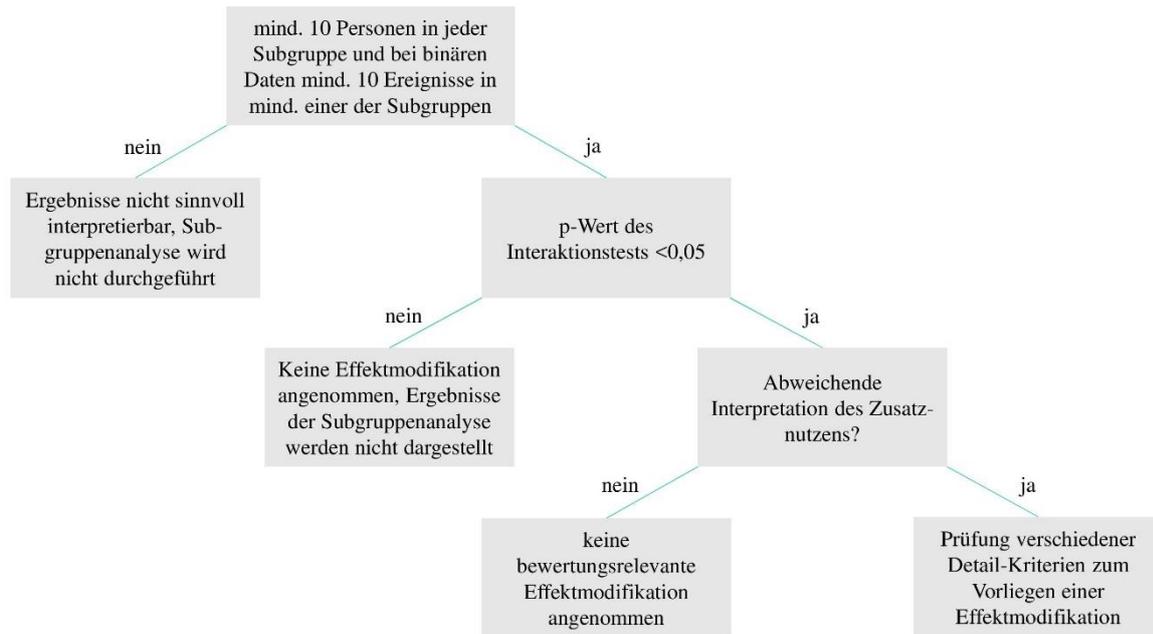


Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen [Eigene Darstellung]

Vor Durchführung des Interaktionstests wird geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patienten in den Subgruppen eingeschlossen war und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten waren, um das Ergebnis der Subgruppenanalysen sinnvoll interpretieren zu können. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.1 wird ein Interaktionstest folglich nur dann durchgeführt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind (4) – sollten diese nicht erfüllt sein, erfolgt lediglich eine deskriptive Darstellung der Subgruppe:

Tabelle 4-7: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.1

	Pembrolizumab		Placebo	
	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis <sup>a</sup>	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis <sup>a</sup>
Kategorie 1	N <sub>1</sub>	n <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	n <sub>2</sub>
Kategorie 2	N <sub>3</sub>	n <sub>3</sub>	N <sub>4</sub>	n <sub>4</sub>

a: Zusätzliches Kriterium bei binären und TTE-Endpunkten  
 IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; N: Anzahl der Patienten; n: Patienten mit Ereignis; TTE: Time-To-Event

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

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

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für alle relevanten Endpunkte tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Für Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) wird davon ausgegangen, dass kein unterschiedlicher Effekt in den Subgruppen vorliegt. Aus diesem Grund ist ausschließlich das Ergebnis der Gesamtstudie relevant. Auf eine Darstellung der jeweiligen Analysen im Ergebnisteil des Dossiers wird in diesem Fall verzichtet. Zur Sicherstellung der formalen Vollständigkeit werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest dem Dossier in Anhang 4-G beigelegt.

Ein zum Niveau  $\alpha = 0,05$  signifikantes Ergebnis im Interaktionstest wird zunächst als statistisches Signal für einen Unterschied zwischen den Subgruppen gewertet, es erfolgt eine ausführliche Darstellung dieser Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.2.2. Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist jedoch zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit, also per Definition, zu einem falsch positiven Ergebnis führt. Ein signifikanter Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine detaillierte Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

Hierbei wird zunächst geprüft, ob sich aufgrund der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen Unterschiede in der Interpretation des Zusatznutzens zwischen den Subgruppenanalysen und den Analysen der Gesamtstudienpopulation ergeben. Diese Prüfung umfasst beispielsweise das Vorliegen eines Zusatznutzens in einer Subgruppe, in der zuvor kein Zusatznutzen vorlag, oder das Vorliegen eines unterschiedlichen Ausmaßes des Zusatznutzens in den Subgruppen. Ergibt die Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren KI keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens, so wird keine bewertungsrelevante Effektmodifikation angenommen.

Aufgrund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Hierzu werden in Anlehnung an die EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen (72, 73):

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?

- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?
- Liegen zur möglichen Effektmodifikation bereits ähnliche Ergebnisse aus anderen Studien vor?

### Analysierte Subgruppen

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

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1)
- Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)

Für den primären Endpunkt Krankheitsfreies Überleben werden zudem folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Metastasenstatus (M0 vs. M1 NED)
- Art der Nephrektomie (partiell vs. radikal)
- Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Status (Combined Positive Score [CPS] < 1 vs. CPS ≥ 1)
- Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)
- Krankheitsstatus zu Baseline gemäß BICR (NED vs. Nicht-NED)

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed

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

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

Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

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

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

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

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

---

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

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

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

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

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

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

- *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.*

Da eine geeignete Studie für einen direkten Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zVT identifiziert wurde, wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier abgesehen und auf die Beschreibung der Methodik indirekter Vergleiche verzichtet.

### 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 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
KEYNOTE 564	ja	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: 102 Monate  Datenschnitte: 1. Datenschnitt: 14. Dezember 2020 2. Datenschnitt: 14. Juni 2021	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen <u>Kontrollarm:</u> Placebo
MK-6482-022	nein	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: 8 Jahre	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 400 mg i. v. alle sechs Wochen in Kombination mit Belzutifan 120 mg oral einmal täglich <u>Kontrollarm:</u> Pembrolizumab 400 mg i. v. alle sechs Wochen in Kombination mit Placebo oral einmal täglich

i. v.: intravenös; mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-8 ist der 11. Mai 2022.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MK-6482-022	Nicht E2
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche wurde am 04. Mai 2022 in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane auf der Ovid-Plattform durchgeführt.

Die Recherche nach Publikationen mit Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen und der in Abschnitt 4.2.2 genannten zVT, ergab 1.070 potenziell relevante Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 199) wurden die verbliebenen 871 Publikationen gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer

Relevanz selektiert. Von diesen wurden 870 Publikationen als nicht themenrelevant klassifiziert. Die verbleibende Publikation wurde im Volltext gesichtet, als relevant erachtet und eingeschlossen (siehe Abbildung 3).

Die Publikation der Studie KEYNOTE 564 von Choueri et al. erfüllt die Einschlusskriterien für die im vorliegenden Dossier untersuchte Patientenpopulation (74). Die Studie vergleicht Pembrolizumab gegenüber Placebo.

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

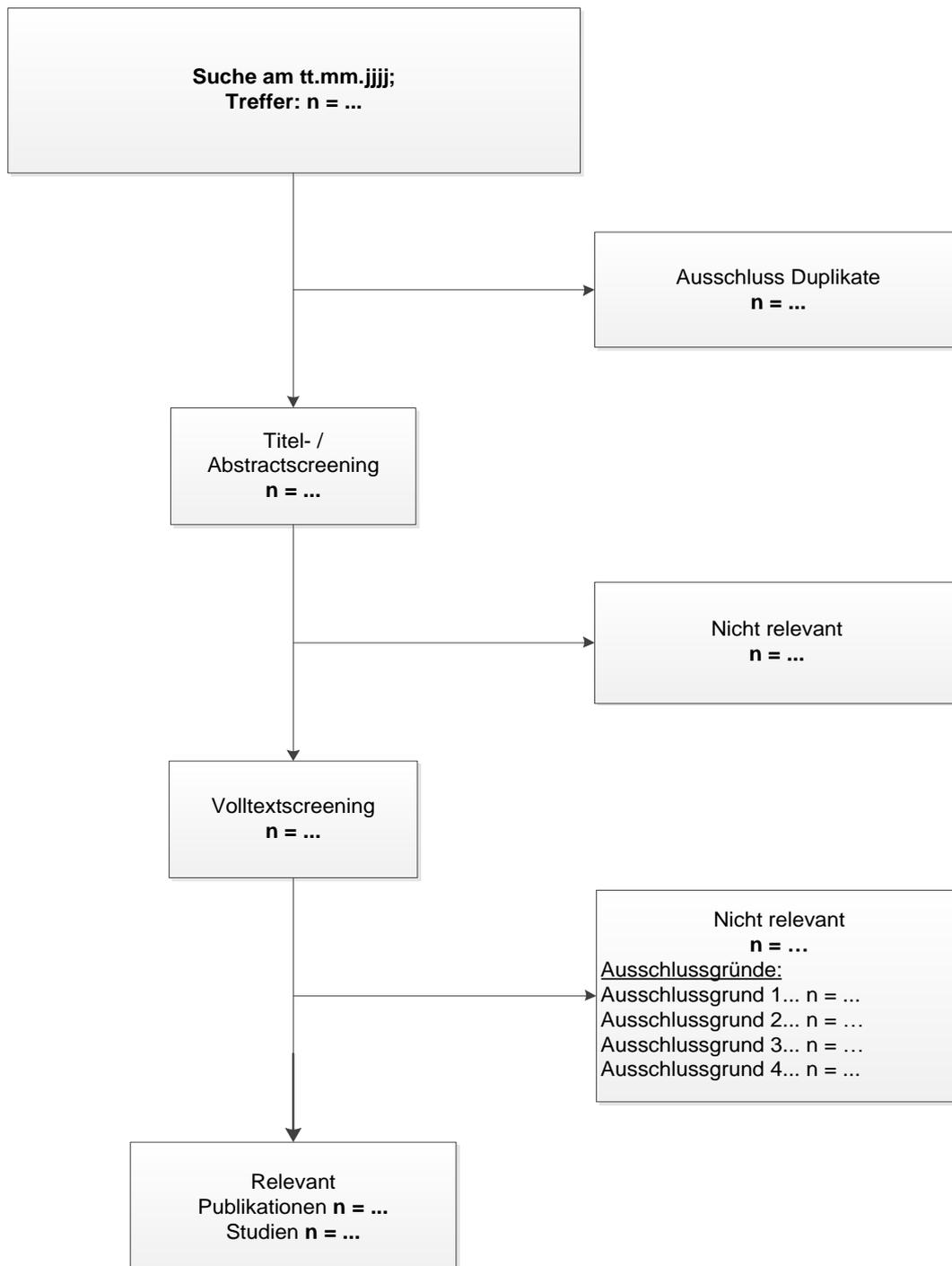


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

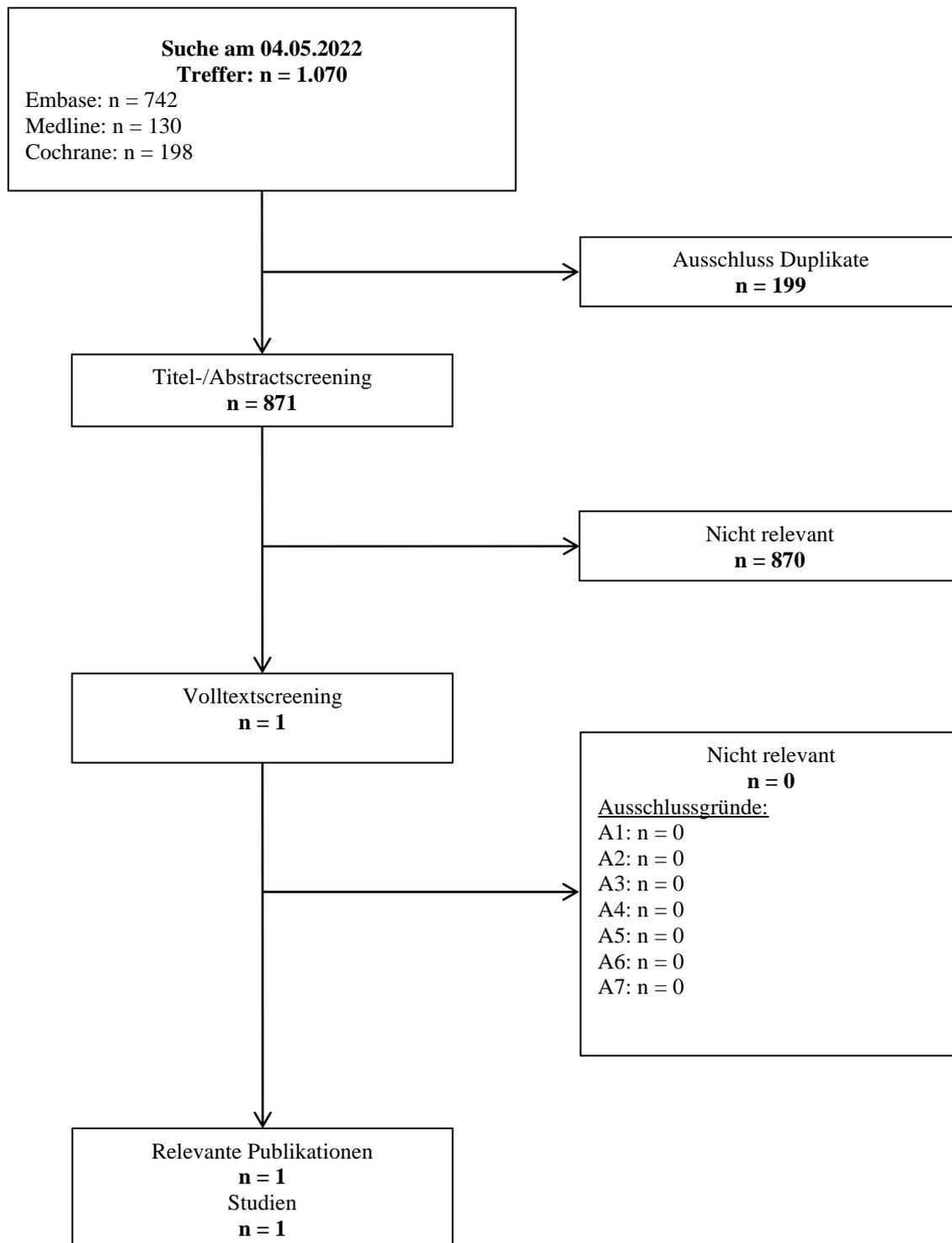


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 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 4-8) 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 Recherche erfolgte am 03. Mai 2022 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet. Die Suche für die bewertungsrelevante Population nach erwachsenen Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen ergab eine relevante Studie zu Pembrolizumab (Tabelle 4-10). Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt. Über das Suchportal der EMA sowie der AMIce-Datenbank konnten bei der Suche am 06. Mai 2022 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge oder der Studienbericht identifiziert werden.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)
KEYNOTE 564	ClinicalTrials.gov (75) EU-CTR (76) ICTRP-Suchportal (77)	ja	ja	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-10 ist der 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 4-8) 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.

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
-	-	-	-	-

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RTC: Randomisierte kontrollierte Studie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-11 ist der 06. 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 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>Placebo-kontrolliert (zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>						
KEYNOTE 564	ja	ja	nein	ja (78)	ja (75-77)	ja (74)
<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; RTC: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

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

#### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 564	Randomisiert, placebo-kontrolliert, Phase III, doppelblind, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen <sup>a</sup>	Studienpopulation: Pembrolizumab (N <sup>a</sup> = 496) Placebo (N <sup>a</sup> = 498)	Studiendauer: Screening: Bis zu 42 Tage vor Therapiebeginn  Behandlung mit Pembrolizumab oder Placebo: Bis zu maximal 17 Zyklen oder bis zur Bestätigung eines Rezidivs oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität <sup>b</sup>  Nachbeobachtung: 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen <sup>c</sup>	<u>212 Studienzentren in 21 Ländern:</u> Argentinien (10) Australien (7) Brasilien (10) Chile (9) Deutschland (14) Finnland (5) Frankreich (10) Irland (1) Italien (7) Japan (21) Kanada (10) Kolumbien (6) Korea (4) Niederlande (2) Polen (13) Russland (11) Spanien (8) Taiwan (4) Tschechische Republik (6) USA (47) Vereinigtes Königreich (7)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Krankheitsfreies Überleben  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben Rezidivspezifisches Überleben Ereignisfreies Überleben Krankheits-symptomatik (Symptomskalen EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS) Gesundheits-bezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30) Nebenwirkungen  <u>Explorative Endpunkte:</u> Krankheits-symptomatik (EQ-5D VAS)

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
				<u>Datenschnitte:</u> 1. Datenschnitt: 14. Dezember 2020 <sup>d</sup> 2. Datenschnitt: 14. Juni 2021 <sup>d</sup>	<u>Studienperiode:</u> 06/2017 – noch laufend	
<p>a: Ein erhöhtes Rezidivrisiko ist definiert als intermediär-hohes oder hohes Rezidivrisiko oder M1-Status ohne Anzeichen einer Erkrankung (NED)</p> <p>a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat, Studienpopulation</p> <p>b: Weitere Gründe für das Ende einer Behandlung: Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Studienteilnehmers oder dessen gesetzlichen Vertreters, Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes (Gesundheitszustand des Studienteilnehmers, persönliche Umstände des Studienteilnehmers oder Non-Compliance der Studienteilnehmer), Schwangerschaft oder Administrative Gründe</p> <p>c: Bei Patienten, die auf eine Folgetherapie gewechselt haben, kann sich die Nachbeobachtungszeit auf 30 Tage reduzieren</p> <p>d: Für die Ableitung des Zusatznutzens wird der 1. Datenschnitt (Interimsanalyse I) und der 2. Datenschnitt (EMA-Datenschnitt) herangezogen. Für die Endpunkte, welche im 2. Datenschnitt (EMA-Datenschnitt) analysiert wurden, wird dieser aufgrund der längeren Beobachtungsdauer für die Ableitung des Zusatznutzens verwendet</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FKS1-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms; ITT: Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten; NED: No Evidence of Disease (Ohne Anzeichen einer Erkrankung); VAS: Visuelle Analogskala</p>						

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Pembrolizumab	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
KEYNOTE 564	Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen für bis zu 1 Jahr (maximal 17 Zyklen) oder bis zur Bestätigung eines Rezidivs oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-13)	Placebo i. v. alle drei Wochen für bis zu 1 Jahr (maximal 17 Zyklen) oder bis zur Bestätigung eines Rezidivs oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-13)	<p><u>Erlaubte Begleittherapien:</u> Begleitmedikationen, die für das Wohlergehen der Patienten notwendig sind.</p> <p><u>Nicht erlaubte Begleittherapien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antineoplastische systemische Chemotherapien oder biologische Therapien</li> <li>• Immuntherapien, die nicht im Protokoll spezifiziert sind</li> <li>• Chemotherapien, die nicht im Protokoll spezifiziert sind</li> <li>• Andere Prüfpräparate als Pembrolizumab</li> <li>• Radiotherapie</li> <li>• Lebendimpfstoffe</li> <li>• Systemische Glukokortikoide, falls diese nicht zum Nebenwirkungsmanagement angewendet werden</li> </ul>
i. v. intravenös; mg: Milligramm			

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

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 496	Placebo N <sup>b</sup> = 498
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Weiblich	149 (30,0)	139 (27,9)
Männlich	347 (70,0)	359 (72,1)
<b>Alter (Jahre)</b>		
Mittelwert (SD)	58,3 (10,6)	58,6 (11,0)
Median (Q1; Q3)	60,0 (51,0; 66,0)	60,0 (52,0; 67,0)
Min, Max	27,0; 81,0	25,0; 84,0
<b>Alter, n (%)</b>		
<65	338 (68,1)	326 (65,5)
≥65	158 (31,9)	172 (34,5)
<b>Region des Studienzentrums, n (%)</b>		
Nordamerika	133 (26,8)	125 (25,1)
Europäische Union	188 (37,9)	187 (37,6)
Rest der Welt	175 (35,3)	186 (37,3)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 496	Placebo N <sup>b</sup> = 498
<b>Region, n (%)</b>		
WHO Stratum A	322 (64,9)	327 (65,7)
Rest der Welt	174 (35,1)	171 (34,3)
<b>ECOG-Leistungsstatus, n (%)</b>		
0	421 (84,9)	426 (85,5)
1	75 (15,1)	72 (14,5)
<b>Art der Nephrektomie, n (%)</b>		
Partiell	37 (7,5)	38 (7,6)
Radikal	459 (92,5)	460 (92,4)
<b>PD-L1 Status, n (%)</b>		
CPS < 1	124 (25,0)	113 (22,7)
CPS ≥ 1	365 (73,6)	383 (76,9)
Fehlend	7 (1,4)	2 (0,4)
<b>Primärtumor, n (%)</b>		
T1	11 (2,2)	15 (3,0)
T2	27 (5,4)	33 (6,6)
T3	444 (89,5)	437 (87,8)
T4	14 (2,8)	13 (2,6)
<b>Tumor Grad, n (%)</b>		
Grad 1	19 (3,8)	16 (3,2)
Grad 2	153 (30,8)	150 (30,1)
Grad 3	219 (44,2)	213 (42,8)
Grad 4	103 (20,8)	119 (23,9)
Fehlend	2 (0,4)	0 (0,0)
<b>Sarkomatoides Nierenzellkarzinom, n (%)</b>		
Vorhanden	52 (10,5)	59 (11,8)
Nicht vorhanden	414 (83,5)	415 (83,3)
Unbekannt	30 (6,0)	24 (4,8)
<b>Lymphknoten Stadium, n (%)</b>		
N0	465 (93,8)	467 (93,8)
N1	31 (6,3)	31 (6,2)
<b>Metastasenstatus, n (%)</b>		
M0	467 (94,2)	469 (94,2)
M1 NED	29 (5,8)	29 (5,8)
<b>Krankheitsstatus zu Baseline gemäß BICR, n (%)<sup>c</sup></b>		
Nicht-NED	19 (3,8)	29 (5,8)
NED	476 (96,0)	468 (94,0)
Fehlend	1 (0,2)	1 (0,2)
a: Datenschnitt: 14. Juni 2021		
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population		
c: Der Krankheitsstatus zu Baseline gemäß BICR wurde nur mit Hilfe von Baseline Scans bewertet		
BICR: Blinded Independent Central Review; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Max: Maximum; Min: Minimum; NED: No Evidence of Disease (Ohne Anzeichen einer Erkrankung); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; WHO: World Health Organization		

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

<b>Studie: KEYNOTE 564<sup>a</sup></b>	<b>Pembrolizumab n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Patienten in der Population <sup>b</sup>	496	498
<b>Status der Studienmedikation in der Studie</b>		
Begonnen <sup>c</sup>	488	496
Vollständig	298 (61,1)	366 (73,8)
Abgebrochen	190 (38,9)	130 (26,2)
Unerwünschtes Ereignis	105 (21,5)	11 (2,2)
Rezidiv	51 (10,5)	101 (20,4)
Nicht-Compliance gemäß Protokoll	3 (0,6)	2 (0,4)
Entscheidung des Prüfarztes	9 (1,8)	6 (1,2)
Mit COVID-19 assoziiert	0 (0,0)	2 (0,4)
Protokollverletzung	1 (0,2)	0 (0,0)
Rücknahme der Einverständniserklärung	21 (4,3)	10 (2,0)
Mit COVID-19 assoziiert	2 (0,4)	4 (0,8)
<b>Status der Studie</b>		
Abgebrochen	38 (7,7)	56 (11,2)
Todesfall	23 (4,6)	43 (8,6)
Rücknahme der Einverständniserklärung	15 (3,0)	13 (2,6)
Im Zusammenhang mit Covid-19 (keine weiteren Informationen verfügbar)	1 (0,2)	0 (0,0)
Unklar ob im Zusammenhang mit Covid-19 (keine weiteren Informationen verfügbar)	14 (2,8)	13 (2,6)
Laufend	458 (92,3)	442 (88,8)
a: Datenschnitt: 14. Juni 2021		
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population		
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population		

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

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

## Studiendesign

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Studie KEYNOTE 564 identifiziert. Bei der Studie KEYNOTE 564 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Die Studie dient der Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen. Ein erhöhtes Rezidivrisiko ist definiert als intermediär-hohes oder hohes Rezidivrisiko oder M1-Status ohne Anzeichen einer Erkrankung (No Evidence of Disease, NED). Das Krankheitsfreie Überleben durch Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo war primäres Studienziel der Studie KEYNOTE 564 und wurde durch den Prüfarzt bewertet.

## Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer

Die Studie umfasst eine Screeningphase (bis zu 42 Tage vor Therapiebeginn) und eine Behandlungsphase von bis zu einem Jahr (17 Zyklen). Die Behandlung mit Pembrolizumab oder Placebo war bis zu einem Jahr (17 Zyklen) erlaubt oder erfolgte bis zur Bestätigung eines Rezidivs, dem Auftreten unzumutbarer Toxizität, dem Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten, bis zu einer Schwangerschaft oder bis zum Abbruch aus administrativen Gründen.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 11,1 Monate im Interventionsarm und im Kontrollarm zum 2. Datenschnitt (EMA-Datenschnitt). Die Nachbeobachtungszeit betrug 29,4 Monate im Interventionsarm und 28,9 Monate im Kontrollarm zum 2. Datenschnitt (2. Datenschnitt, EMA-Datenschnitt).

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Krankheitsfreies Überleben betrug 25,7 Monate im Interventionsarm und 22,9 Monate im Kontrollarm (2. Datenschnitt, EMA-Datenschnitt).

Die mediane Beobachtungsdauer der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und EQ-5D VAS) sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) betrug 12,2 Monate im Interventionsarm und 12,3 Monate im Kontrollarm (1. Datenschnitt).

Die mediane Beobachtungsdauer war mit 12,1 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen gesamt und mit 14,0 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Interventionsarm gleich lang wie im Kontrollarm (2. Datenschnitt, EMA-Datenschnitt).

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

Patienten, die die Studienmedikation aufgrund anderer Gründe als das Auftreten eines Rezidivs abbrechen, werden bis zum Rezidiv, bis zum Beginn einer Folgetherapie, bis zu einer Schwangerschaft, bis zum Widerruf der Einverständniserklärung, bis zum Tod oder bis zum Ende der Studie zur Beurteilung des Krankheitsstatus weiter nachverfolgt.

## Datenschnitte

Eine detaillierte Übersicht zu den Datenschnitten findet sich in Tabelle 4-17.

Tabelle 4-17 Übersicht zu den durchgeführten Datenschnitten für KEYNOTE 564

Datenschnitt	Zeitpunkt des Datenschnitts	Endpunkte/ Endpunktkategorien	Relevanz für Zusatznutzenableitung
1. Datenschnitt: Interimsanalyse I (präspezifiziert)	14. Dezember 2020	Krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Datenschnitt für die Darstellung der Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität
2. Datenschnitt: EMA-Datenschnitt (post-hoc) <sup>a</sup>	14. Juni 2021	Krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Nebenwirkungen	<u>Hauptdatenschnitt</u> für die Nutzenbewertung, da dieser aufgrund der längeren Beobachtungsdauer den höchsten Informationsgehalt bietet; Auswertungen für die Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, sowie für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen zum 1. Datenschnitt vor
a: Für den 2. Datenschnitt (EMA-Datenschnitt) ist keine Auswertung der patientenberichteten Endpunkte (Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, Gesundheitsbezogene Lebensqualität) vorgesehen. EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur			

Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird für die vorliegende Nutzenbewertung primär der EMA-Datenschnitt (14. Juni 2021) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Für die patientenberichteten Endpunkte (Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, Gesundheitsbezogene Lebensqualität) wird hingegen der 1. Datenschnitt (Interimsanalyse I) dargestellt, da für den 2. Datenschnitt (EMA-Datenschnitt) keine Auswertung dieser Endpunkte vorgesehen war.

## Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 994 Patienten in die Studie KEYNOTE 564 eingeschlossen.

Im Interventionsarm (Pembrolizumab) wurden 496 Patienten randomisiert, wovon 488 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. 298 (61,1 %) Patienten haben die Studienmedikation abgeschlossen und 190 (38,9 %) Patienten haben die

Studienmedikation abgebrochen. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie waren unerwünschte Ereignisse (105 Patienten, 21,5 %) oder ein Rezidiv (51 Patienten, 10,5 %).

Im Kontrollarm (Placebo) wurden 498 Patienten randomisiert, wovon 496 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. 366 (73,8 %) Patienten haben die Studienmedikation abgeschlossen und 130 (26,2 %) Patienten haben die Studienmedikation abgebrochen. Der häufigste Grund für den Abbruch der Therapie waren ein Rezidiv (101 Patienten, 20,4 %). Detaillierte Informationen zum Patientenfluss der Studie KEYNOTE 564 sind der Tabelle 4-16 zu entnehmen.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Metastasenstatus (M0 vs. M1 NED) und innerhalb der Merkmalsausprägung M0 nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Region (USA vs. Nicht-USA) in einem Verhältnis 1:1 in die zwei Studienarme Pembrolizumab und Placebo.

Das mittlere Alter der Patienten war 58,3 Jahre im Interventionsarm und 58,6 Jahre im Kontrollarm. Im Hinblick auf das Geschlecht der Patienten gab es geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (männlich: 70,0 % im Interventionsarm und 72,1 % im Kontrollarm; weiblich: 30,0 % im Interventionsarm und 27,9 % im Kontrollarm). In Bezug auf die Region waren die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Nordamerika: 26,8 % im Interventionsarm und 25,1 % im Kontrollarm; Europäische Union: 37,9 % im Interventionsarm und 37,6 % im Kontrollarm; Rest der Welt: 35,3 % im Interventionsarm und 37,3 % im Kontrollarm). Auch beim ECOG-Leistungsstatus zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (ECOG-Leistungsstatus von 0: 84,9 % im Interventionsarm und 85,5 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 1: 15,1 % im Interventionsarm und 14,5 % im Kontrollarm).

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

### **Bewertung auf Grundlage der Gesamtstudienpopulation**

Im Rahmen der Zulassung sind keine weiteren Einschränkungen bezogen auf die Studienpopulation der Studie KEYNOTE 564 erfolgt. Zudem erfolgte die Verwendung des zu bewertenden Arzneimittels zulassungskonform. Auch wird die zVT mit Beobachtendem Abwarten – operationalisiert als die Gabe von Placebo – im Vergleichsarm vollständig abgebildet. Für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet wird folglich die gesamte Studienpopulation als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

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

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 564 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen

Anwendung von Pembrolizumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Pembrolizumab (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2).

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 564	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 564 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 564 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser doppelblinden Studie waren Patienten und behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 564 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität <sup>a</sup>	Morbidität <sup>b</sup>	Gesundheits- bezogene Lebensqualität <sup>c</sup>	Nebenwirkungen <sup>d</sup>
KEYNOTE 564	ja	ja	ja	ja
a: Mortalität: Gesamtüberleben b: Morbidität: Krankheitsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie, Zeit bis zur ersten Folgeoperation, Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) c: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) d: Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala				

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist

für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

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

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

**4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT****4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – RCT**

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 564	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben sind, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Nach Abbruch der Studienmedikation werden die Patienten alle 12 Wochen bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der EMA-Datenschnitt (14. Juni 2021) verwendet. Die Auswertungen des 1. Datenschnitts (14. Dezember 2020) befinden sich ergänzend im Anhang 4-G.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; ITT: Intention-To-Treat	

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 564</b>						
Gesamtüberleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Auswertung bzw. Erhebung des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte verblindet. Der Endpunkt wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

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

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Gesamtüberleben	496	23 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	498	43 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,52 [0,31; 0,86]	0,011

a: Datenschnitt: 14. Juni 2021

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

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

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach dem Metastasenstatus (M0 vs. M1 NED). Innerhalb von M0 wird zusätzlich nach den beiden Variablen ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1) und Region (USA vs. Nicht-USA) stratifiziert; Wald Konfidenzintervall

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

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IVRS: Interaktives Voice Response System; IWRS: Interaktives Web Response System; KI: Konfidenzintervall; NED: No Evidence of Disease (Ohne Anzeichen einer Erkrankung)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein positiver Effekt (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,31; 0,86]; p = 0,011) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-22, Abbildung 4). Die Überlebensrate beträgt zu Monat 12 98,6 % im Interventionsarm und 98,0 % im Kontrollarm und zu Monat 24 96,6 % im Interventionsarm und 93,5 % im Kontrollarm.

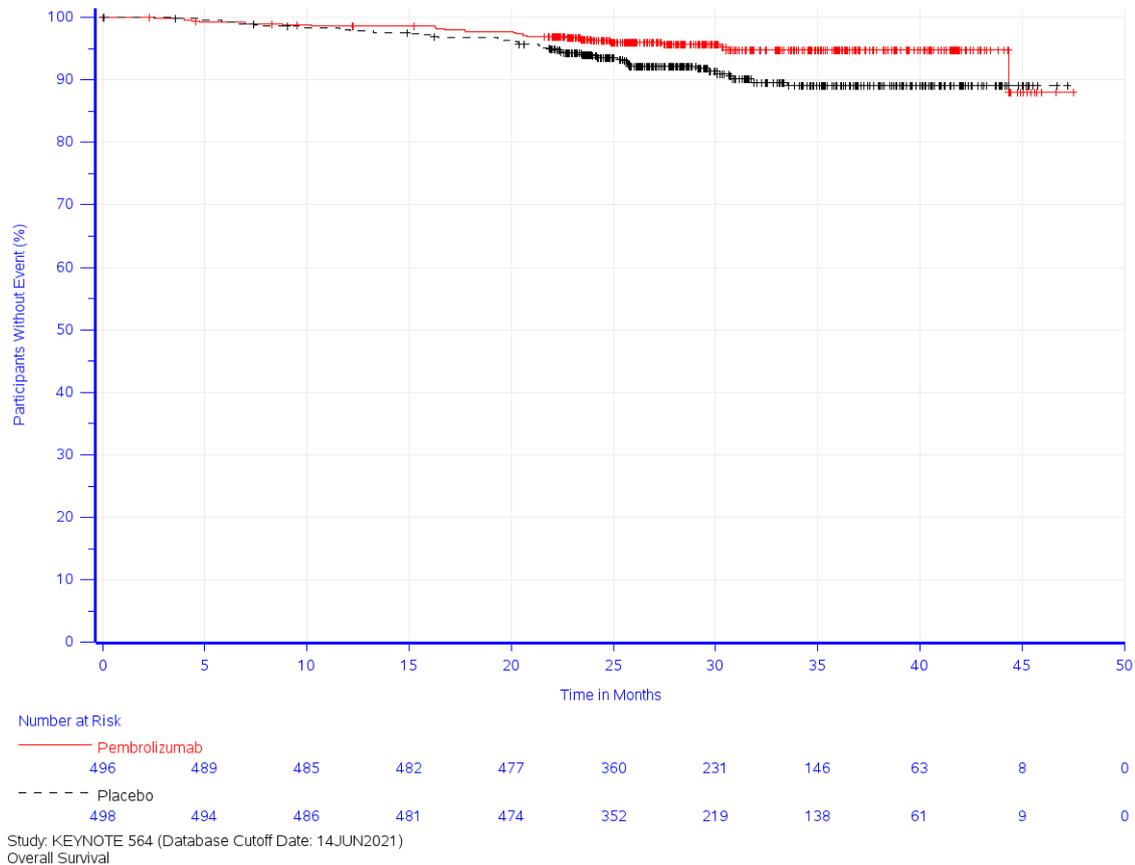


Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 564

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

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

#### 4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

##### 4.3.1.3.1.2.1 Krankheitsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 564	<p>Das Krankheitsfreie Überleben ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, bei dem eine Krankheitsbewertung stattfand, zensiert.</p> <p>Rezidive sind hierbei definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokales Rezidiv</li> <li>• Fernmetastasen des Nierenzellkarzinoms</li> </ul> <p><b>Haupt- und Sensitivitätsanalysen</b></p> <p>Die Haupt- und Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts Krankheitsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 564 unterscheiden sich in den Annahmen zum Zensierungs- und Ereignismechanismus, in den in das Cox-Proportional-Hazard-Modell eingehenden Stratifizierungsfaktoren sowie in der Durchführung der radiologischen Beurteilung. Alle Einzelheiten sind Tabelle 4-6 zu entnehmen.</p> <p>Des Weiteren werden zur Hauptanalyse die Ergebnisse zu den Einzelkomponenten des Endpunkts Krankheitsfreies Überleben (lokales Rezidiv, Fernmetastasen des Nierenzellkarzinoms und Tod jeglicher Ursache) deskriptiv dargestellt.</p> <p><b>Ergänzende Analyse</b></p> <p>Ergänzend zur Hauptanalyse wird das Ereignisfreie Überleben dargestellt. Das Ereignisfreie Überleben ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (lokales Rezidiv oder Fernmetastasen des Nierenzellkarzinoms) gemäß BICR (bei Patienten mit Krankheitsstatus zu Baseline BICR: NED), bis zur Krankheitsprogression gemäß BICR (bei Patienten mit Krankheitsstatus zu Baseline BICR: Nicht-NED) oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, bei dem eine Krankheitsbewertung stattfand, zensiert.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der EMA-Datenschnitt (14. Juni 2021) verwendet. Die Auswertungen zur Hauptanalyse des 1. Datenschnitts (14. Dezember 2020) befinden sich ergänzend im Anhang 4-G.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
<p>BICR: Blinded Independent Central Review; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; ITT: Intention-To-Treat; NED: No Evidence of Disease (Ohne Anzeichen einer Erkrankung)</p>	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 564</b>						
Krankheitsfreies Überleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung bzw. Erhebung des Endpunkts Krankheitsfreies Überleben erfolgte verblindet. Der Endpunkt wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben ist somit als niedrig anzusehen.

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

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

**Hauptanalyse**

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Krankheitsfreies Überleben gemäß Prüfarzt (Zensierungsregeln der Hauptanalyse)	496	114 (23,0)	Nicht erreicht [-; -]	498	169 (33,9)	Nicht erreicht [40,5; -]	0,63 [0,50; 0,80]	< 0,001
a: Datenschnitt: 14. Juni 2021 b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach dem Metastasenstatus (M0 vs. M1 NED). Innerhalb von M0 wird zusätzlich nach den beiden Variablen ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1) und Region (USA vs. Nicht-USA) stratifiziert; Wald Konfidenzintervall e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IVRS: Interaktives Voice Response System; IWRS: Interaktives Web Response System; KI: Konfidenzintervall; NED: No Evidence of Disease (Ohne Anzeichen einer Erkrankung)								

Tabelle 4-26: Übersicht der Einzelkomponenten zum Endpunkt Krankheitsfreies Überleben in der Studie KEYNOTE 564

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 496	Placebo N <sup>b</sup> = 498
<b>Art des ersten Ereignisses beim krankheitsfreien Überleben gemäß Prüfarzt (Zensierungsregeln der Hauptanalyse), n (%)</b>		
Kein Ereignis	382 (77,0)	329 (66,1)
Ereignis	114 (23,0)	169 (33,9)
Todesfall	6 (1,2)	3 (0,6)
Fernmetastasierung	91 (18,3)	134 (26,9)
Lokales Rezidiv	17 (3,4)	32 (6,4)
a: Datenschnitt: 14. Juni 2021 b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population		

Für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,50; 0,80];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Das Risiko für ein Ereignis wurde durch Pembrolizumab gegenüber dem Kontrollarm um 37 % gesenkt. Die mediane Zeit des Krankheitsfreien Überlebens wurde in keinem der beiden Studienarme erreicht (Tabelle 4-25; Abbildung 5). Die Rate an Krankheitsfreiem Überleben beträgt zu Monat 12 85,5 % im Interventionsarm und 76,0 % im Kontrollarm und zu Monat 24 78,3 % im Interventionsarm und 67,3 % im Kontrollarm.

Im Interventionsarm traten bei 18,3 % der Patienten Fernmetastasen auf, beim Kontrollarm ist dies bei 26,9 % der Patienten der Fall. Lokale Rezidive treten bei 3,4 % der Patienten im Interventionsarm, und bei 6,4 % der Patienten im Kontrollarm auf (Tabelle 4-26).

Die Ergebnisse der Hauptanalyse des Endpunkts Krankheitsfreies Überleben (2. Datenschnitt, EMA-Datenschnitt) haben sich im Vergleich zum 1. Datenschnitt (ergänzend dargestellt in Anhang 4-G) verbessert und es zeigt sich ein konsistentes Bild.

Der Endpunkt Krankheitsfreies Überleben bewertet durch den Prüfarzt ist primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 564. In der doppelblinden Studie KEYNOTE 564 waren Patienten und Prüfarzt verblindet. Der Prüfarzt hatte keine Kenntnis von der verabreichten Studienmedikation des Patienten, welche eine mögliche Verzerrung in der Bewertung darstellen könnte. Zudem spiegelt die Bewertung durch den Prüfarzt den realen Versorgungskontext wider.

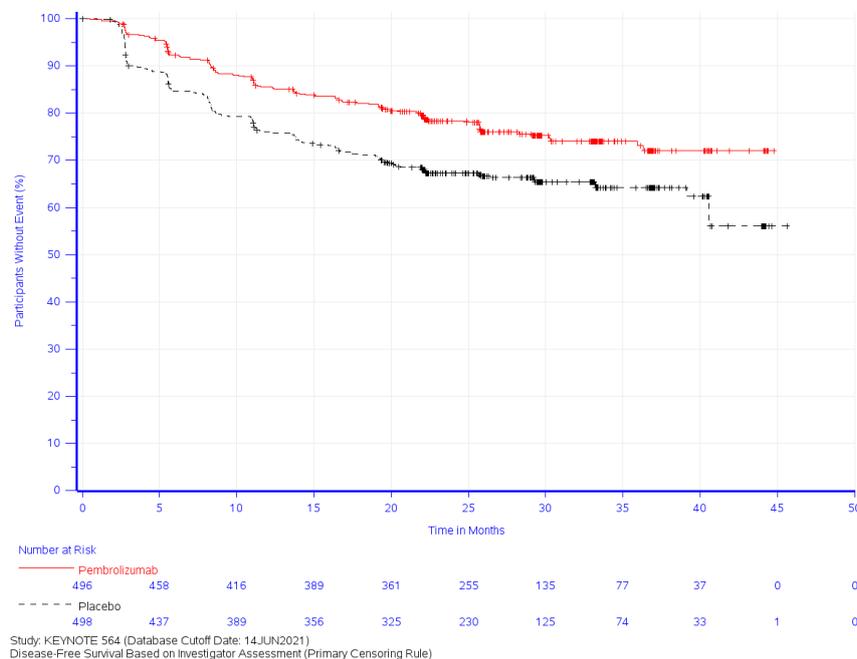


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 564

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

**Sensitivitätsanalysen**

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse 1 (Zensierung) für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Krankheitsfreies Überleben gemäß Prüfarzt (Zensierungsregeln der Sensitivitätsanalyse)	496	112 (22,6)	Nicht erreicht [-; -]	498	168 (33,7)	Nicht erreicht [40,5; -]	0,62 [0,49; 0,79]	< 0,001

a: Datenschnitt: 14. Juni 2021  
 b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population  
 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
 d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach dem Metastasenstatus (M0 vs. M1 NED). Innerhalb von M0 wird zusätzlich nach den beiden Variablen ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1) und Region (USA vs. Nicht-USA) stratifiziert; Wald Konfidenzintervall  
 e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IVRS: Interaktives Voice Response System; IWRS: Interaktives Web Response System; KI: Konfidenzintervall; NED: No Evidence of Disease (Ohne Anzeichen einer Erkrankung)

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse 2 (Stratifizierung) für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Krankheitsfreies Überleben gemäß Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse mit einem zusätzlichen Stratum für den Krankheitsstatus zu Baseline gemäß BICR bewertet nur mit Hilfe von Baseline Scans)	496	114 (23,0)	Nicht erreicht [-; -]	498	169 (33,9)	Nicht erreicht [40,5; -]	0,64 [0,51; 0,82]	< 0,001

a: Datenschnitt: 14. Juni 2021  
 b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population  
 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
 d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach Krankheitsstatus zu Baseline gemäß BICR (NED gemäß BICR vs. Nicht-NED gemäß BICR). Innerhalb von NED gemäß BICR wird nach dem Stratifizierungsfaktor NED gemäß Prüfarzt (M0 vs. M1 NED) stratifiziert. Innerhalb von M0 wird zusätzlich nach den beiden Variablen ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1) und Region (USA vs. Nicht-USA) stratifiziert; Wald Konfidenzintervall  
 e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
 BICR: Blinded Independent Central Review; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IVRS: Interaktives Voice Response System; IWRS: Interaktives Web Response System; KI: Konfidenzintervall; NED: No Evidence of Disease (Ohne Anzeichen einer Erkrankung)

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse 3 (Radiologische Beurteilung) für den Endpunkt Krankheitsfreies aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Krankheitsfreies Überleben gemäß BICR (der Krankheitsstatus zu Baseline gemäß BICR wurde nur mit Hilfe von Baseline Scans bewertet)	496	117 (23,6)	Nicht erreicht [-; -]	498	141 (28,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,61; 0,99]	0,043

a: Datenschnitt: 14. Juni 2021  
 b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population  
 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
 d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach dem Metastasenstatus (M0 vs. M1 NED). Innerhalb von M0 wird zusätzlich nach den beiden Variablen ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1) und Region (USA vs. Nicht-USA) stratifiziert; Wald Konfidenzintervall  
 e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
 BICR: Blinded Independent Central Review; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IVRS: Interaktives Voice Response System; IWRS: Interaktives Web Response System; KI: Konfidenzintervall; NED: No Evidence of Disease (Ohne Anzeichen einer Erkrankung)

Die Sensitivitätsanalyse 1 (Zensierung) für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,49; 0,79];  $p < 0,001$ ). Die mediane Zeit bis zum Krankheitsfreien Überleben (Sensitivitätsanalyse 1) wurde in keinem der beiden Studienarme erreicht (Tabelle 4-27; Abbildung 6).

Die Sensitivitätsanalyse 2 (Stratifizierung) für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,51; 0,82];  $p < 0,001$ ). Die mediane Zeit bis zum Krankheitsfreien Überleben (Sensitivitätsanalyse 2) wurde in keinem der beiden Studienarme erreicht (Tabelle 4-28; Abbildung 6).

Die Sensitivitätsanalyse 3 (Radiologische Beurteilung) für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,61; 0,99];  $p = 0,043$ ). Die mediane Zeit bis zum Krankheitsfreien Überleben (Sensitivitätsanalyse 3) wurde in keinem der beiden Studienarme erreicht (Tabelle 4-29; Abbildung 7).

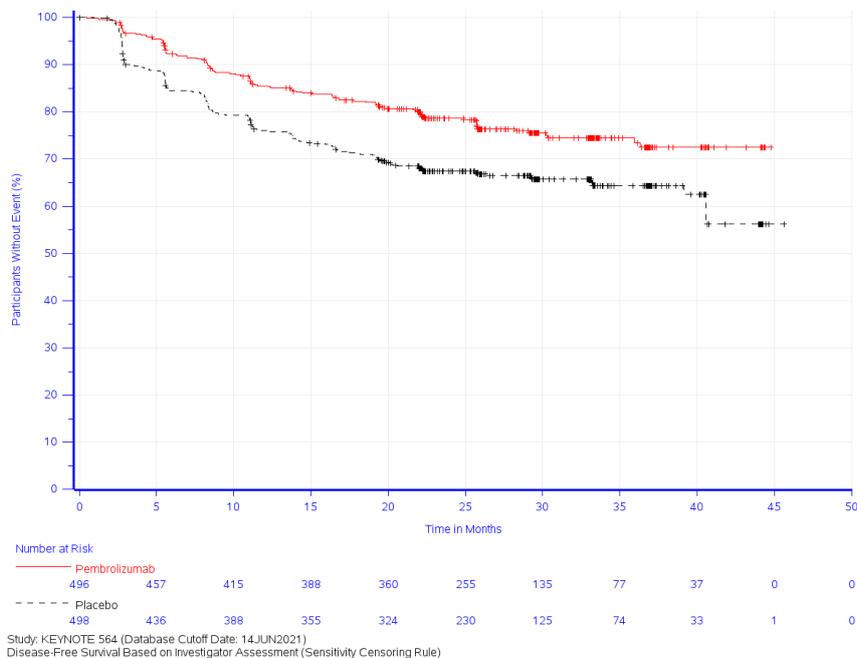


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse 1 (Zensierung) und Sensitivitätsanalyse 2 (Stratifizierung) für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 564

(Die Kaplan-Meier-Kurven für die Sensitivitätsanalyse 1 [Zensierung] und Sensitivitätsanalyse 2 [Stratifizierung] für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 564 sind identisch)

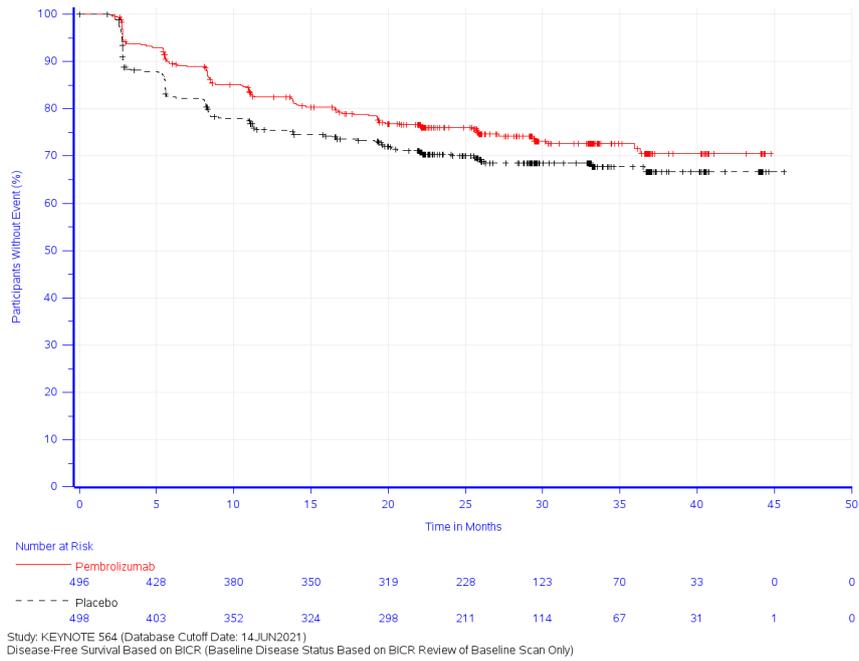


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse 3 (Radiologische Beurteilung) für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 564

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

**Ergänzende Analyse**

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Ereignisfreies Überleben gemäß BICR (der Krankheitsstatus zu Baseline gemäß BICR wurde nur mit Hilfe von Baseline Scans bewertet)	496	133 (26,8)	Nicht erreicht [-; -]	498	167 (33,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,60; 0,94]	0,013

a: Datenschnitt: 14. Juni 2021  
 b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population  
 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
 d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach dem Metastasenstatus (M0 vs. M1 NED). Innerhalb von M0 wird zusätzlich nach den beiden Variablen ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1) und Region (USA vs. Nicht-USA) stratifiziert; Wald Konfidenzintervall  
 e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
 BICR: Blinded Independent Central Review; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IVRS: Interaktives Voice Response System; IWRS: Interaktives Web Response System; KI: Konfidenzintervall; NED: No Evidence of Disease (Ohne Anzeichen einer Erkrankung)

Die ergänzende Analyse Ereignisfreies Überleben bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,60; 0,94];  $p = 0,013$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignisfreien Überleben wurde in keinem der beiden Studienarme erreicht (Tabelle 4-30; Abbildung 8).

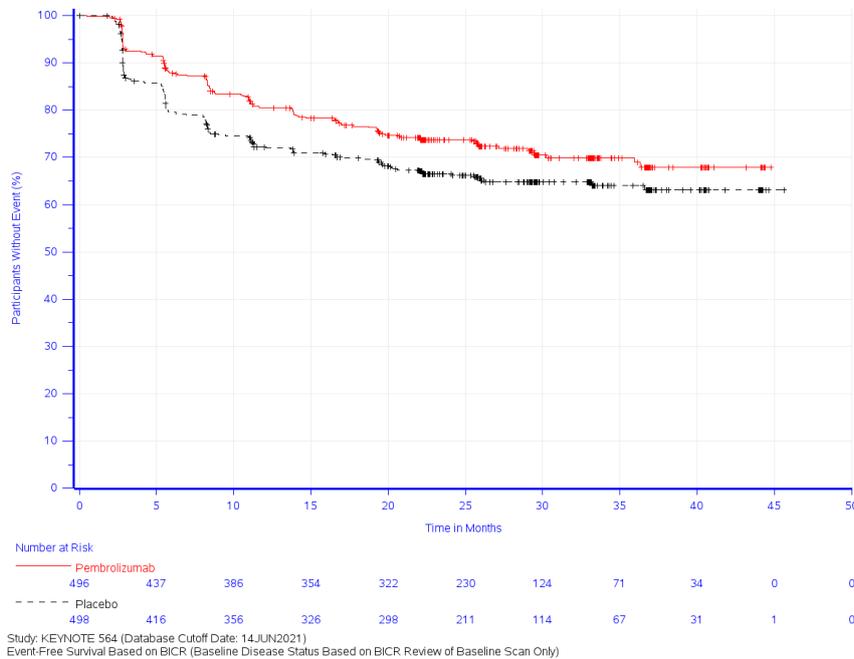


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben der Studie KEYNOTE 564

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

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

**4.3.1.3.1.2.2 Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) – RCT**

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 564	<p><b>Hauptanalyse</b></p> <p>Die <u>Zeit bis zur ersten Folgetherapie</u> ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie. Die onkologische Folgetherapie kann eine systemische Therapie oder eine Radiotherapie sein, onkologische Folgeoperationen wurden für diese Analyse nicht berücksichtigt. Patienten ohne onkologische Folgetherapie werden zum Zeitpunkt des Todes, oder, wenn sie im Verlauf der Studie nicht verstarben, zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p><b>Ergänzende Analyse</b></p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur oben genannten Operationalisierung die <u>Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod</u>, definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie oder bis zum Tod, dargestellt. Patienten ohne onkologische Folgetherapie oder Tod werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder des Datenschnitts zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der EMA-Datenschnitt (14. Juni 2021) verwendet. Die Auswertungen zur Hauptanalyse des 1. Datenschnitts (14. Dezember 2020) befinden sich ergänzend im Anhang 4-G.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; ITT: Intention-To-Treat	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 564</b>						
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Vor dem Hintergrund, dass eine Folgetherapie in der Regel erst nach Auftreten eines Rezidivs initiiert wird, erfolgte die Auswertung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) größtenteils nicht verblindet, da in der Studie KEYNOTE 564 eine Entblindung stattfand, sobald ein Rezidiv auftrat. Allerdings ist davon auszugehen, dass bei einem Rezidiv häufig eine zeitnahe Therapieanpassung erfolgt und somit nicht von einer hohen Verzerrung auszugehen ist. Der Endpunkt wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) als niedrig bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zu ersten Folgetherapie (oder Tod) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**Hauptanalyse**

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Onkologische Folgetherapie	496	74 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	498	105 (21,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,67 [0,50; 0,90]	0,008

a: Datenschnitt: 14. Juni 2021

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

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

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach dem Metastasenstatus (M0 vs. M1 NED). Innerhalb von M0 wird zusätzlich nach den beiden Variablen ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1) und Region (USA vs. Nicht-USA) stratifiziert; Wald Konfidenzintervall

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

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IVRS: Interaktives Voice Response System; IWRS: Interaktives Web Response System; KI: Konfidenzintervall; NED: No Evidence of Disease (Ohne Anzeichen einer Erkrankung)

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,50; 0,90]; p = 0,008) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-33; Abbildung 9).

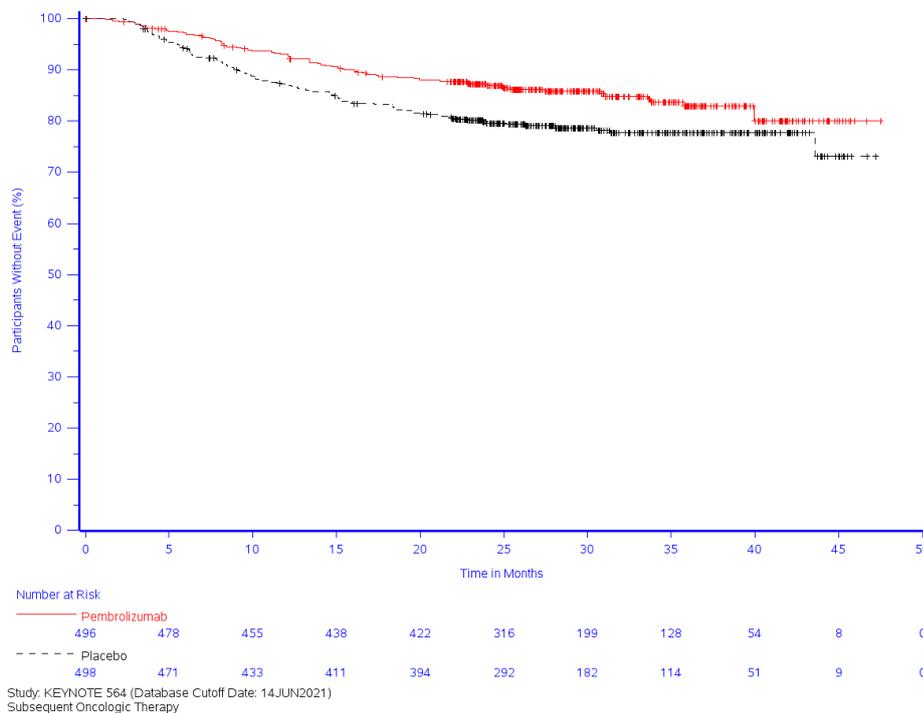


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 564

**Ergänzende Analyse**

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Onkologische Folgetherapie oder Tod	496	84 (16,9)	Nicht erreicht [-; -]	498	115 (23,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,52; 0,91]	0,009

a: Datenschnitt: 14. Juni 2021

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

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

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach dem Metastasenstatus (M0 vs. M1 NED). Innerhalb von M0 wird zusätzlich nach den beiden Variablen ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1) und Region (USA vs. Nicht-USA) stratifiziert; Wald Konfidenzintervall

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

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IVRS: Interaktives Voice Response System; IWRS: Interaktives Web Response System; KI: Konfidenzintervall; NED: No Evidence of Disease (Ohne Anzeichen einer Erkrankung)

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,52; 0,91]; p = 0,009). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-34; Abbildung 10).

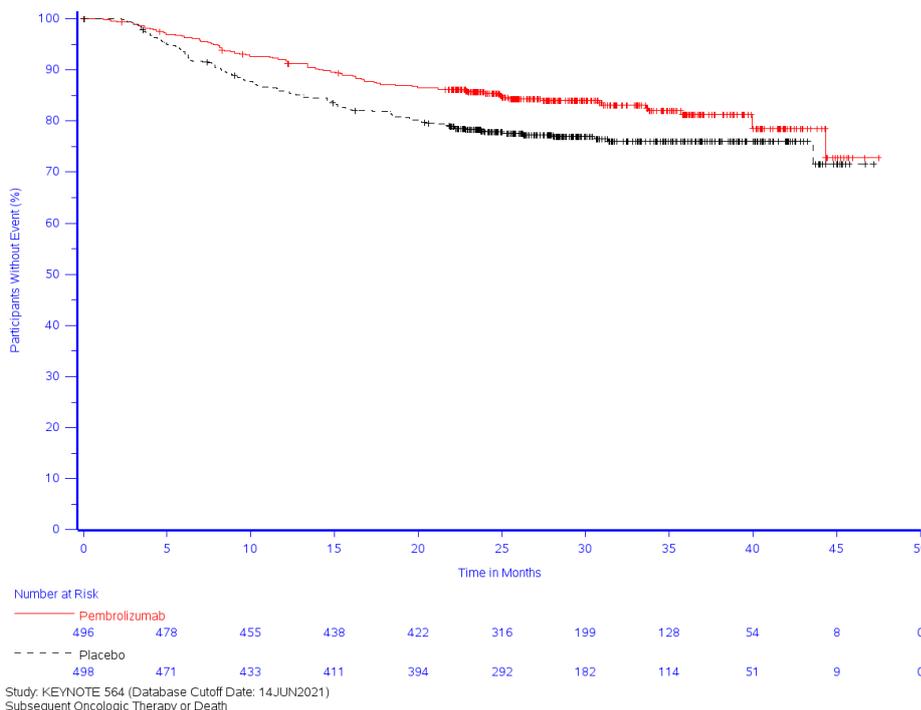


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 564

**Ergänzende Übersicht der ersten Folgetherapien**

Nachfolgend sind die jeweiligen ersten onkologischen Folgetherapien (Tabelle 4-35) und die ersten onkologischen systemischen Folgetherapien (Tabelle 4-36) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie aufgeführt.

Tabelle 4-35: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 564

Erste onkologische Folgetherapie	Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab N <sup>b</sup> = 496	Placebo N <sup>b</sup> = 498
<b>Erste onkologische Folgetherapie, n (%)</b>		
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie	62 (12,5)	92 (18,5)
Erste Folgetherapie war eine Radiotherapie	12 (2,4)	13 (2,6)
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie und Radiotherapie <sup>c</sup>	0 (0,0)	0 (0,0)
Verstorben ohne eine Folgetherapie erhalten zu haben	10 (2,0)	10 (2,0)
Haben keine Folgetherapie erhalten	412 (83,1)	383 (76,9)

a: Datenschnitt: 14. Juni 2021  
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population  
c: Patienten die sowohl eine systemische Therapie, als auch Radiotherapie erhalten haben, werden nur einmal in der kombinierten Kategorie gewertet

Tabelle 4-36: Übersicht der onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 564

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup> Therapiekategorie <sup>b</sup> Therapiebegriff <sup>c</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab (N <sup>d</sup> = 496)	Placebo (N <sup>d</sup> = 498)
Patienten, die als erstes eine systemische Folgetherapie erhalten haben	62 (12,5)	92 (18,5)
Antineoplastische und Immunmodulierende Therapien	62 (12,5)	92 (18,5)
Sunitinibmalat	21 (4,2)	27 (5,4)
Nivolumab	9 (1,8)	36 (7,2)
Cabozantinib	15 (3,0)	17 (3,4)
PAZOPANIB	18 (3,6)	13 (2,6)
AXITINIB	8 (1,6)	22 (4,4)
Ipilimumab	7 (1,4)	17 (3,4)
Pembrolizumab	3 (0,6)	17 (3,4)
Pazopanib Hydrochlorid	7 (1,4)	12 (2,4)
Cabozantinib S-malate	5 (1,0)	5 (1,0)
Everolimus	5 (1,0)	4 (0,8)
Lenvatinib	1 (0,2)	4 (0,8)
Avelumab	2 (0,4)	2 (0,4)
Bevacizumab	1 (0,2)	3 (0,6)
Tivozanib	1 (0,2)	2 (0,4)
Bempegaldesleukin	0 (0,0)	2 (0,4)
SORAFENIB	0 (0,0)	2 (0,4)
Sorafenib Tosylate	1 (0,2)	1 (0,2)
TEMSIROLIMUS	1 (0,2)	1 (0,2)
Belzutifan	1 (0,2)	0 (0,0)
Durvalumab	1 (0,2)	0 (0,0)
Epacadostat	0 (0,0)	1 (0,2)
Favezelimab	0 (0,0)	1 (0,2)
Guadecitabine	1 (0,2)	0 (0,0)
Interferon (nicht spezifiziert)	0 (0,0)	1 (0,2)
Interferon alfa-2a	0 (0,0)	1 (0,2)
Interferon alfa-2b	1 (0,2)	0 (0,0)
Lenvatinib Mesylate	1 (0,2)	0 (0,0)
pan TIE2/VEGFR2 Kinase Inhibitoren (nicht spezifiziert)	0 (0,0)	1 (0,2)

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup> Therapiekategorie <sup>b</sup> Therapiebegriff <sup>c</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab (N <sup>d</sup> = 496)	Placebo (N <sup>d</sup> = 498)
Urogenitalsystem und Geschlechtshormone	0 (0,0)	1 (0,2)
Medroxyprogesteronacetat	0 (0,0)	1 (0,2)
Verschiedene	0 (0,0)	2 (0,4)
Prüfpräparat (unspezifiziert)	0 (0,0)	2 (0,4)

a: Datenschnitt: 14. Juni 2021  
b: Eine bestimmte Therapiekategorie erscheint nur dann, wenn das Inzidenzkriterium > 0% (nach Rundung) in einer oder mehreren der Spalten erfüllt ist. Ein Patient mit mehreren verabreichten systemischen Therapien einer Therapiekategorie wird nur einmal zu dieser gerechnet  
c: Jeder Patient wird nur einmal in der Kategorie der systemischen Therapien, in denen er ein Ereignis hatte, gewertet  
d: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population

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

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

**4.3.1.3.1.2.3 Zeit bis zur ersten Folgeoperation – RCT**

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgeoperation

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 564	<p>Die Zeit bis zur ersten Folgeoperation ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten onkologischen Folgeoperation. Patienten ohne onkologische Folgeoperation werden zum Zeitpunkt des Todes, des letzten Studienkontakts oder des Datenschnitts zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der EMA-Datenschnitt (14. Juni 2021) verwendet. Die Auswertungen des 1. Datenschnitts (14. Dezember 2020) befinden sich ergänzend im Anhang 4-G.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; ITT: Intention-To-Treat	

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 564</b>						
Zeit bis zur ersten Folgeoperation	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Vor dem Hintergrund, dass eine Folgeoperation in der Regel erst nach Auftreten eines Rezidivs initiiert wird, erfolgte die Auswertung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgeoperation größtenteils nicht verblindet, da in der Studie KEYNOTE 564 eine Entblindung stattfand,

sobald ein Rezidiv auftrat. Der Endpunkt wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgeoperation als niedrig bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zu ersten Folgetherapie (oder Tod) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo			
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Folgeoperation	496	23 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	498	36 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,61 [0,36; 1,03]	0,066

a: Datenschnitt: 14. Juni 2021  
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach dem Metastasenstatus (M0 vs. M1 NED). Innerhalb von M0 wird zusätzlich nach den beiden Variablen ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1) und Region (USA vs. Nicht-USA) stratifiziert; Wald Konfidenzintervall  
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IVRS: Interaktives Voice Response System; IWRS: Interaktives Web Response System; KI: Konfidenzintervall; NED: No Evidence of Disease (Ohne Anzeichen einer Erkrankung)

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,36; 1,03]; p = 0,066) zwischen Pembrolizumab und Placebo. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgeoperation wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-33; Abbildung 11).

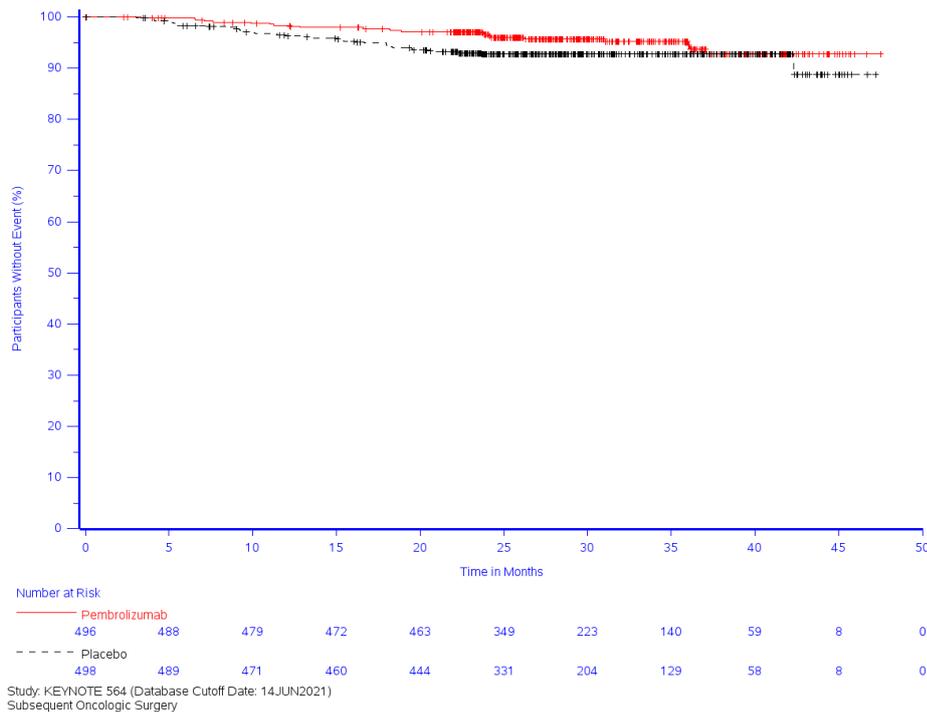


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation der Studie KEYNOTE 564

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

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

#### 4.3.1.3.1.2.4 Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 564	<p><b>Krankheitssymptomatik:</b></p> <p>Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 8<sup>a</sup> Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Version 3.0 und der Gesamtscore aus den 9 Fragen zu spezifischen Symptomen beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom anhand des FKSI-DRS Version 4.0 herangezogen.</p> <p>Der <u>EORTC QLQ-C30</u> umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten<sup>a</sup>. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung.</p> <p>Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (79) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden.</p> <p>Der <u>FKSI-DRS</u> umfasst 9 Fragen zu spezifischen Symptomen beim Nierenzellkarzinom, die auch Teil des 15 Fragen umfassenden FKSI-15-Fragebogens sind: Energielosigkeit, Schmerzen, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Erschöpfung (Fatigue), Kurzatmigkeit, Husten, Hämaturie und Einschränkungen durch Fieber.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragen stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 0), „etwas“ (= 1), „mäßig“ (= 2), „ziemlich“ (= 3) und „sehr“ (= 4) zur Verfügung.</p> <p>Beim FKSI-DRS-Score bilden hohe Werte eine niedrige Belastung und niedrige Werte eine hohe Belastung durch krankheitsspezifische Symptome ab.</p> <p><b>Gesundheitszustand:</b></p> <p>Zur Einschätzung des Gesundheitszustands wird die VAS des EQ-5D herangezogen.</p> <p>Der <u>EuroQoL-5D (EQ-5D)</u> ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustands (28). 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 (80). Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p data-bbox="418 280 1404 309"><b>Analyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</b></p> <p data-bbox="418 318 1404 470">Die Änderung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (least square means) unter Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo, ermittelt mit einem MMRM. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verschlechterung für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und eine Verbesserung für den FKSI-DRS und die EQ-5D VAS.</p> <p data-bbox="418 515 1404 667">Falls der Nulleffekt der Mittelwertdifferenz nicht im Konfidenzintervall liegt, wird darüber hinaus die standardisierte mittlere Differenz (SMD) in Form von Hedges' g inklusive des zugehörigen 95 %-KI gezeigt. Diese werden zur Beurteilung der klinischen Relevanz dargestellt. Ergänzend wird der zeitliche Verlauf des EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5D VAS grafisch dargestellt.</p> <p data-bbox="418 712 1404 824">Der EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und EQ-5D-Fragebogen wurde gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Zyklus<sup>b</sup> 1, 5, 9, 13 und 17, sowie zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs, des 30-Tages-Follow-up und jährlich während des post-treatment Follow-up bis zum Auftreten eines Rezidivs oder dem Beginn einer onkologischen Folgetherapie erhoben.</p> <p data-bbox="418 869 1404 898">Für die Auswertungen wurde der 1. Datenschnitt (14. Dezember 2020) verwendet.</p> <p data-bbox="418 920 1404 949">Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p>
	<p data-bbox="418 990 1404 1102">a: Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des jeweiligen Lebensstandards abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist (6). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet</p> <p data-bbox="418 1111 1404 1140">b: Ein Zyklus entspricht 21 Tage</p> <p data-bbox="418 1149 1404 1249">EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index- Disease-Related Symptoms; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SMD: Standardisierte mittlere Differenz; VAS: Visuelle Analogskala</p>

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips <sup>a</sup>	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 564</b>						
EORTC QLQ-C30 <sup>b</sup>	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FKDI-DRS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D VAS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag</p> <p>b: Dies umfasst die Darstellung der acht Symptomskalen</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

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

Die Rücklaufquoten betragen bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS, EQ-5D VAS) zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen über 90 %. Bis Woche 36 im Interventionsarm, bzw. bis Woche 48 im Kontrollarm lag die Rücklaufquote für alle Fragebögen über 70 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5D VAS, befindet sich in Anhang 4-G.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-42: Auswertung über den Studienverlauf (MMRM) der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS) und des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab vs. Placebo	
					Mittelwertdifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</b>						
Erschöpfung						
Pembrolizumab	484	426	18,70 (18,98)	6,45 (0,90)	2,59	0,15
Placebo	493	443	18,76 (18,35)	3,86 (0,88)	[0,71; 4,47]	[0,04; 0,25]
Übelkeit und Erbrechen						
Pembrolizumab	484	426	2,03 (7,57)	2,12 (0,45)	1,23	0,12
Placebo	493	443	2,14 (8,53)	0,90 (0,44)	[0,30; 2,15]	[0,03; 0,22]
Schmerzen						
Pembrolizumab	484	426	15,85 (21,36)	3,48 (0,94)	1,24	-
Placebo	493	443	13,96 (17,84)	2,24 (0,92)	[-0,71; 3,20]	-
Dyspnoe						
Pembrolizumab	484	426	9,00 (18,43)	5,37 (0,89)	2,51	0,14
Placebo	493	443	8,43 (16,91)	2,86 (0,88)	[0,65; 4,38]	[0,04; 0,24]
Schlaflosigkeit						
Pembrolizumab	484	426	18,23 (24,92)	3,54 (1,12)	1,71	-
Placebo	493	443	21,22 (26,17)	1,82 (1,11)	[-0,64; 4,06]	-
Appetitverlust						
Pembrolizumab	484	426	5,56 (15,10)	2,77 (0,74)	3,05	0,20
Placebo	493	443	5,49 (14,27)	-0,28 (0,73)	[1,51; 4,60]	[0,10; 0,30]
Verstopfung						
Pembrolizumab	484	426	8,61 (17,68)	0,95 (0,84)	0,27	-
Placebo	493	443	7,98 (16,68)	0,69 (0,82)	[-1,48; 2,01]	-
Diarrhö						
Pembrolizumab	484	426	4,30 (11,87)	3,97 (0,78)	0,60	-
Placebo	493	443	3,99 (11,06)	3,37 (0,76)	[-1,01; 2,22]	-
<b>FKSI-DRS</b>						
FKSI-DRS						
Pembrolizumab	483	423	32,86 (3,50)	-1,26 (0,18)	-0,68	-0,20
Placebo	493	440	32,83 (3,46)	-0,58 (0,18)	[-1,06; -0,30]	[-0,31; -0,09]
<b>EQ-5D VAS</b>						
EQ-5D VAS						
Pembrolizumab	484	436	84,07 (13,99)	-3,52 (0,66)	-1,08	-
Placebo	493	454	83,22 (14,48)	-2,44 (0,65)	[-2,47; 0,30]	-
a: Datenschnitt: 14 Dezember 2020						
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population						
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen						
d: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patienten berechnet, für die Daten vorliegen						

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab vs. Placebo	
					Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]
<p>e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und Metastasenstatus (M0 vs. M1 NED); innerhalb der Merkmalsausprägung M0 mit ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Region (USA vs. Nicht-USA) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet</p> <p>f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms; IVRS: Interaktives Voice Response System; IWRS: Interaktives Web Response System; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; NED: No Evidence of Disease (Ohne Anzeichen einer Erkrankung); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

Bei der MMRM-Auswertung des EORTC QLQ-C30 zeigt sich bei den vier Symptomskalen Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe und Appetitverlust ein numerischer Unterschied, der den Nulleffekt der Mittelwertdifferenz im 95 %-KI nicht beinhaltet. Allerdings schließt das jeweilige 95 %-KI zu Hedges' g den Wert 0,2 mit ein, sodass davon auszugehen ist, dass die Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegen (Tabelle 4-42, Abbildung 12 bis Abbildung 19).

Bei der MMRM-Auswertung zum FKSI-DRS zeigt sich ebenfalls ein numerischer Unterschied, der den Nulleffekt der Mittelwertdifferenz im 95 %-KI nicht beinhaltet. Allerdings schließt das dazugehörige 95 %-KI zu Hedges' g den Wert -0,2 mit ein, sodass davon auszugehen ist, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt (Tabelle 4-42 und Abbildung 20).

Bei der MMRM-Auswertung zur EQ-5D VAS zeigen sich keine Unterschiede (Tabelle 4-42 und Abbildung 21).

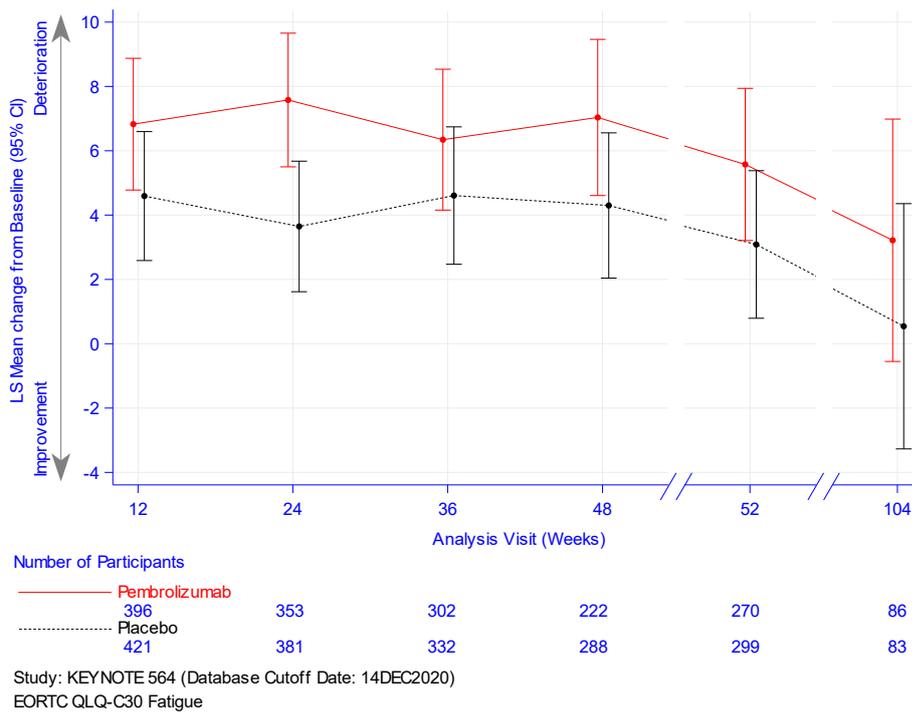


Abbildung 12: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564

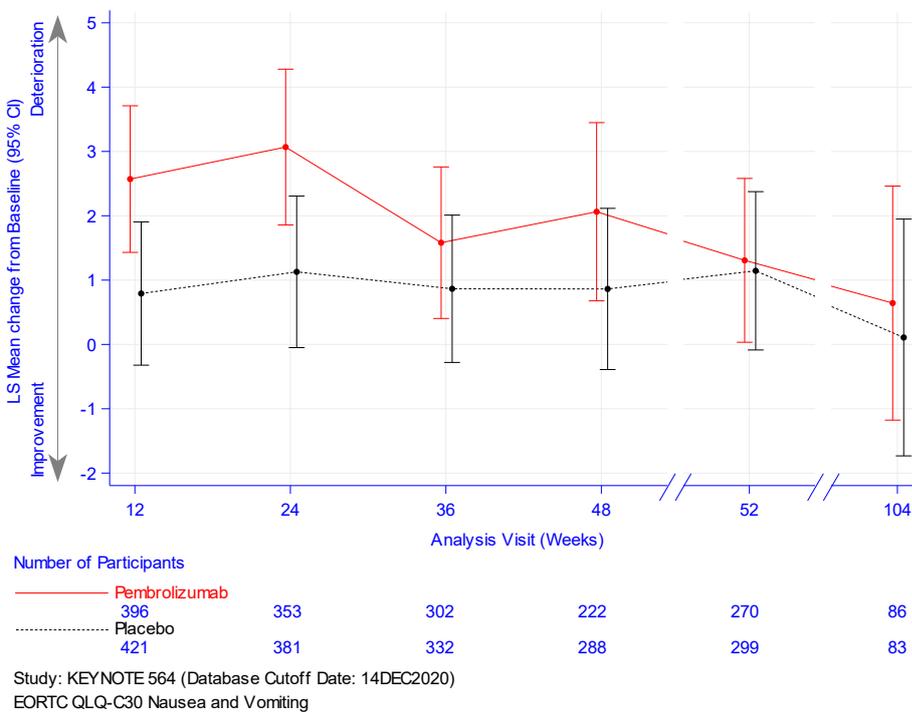


Abbildung 13: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564

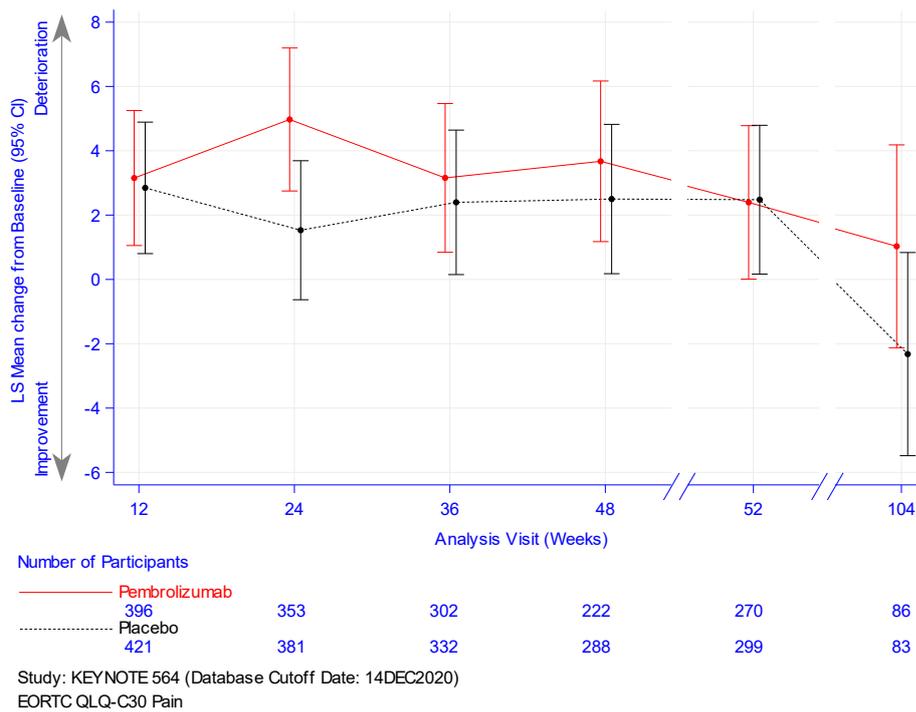


Abbildung 14: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564

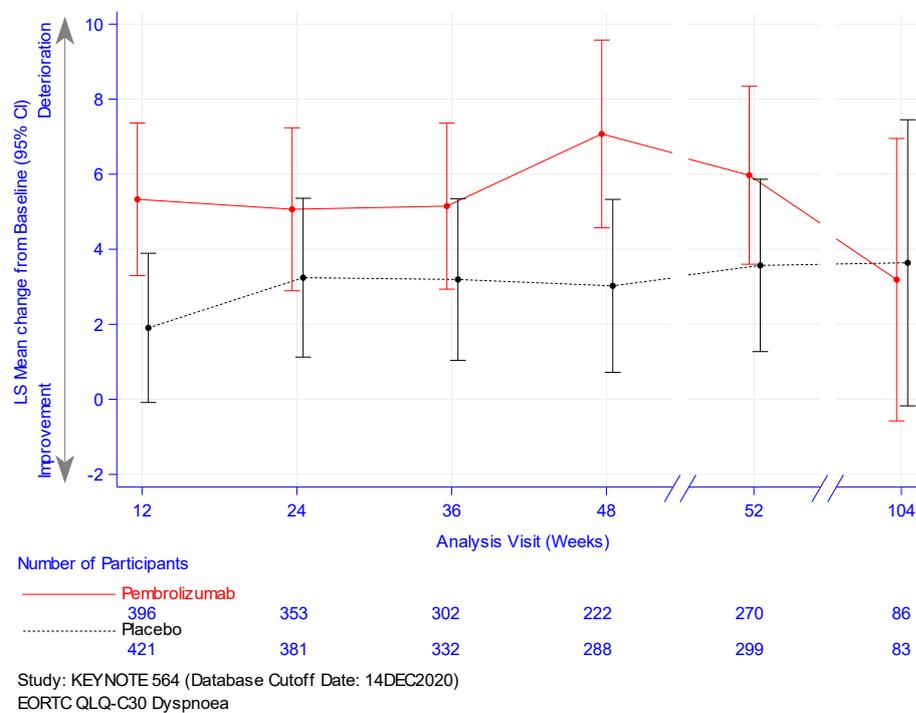


Abbildung 15: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564

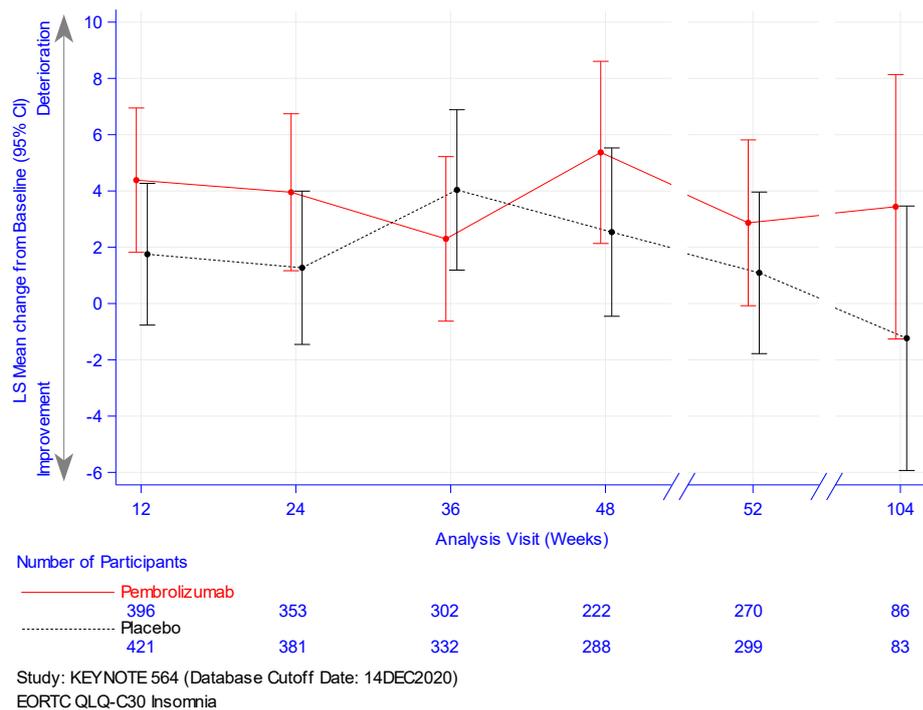


Abbildung 16: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564

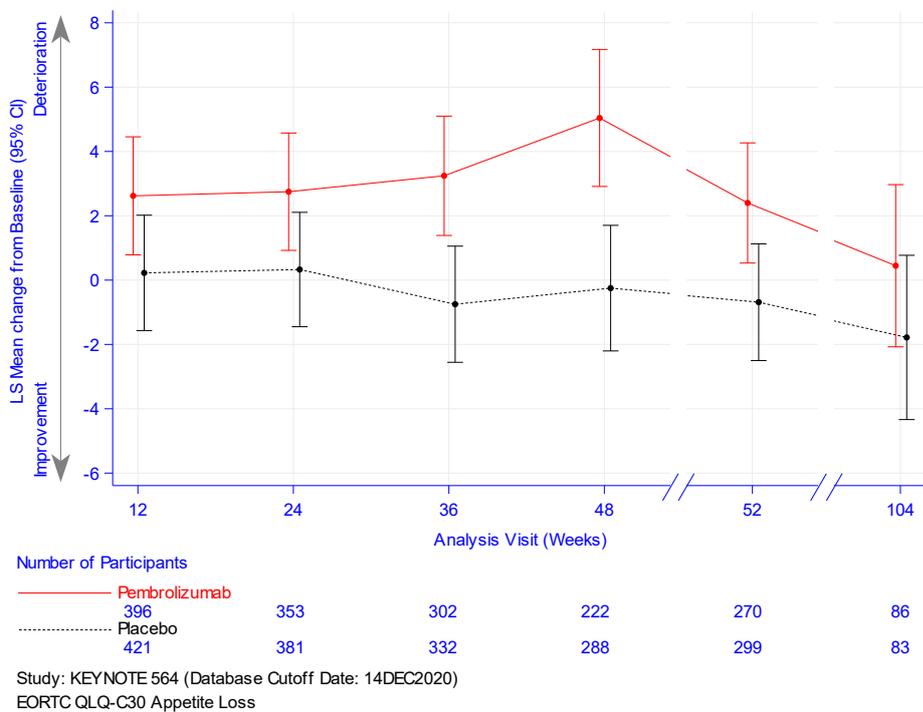


Abbildung 17: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564

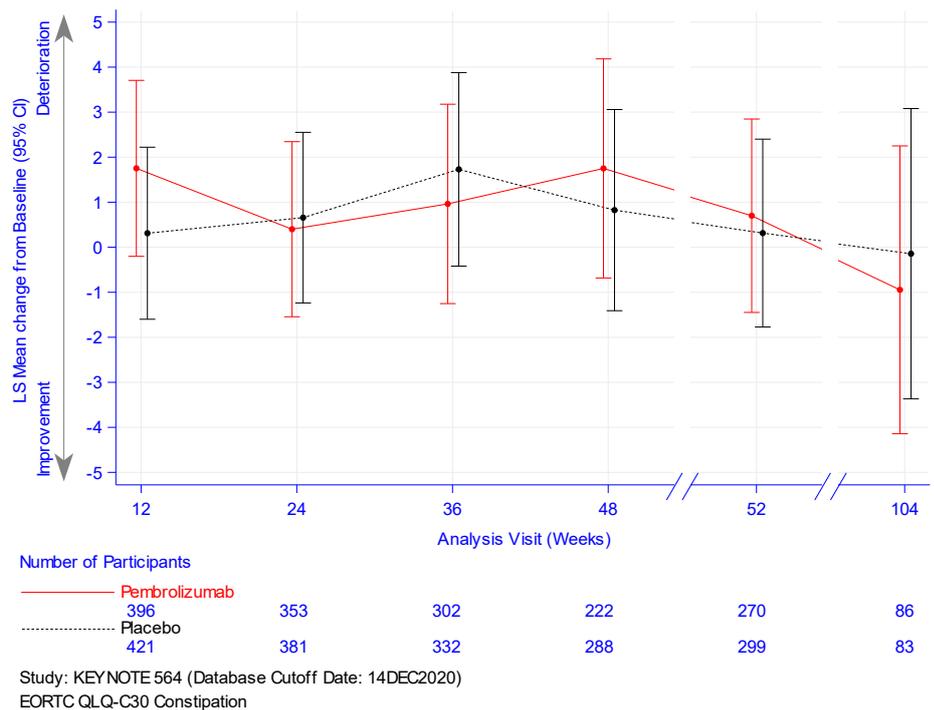


Abbildung 18: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564

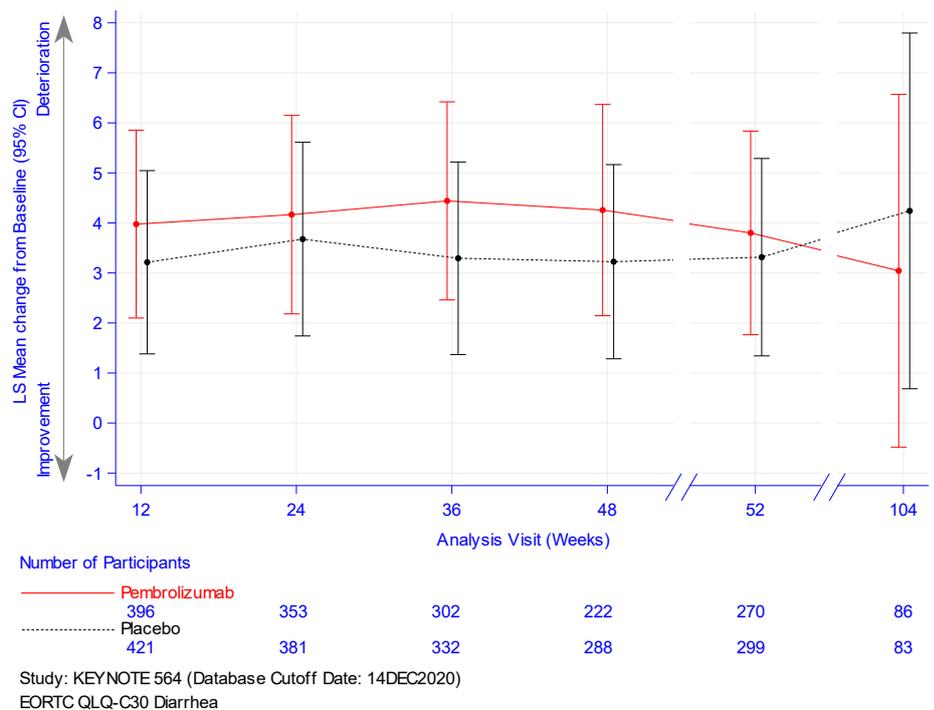


Abbildung 19: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564

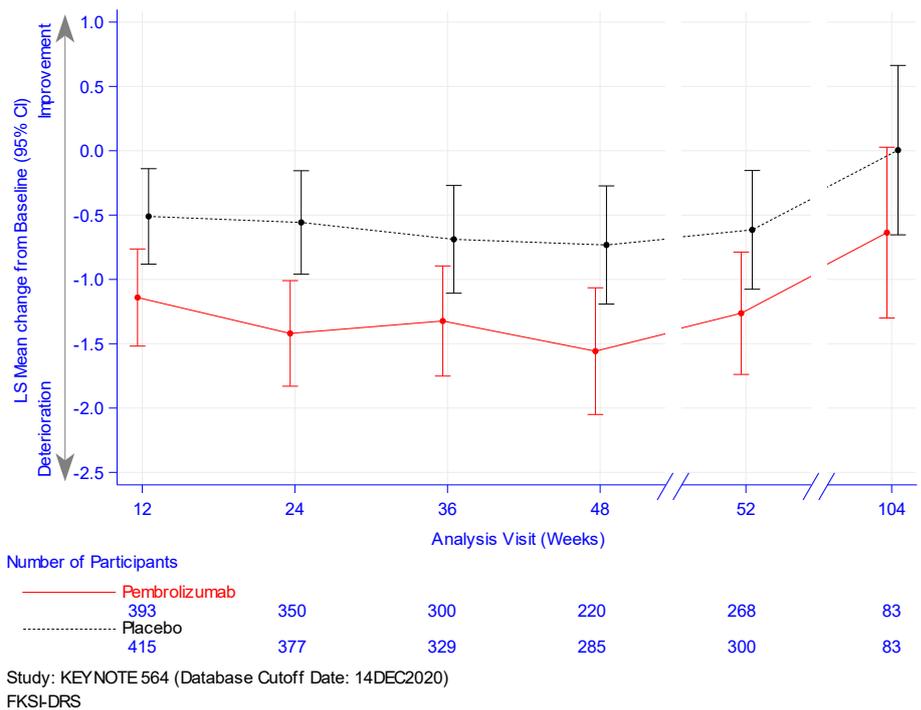


Abbildung 20: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den FKSI-DRS aus der Studie KEYNOTE 564

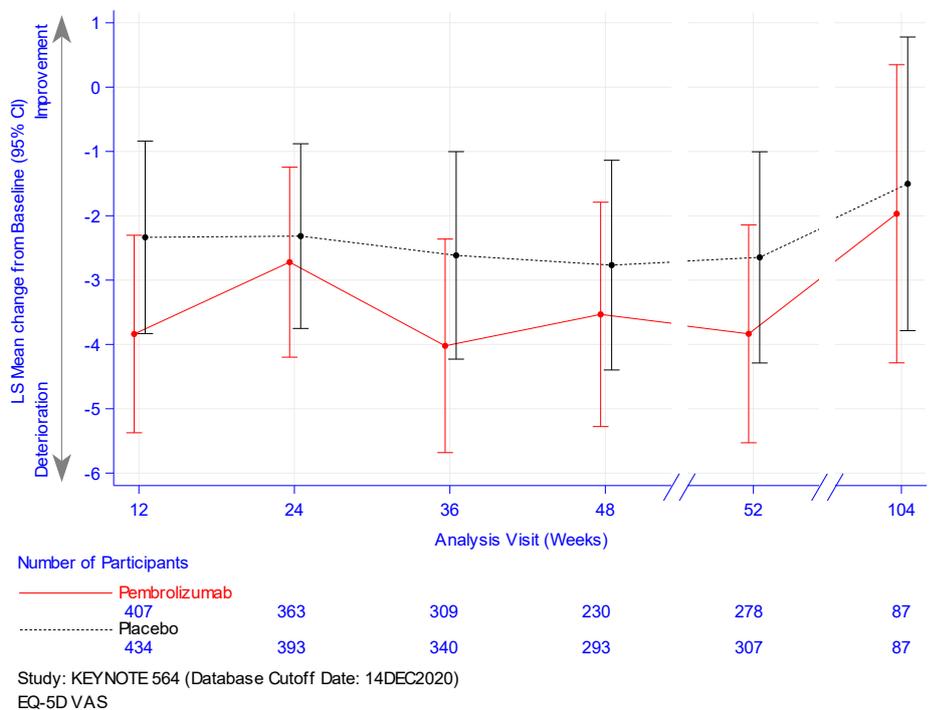


Abbildung 21: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die EQ-5D VAS des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564

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

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

### 4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

#### 4.3.1.3.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 564	<p>Zur Einschätzung der Lebensqualität werden der Globale Gesundheitsstatus und die 5 Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0 herangezogen.</p> <p>Der <u>EORTC QLQ-C30</u> umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten<sup>a</sup>. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „wenig“ (= 2), „mäßig“ (= 3) und „sehr“ (= 4) zur Verfügung.</p> <p>Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (79) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden.</p> <p>Die Änderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (least square means) unter Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo, ermittelt mit einem MMRM. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung für die Funktionsskalen und die Skala zum Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30.</p> <p>Falls der Nulleffekt der Mittelwertdifferenz nicht im Konfidenzintervall liegt, wird darüber hinaus die standardisierte mittlere Differenz (SMD) in Form von Hedges' g inklusive des zugehörigen 95 %-KI gezeigt. Diese werden zur Beurteilung der klinischen Relevanz dargestellt. Ergänzend wird der zeitliche Verlauf des EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5D VAS grafisch dargestellt.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde zu Studienbeginn, zu Zyklus<sup>a</sup> 1, 5, 9, 13 und 17, sowie zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs, des 30-Tages-Follow-up und jährlich während des post-treatment Follow-up bis zum Auftreten eines Rezidivs oder dem Beginn einer onkologischen Folgetherapie erhoben.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der 1. Datenschnitt (14. Dezember 2020) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p>
<p>a: Ein Zyklus entspricht 21 Tage</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SMD: Standardisierte mittlere Differenz; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips <sup>a</sup>	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 564</b>						
EORTC QLQ-C30 <sup>b</sup>	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag</p> <p>b: Dies umfasst die Darstellung des globalen Gesundheitsstatus und der fünf Funktionsskalen</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Die Rücklaufquoten betragen beim EORTC QLQ-C30-Fragebogen zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen über 90 %. Bis Woche 36 im Interventionsarm, bzw. bis Woche 48 im Kontrollarm lag die Rücklaufquote für alle Fragebögen über 70 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 befindet sich in Anhang 4-G.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-45: Auswertung über den Studienverlauf (MMRM) der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab vs. Placebo	
					Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]
<b>EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus</b>						
Globaler Gesundheitsstatus						
Pembrolizumab	484	426	79,28 (18,56)	-5,52 (0,84)	-3,45	-0,20
Placebo	493	443	77,29 (17,36)	-2,07 (0,83)	[-5,20; -1,69]	[-0,30; -0,10]
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen</b>						
Körperliche Funktion						
Pembrolizumab	484	426	88,69 (14,89)	-2,91 (0,61)	-1,46	-0,12
Placebo	493	443	88,88 (13,82)	-1,45 (0,60)	[-2,73; -0,18]	[-0,23; -0,02]
Rollenfunktion						
Pembrolizumab	484	426	87,95 (19,92)	-4,42 (0,92)	-2,31	-0,13
Placebo	493	443	87,92 (19,07)	-2,11 (0,90)	[-4,22; -0,39]	[-0,23; -0,02]
Emotionale Funktion						
Pembrolizumab	484	426	85,04 (17,60)	-3,10 (0,83)	-2,11	-0,13
Placebo	493	443	84,41 (17,83)	-0,99 (0,82)	[-3,86; -0,37]	[-0,24; -0,02]
Kognitive Funktion						
Pembrolizumab	484	426	91,67 (13,44)	-4,55 (0,78)	-1,83	-0,12
Placebo	493	443	90,44 (14,80)	-2,72 (0,77)	[-3,46; -0,19]	[-0,22; -0,01]
Soziale Funktion						
Pembrolizumab	484	426	90,26 (17,14)	-4,34 (0,88)	-3,33	-0,19
Placebo	493	443	88,68 (18,90)	-1,01 (0,86)	[-5,17; -1,50]	[-0,30; -0,09]
a: Datenschnitt: 14 Dezember 2020						
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population						
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse gingen						
d: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patienten berechnet, für die Daten vorliegen						
e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und Metastasenstatus (M0 vs. M1 NED); innerhalb der Merkmalsausprägung M0 mit ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Region (USA vs. Nicht-USA) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet						
f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt						
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; IVRS: Interaktives Voice Response System; IWRS: Interaktives Web Response System; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; NED: No Evidence of Disease (Ohne Anzeichen einer Erkrankung); QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler						

Bei der MMRM-Auswertung des EORTC QLQ-C30 zeigt sich bei dem Globalen Gesundheitsstatus sowie in allen Funktionsskalen ein numerischer Unterschied, der den Nulleffekt der Mittelwertdifferenz im 95 %-KI nicht beinhaltet. Allerdings schließt das jeweilige 95 %-KI zu Hedges' g den Wert -0,2 mit ein, sodass davon auszugehen ist, dass die Effektschätzer im irrelevanten Bereich liegen (Tabelle 4-45, Abbildung 22 bis Abbildung 27).

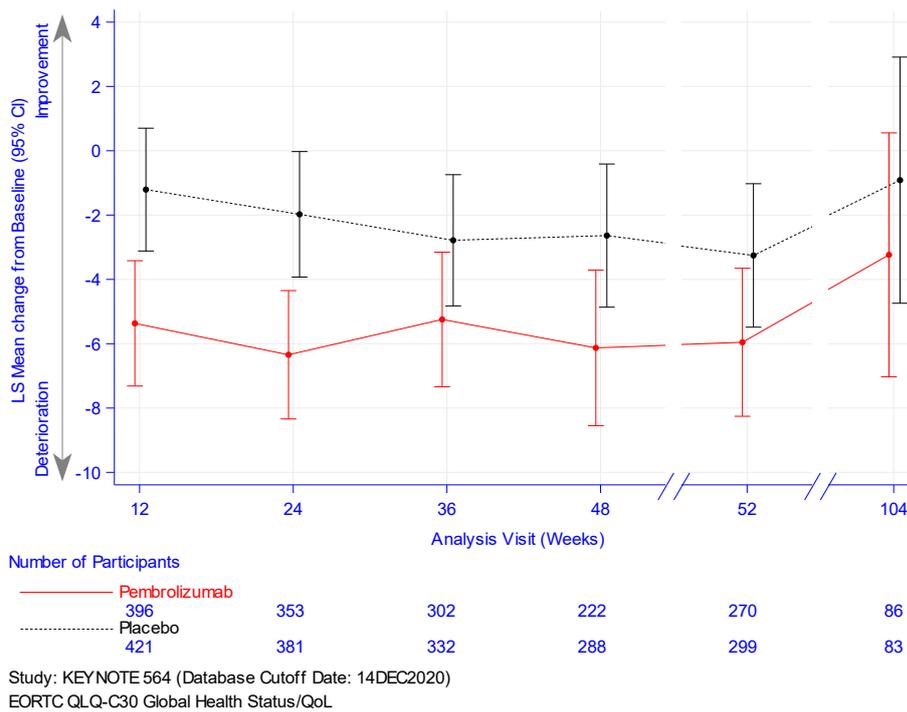


Abbildung 22: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564

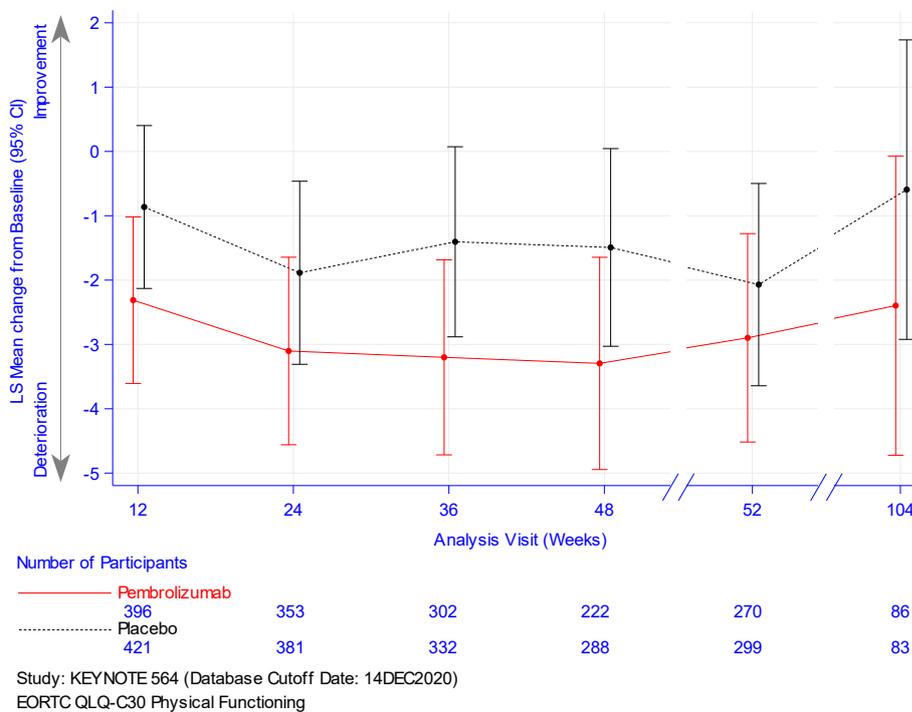


Abbildung 23: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564

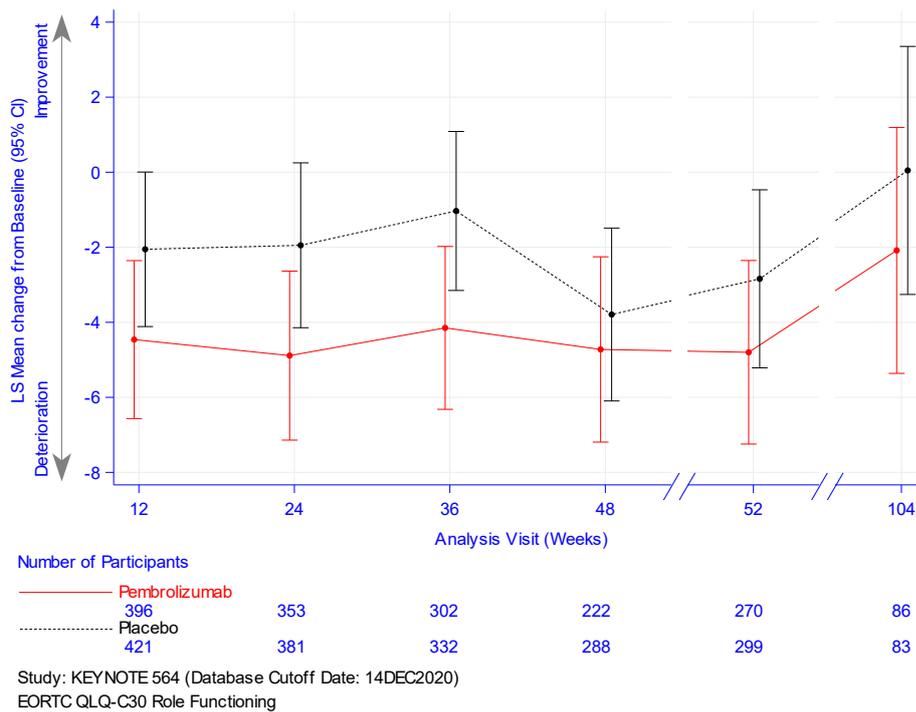


Abbildung 24: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564

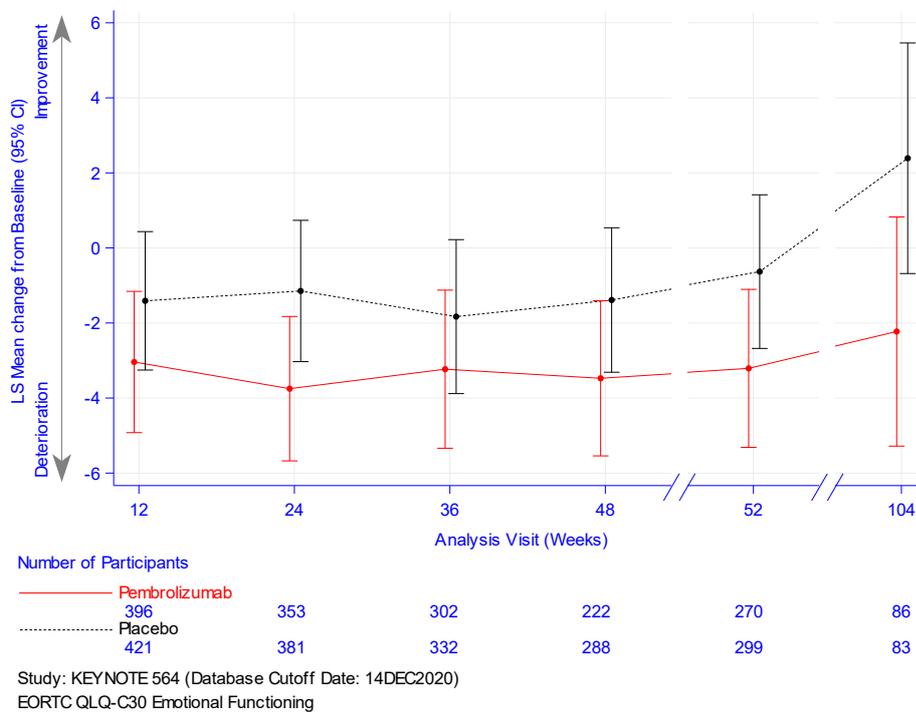


Abbildung 25: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564

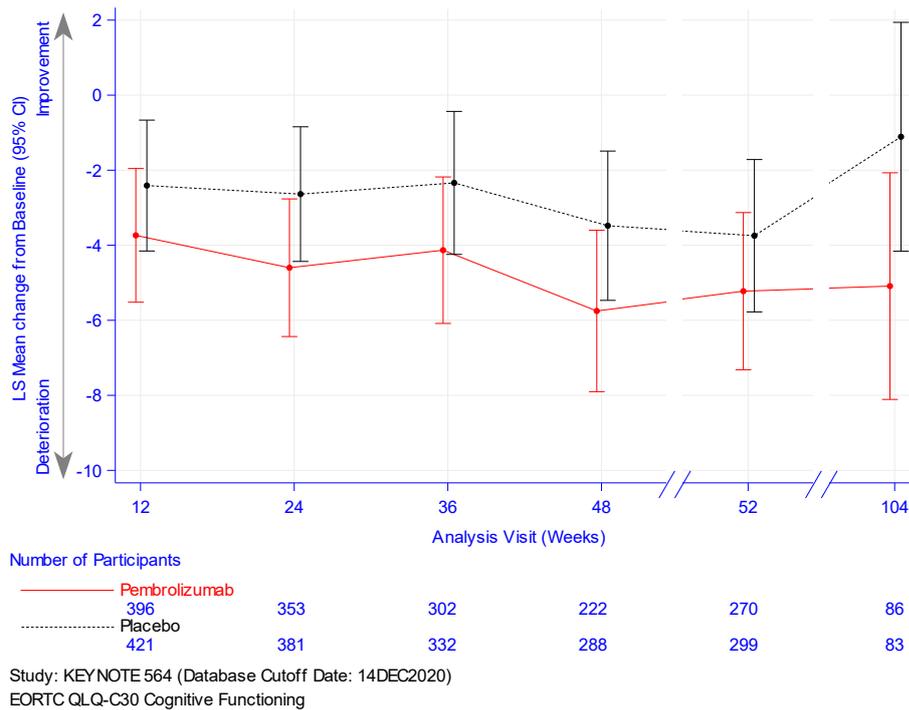


Abbildung 26: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564

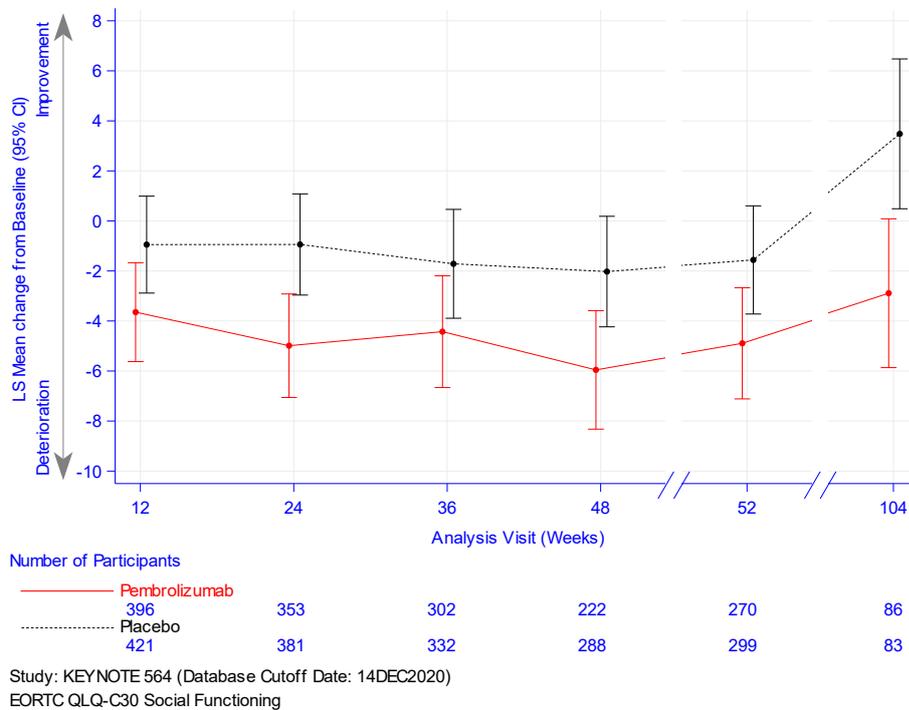


Abbildung 27: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 564

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

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

**4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen – RCT****4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – RCT**

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 564	<p>Folgende Endpunkte werden unter Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse gesamt</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</li> <li>• Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</li> </ul> <p><u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht – unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem Arzneimittel.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist definiert, als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschtes Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es ist tödlich</li> <li>• Es ist lebensbedrohlich</li> <li>• Es führt zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts</li> <li>• Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung</li> <li>• Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich</li> <li>• Es ist aus einem anderen Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis</li> </ul> <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.0).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p data-bbox="427 277 970 309"><u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</u></p> <p data-bbox="427 315 1407 409">Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt.</p> <p data-bbox="427 441 1407 562">Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts, oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p data-bbox="427 593 1407 687">Für die Auswertungen wurde der EMA-Datenschnitt (14. Juni 2021) verwendet. Die Auswertungen des 1. Datenschnitts (14. Dezember 2020) befinden sich ergänzend im Anhang 4-G.</p> <p data-bbox="427 719 1407 840">Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 24.0) kodiert. Die MedDRA-Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.</p>
<p data-bbox="215 875 1350 931">APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities</p>	

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips <sup>a</sup>	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 564</b>						
<b>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</b>						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Auswertung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten erfolgte verblindet. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

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

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

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Unerwünschte Ereignisse	488	470 (96,3)	3,0 [2,9; 3,1]	496	453 (91,3)	4,6 [3,4; 5,9]	1,47 [1,30; 1,68]	< 0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	488	101 (20,7)	Nicht erreicht [-; -]	496	57 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,93 [1,39; 2,67]	< 0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	488	157 (32,2)	Nicht erreicht [-; -]	496	88 (17,7)	83,9 [-; -]	2,06 [1,59; 2,68]	< 0,001
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	488	103 (21,1)	Nicht erreicht [-; -]	496	11 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	10,42 [5,60; 19,41]	< 0,001

a: Datenschnitt: 14. Juni 2021  
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)  
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Falle von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

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

In der Studie KEYNOTE 564 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,47 [1,30; 1,68];  $p < 0,001$ ) zuungunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 3,0 Wochen und bei Patienten, die Placebo erhalten hatten, bei 4,6 Wochen (Tabelle 4-48; Abbildung 28).

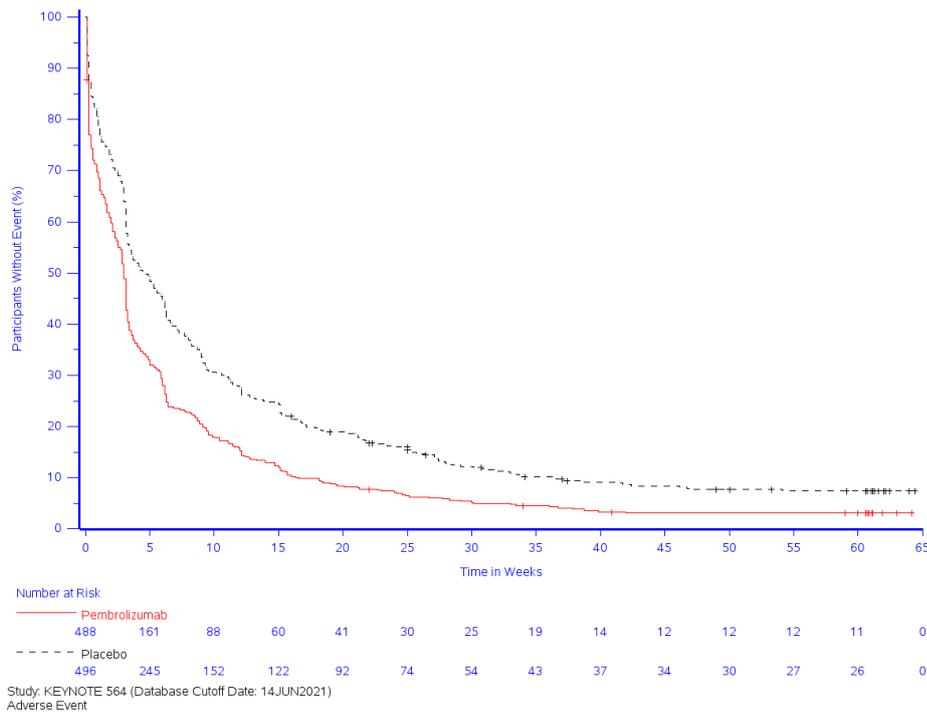


Abbildung 28: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 564

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 564 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,93 [1,39; 2,67];  $p < 0,001$ ) zuungunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in keinem der beiden Studienarmen erreicht. (Tabelle 4-48; Abbildung 29).

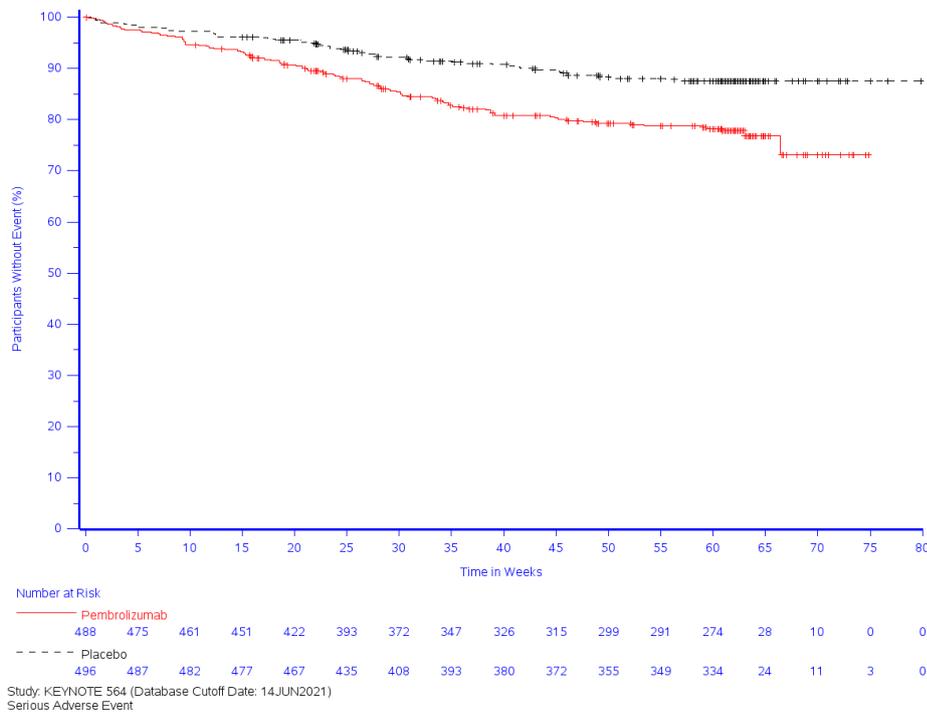


Abbildung 29: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 564

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

In der Studie KEYNOTE 564 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,06 [1,59; 2,68];  $p < 0,001$ ) zuungunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, nicht erreicht. Bei Patienten, die Placebo erhalten haben, liegt die mediane Zeit bis zum Ereignis bei 83,9 Wochen (Tabelle 4-48; Abbildung 30).

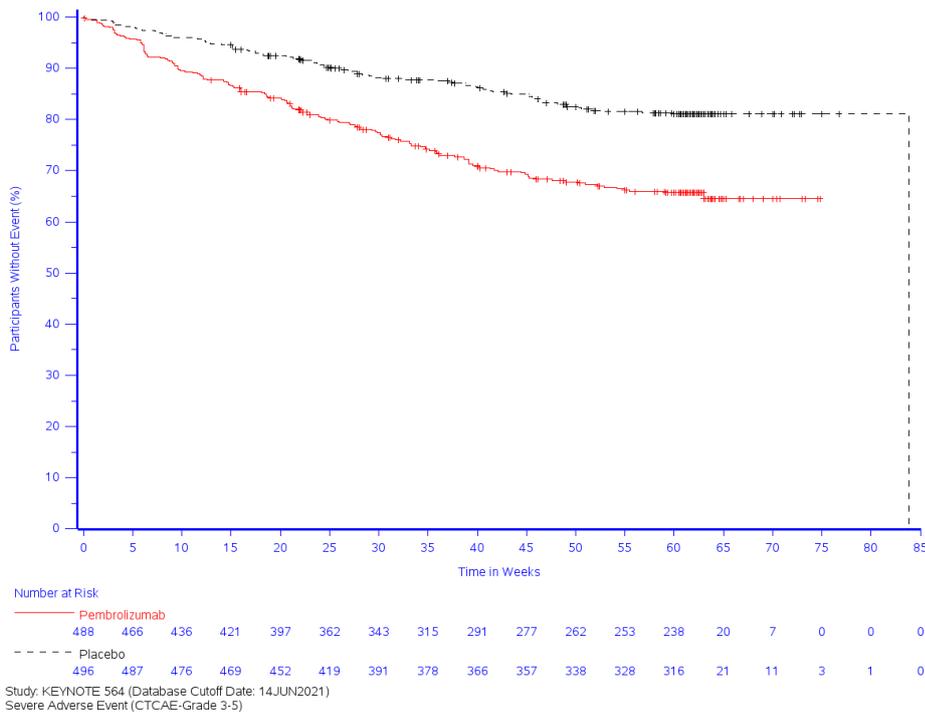


Abbildung 30: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 564

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

In der Studie KEYNOTE 564 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 10,42 [5,60; 19,41];  $p < 0,001$ ) zuungunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in keinem der beiden Studienarmen erreicht (Tabelle 4-48; Abbildung 31).

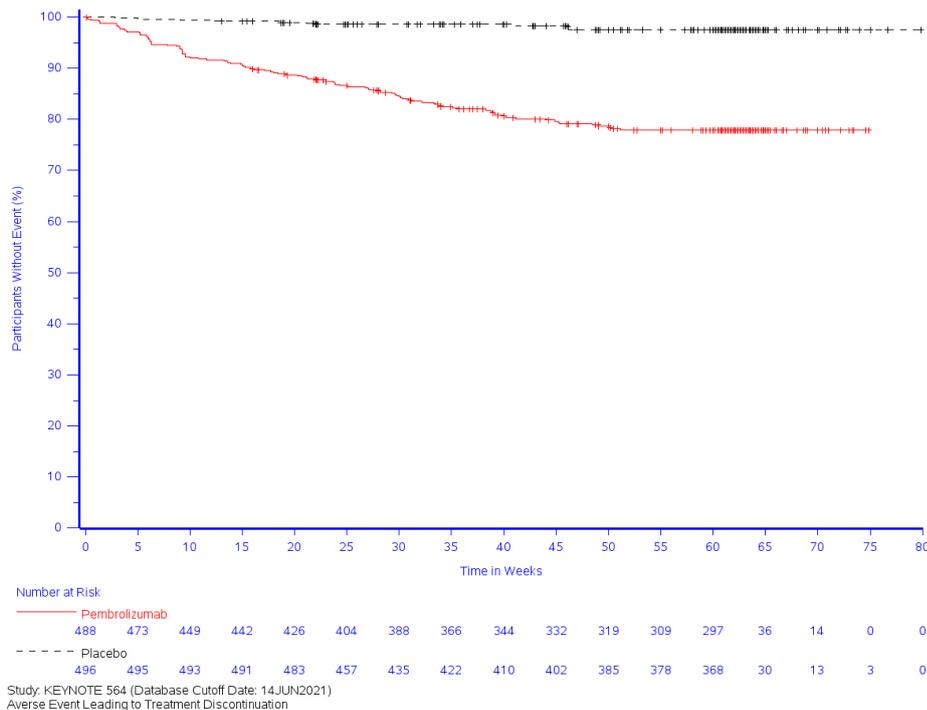


Abbildung 31: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 564

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

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

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

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 564	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)</li> <li>• Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)</li> </ul> <p>Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) entspricht der in Tabelle 4-46 beschriebenen Vorgehensweise. Die endpunktspezifische Darstellungssystematik der SOC und PT ist in Tabelle 4-5 aufgeschlüsselt.</p> <p>Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts, oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der EMA-Datenschnitt (14. Juni 2021) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 24.0) kodiert. Die MedDRA-Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.</p>
<p>APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse</p>	

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips <sup>a</sup>	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 564</b>						
<b>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)</b>						
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie ; SOC: Systemorganklasse						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Auswertung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) erfolgte verblindet. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ergänzend dargestellt. Die Systematik zur Darstellung des Endpunkts im Dossier richtet sich nach dem in Tabelle 4-5 beschriebenen Vorgehen.

### ***Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)***

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	Pembrolizumab (N <sup>b</sup> = 488)		Placebo (N <sup>b</sup> =496)		Pembrolizumab vs. Placebo		
	Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	38 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	31 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,34 [0,83; 2,15]	0,232	0,318
Anaemie	20 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	18 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,63; 2,27]	0,575	n.s.
Herzkrankungen	22 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	18 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,31 [0,70; 2,43]	0,402	0,462
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	23 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	20 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,69; 2,31]	0,441	0,462
Vertigo	9 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,37; 2,18]	0,817	n.s.
Endokrine Erkrankungen	132 (27,0)	Nicht erreicht [-; -]	21 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	7,74 [4,88; 12,26]	< 0,001	< 0,001
Nebenniereninsuffizienz	10 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	11,09 [1,42; 86,61]	0,022	0,075
Hyperthyreose	62 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	68,54 [9,50; 494,34]	< 0,001	< 0,001
Hypothyreose	103 (21,1)	Nicht erreicht [-; -]	18 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	6,86 [4,15; 11,31]	< 0,001	< 0,001
Augenerkrankungen	40 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	36 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,77; 1,88]	0,426	0,462
Trockenes Auge	10 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,61 [0,99; 13,13]	0,051	n.s.
Sehen verschwommen	10 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,79 [0,65; 4,94]	0,258	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	262 (53,7)	30,0 [21,6; 40,1]	228 (46,0)	Nicht erreicht [39,0; -]	1,34 [1,12; 1,60]	0,001	0,006
Bauch aufgetrieben	10 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,14 [0,73; 6,26]	0,165	0,294
Abdominalschmerz	38 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	40 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,66; 1,60]	0,902	0,941
Schmerzen Unterbauch	6 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,23; 1,77]	0,396	0,576
Schmerzen Oberbauch	14 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	18 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,43; 1,73]	0,675	0,810
Verstopfung	35 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	40 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,60; 1,48]	0,785	0,876

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>		Pembrolizumab (N <sup>b</sup> = 488)		Placebo (N <sup>b</sup> =496)		Pembrolizumab vs. Placebo		
Unerwünschte gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Ereignisse	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Diarrhoe		125 (25,6)	Nicht erreicht [-; -]	112 (22,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,94; 1,57]	0,129	0,238
Mundtrockenheit		33 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	7,27 [2,84; 18,63]	< 0,001	< 0,001
Dyspepsie		22 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	12 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,01 [0,99; 4,05]	0,053	0,140
Gastroesophageale Refluxerkrankung		13 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	14 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,49; 2,20]	0,928	0,948
Uebelkeit		80 (16,4)	Nicht erreicht [-; -]	48 (9,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,83 [1,28; 2,62]	< 0,001	0,006
Stomatitis		11 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,68 [0,65; 4,34]	0,282	0,451
Erbrechen		41 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	28 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,60 [0,99; 2,59]	0,056	0,141
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		251 (51,4)	35,0 [26,0; 49,1]	215 (43,3)	Nicht erreicht [48,1; -]	1,33 [1,11; 1,60]	0,002	0,008
Asthenie		50 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	36 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,49 [0,97; 2,29]	0,068	n.s.
Brustkorbschmerz		7 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	12 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,63 [0,25; 1,61]	0,340	n.s.
Schuettelfrost		13 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,56; 2,81]	0,574	n.s.
Erschöpfung		145 (29,7)	Nicht erreicht [-; -]	120 (24,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,31 [1,03; 1,67]	0,030	n.s.
Grippeähnliche Erkrankung		26 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	21 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [0,75; 2,36]	0,331	n.s.
Oedem		11 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	11,61 [1,50; 89,93]	0,019	n.s.
Oedem peripher		21 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	27 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,84 [0,47; 1,48]	0,542	n.s.
Fieber		31 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	23 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,49 [0,87; 2,55]	0,149	n.s.
Leber- und Gallenerkrankungen		25 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,77 [1,33; 5,77]	0,006	0,018
Erkrankungen des Immunsystems		14 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,52 [0,67; 3,41]	0,315	0,385
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		215 (44,1)	49,1 [39,0; -]	182 (36,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,39 [1,14; 1,70]	0,001	0,006
Bronchitis		13 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	9 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,58 [0,67; 3,69]	0,295	n.s.
Grippe		18 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,83 [0,87; 3,89]	0,113	n.s.
Infektion der unteren Atemwege		12 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,65 [0,93; 7,51]	0,068	n.s.
Nasopharyngitis		28 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	42 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,73 [0,45; 1,17]	0,193	n.s.
Pneumonie		10 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,75 [0,64; 4,84]	0,278	n.s.
Rhinitis		11	Nicht erreicht	10	Nicht erreicht	1,21	0,662	n.s.

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>		Pembrolizumab (N <sup>b</sup> = 488)		Placebo (N <sup>b</sup> =496)		Pembrolizumab vs. Placebo		
Unerwünschte gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Ereignisse	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
		(2,3)	[-; -]	(2,0)	[-; -]	[0,51; 2,85]		
Sinusitis		16 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,95 [1,16; 7,55]	0,024	n.s.
Infektion der oberen Atemwege		28 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	24 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,74; 2,22]	0,367	n.s.
Harnwegsinfektion		31 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	22 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,52 [0,88; 2,63]	0,130	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		45 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	63 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,52; 1,11]	0,160	0,252
Untersuchungen		162 (33,2)	Nicht erreicht [-; -]	116 (23,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,61 [1,27; 2,04]	< 0,001	< 0,001
Alaninaminotransferase erhöht		35 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	17 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,29 [1,28; 4,09]	0,005	0,022
Aspartataminotransferase erhöht		36 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	4,04 [2,01; 8,15]	< 0,001	< 0,001
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht		13 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	4,75 [1,35; 16,68]	0,015	0,055
Kreatinin im Blut erhöht		50 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	42 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,86; 1,95]	0,218	0,373
Thyreotropin im Blut erhöht		11 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,43 [0,84; 7,00]	0,100	0,207
Gewicht erniedrigt		16 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,96 [1,16; 7,57]	0,023	0,075
Gewicht erhöht		22 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	23 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,58; 1,87]	0,896	0,941
Stoffwechsel- Ernährungsstörungen	und	116 (23,8)	Nicht erreicht [-; -]	100 (20,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,97; 1,66]	0,081	0,149
Appetit vermindert		35 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	3,78 [1,87; 7,63]	< 0,001	0,001
Hyperglykaemie		28 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	17 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,83 [1,00; 3,35]	0,049	0,137
Hyperkaliaemie		12 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	16 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,81 [0,38; 1,71]	0,584	0,737
Hyperurikaemie		11 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	12 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,43; 2,22]	0,963	0,963
Hypophosphataemie		9 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	13 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,32; 1,76]	0,514	0,671
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		231 (47,3)	44,7 [34,7; -]	209 (42,1)	Nicht erreicht [52,4; -]	1,24 [1,03; 1,50]	0,022	0,048
Arthralgie		108 (22,1)	Nicht erreicht [-; -]	94 (19,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,95; 1,66]	0,103	0,207
Arthritis		10 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,57 [0,60; 4,13]	0,360	0,541
Rueckenschmerzen		49 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	64 (12,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,57; 1,20]	0,326	0,504
Flankenschmerz		14 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	22 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,68 [0,35; 1,33]	0,260	0,430
Muskelspasmen		17 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	17 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,56; 2,17]	0,768	0,876

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>		Pembrolizumab (N <sup>b</sup> = 488)		Placebo (N <sup>b</sup> =496)		Pembrolizumab vs. Placebo		
Unerwünschte gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Ereignisse	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Brustschmerzen Skelettmuskulatur betreffend	die	5 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	13 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,41 [0,15; 1,14]	0,088	0,192
Myalgie		46 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	32 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,54 [0,98; 2,42]	0,059	0,142
Nackenschmerzen		3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	22 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,15 [0,04; 0,49]	0,002	0,010
Schmerz in einer Extremität		35 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	25 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,51 [0,90; 2,52]	0,116	0,223
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		12 (2,5)	Nicht erreicht [63,0; -]	19 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,67 [0,33; 1,38]	0,278	0,359
Erkrankungen des Nervensystems		153 (31,4)	Nicht erreicht [-; -]	123 (24,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [1,08; 1,73]	0,010	0,024
Schwindelgefühl		39 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	27 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,56 [0,96; 2,55]	0,075	n.s.
Dysgeusie		13 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,30 [0,87; 6,04]	0,092	n.s.
Kopfschmerzen		69 (14,1)	Nicht erreicht [-; -]	62 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,85; 1,68]	0,312	n.s.
Paraesthesie		17 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	8 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,32 [1,00; 5,38]	0,050	n.s.
Psychiatrische Erkrankungen		53 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	56 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,70; 1,48]	0,937	0,937
Angst		12 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	15 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,40; 1,81]	0,664	n.s.
Depression		13 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,57; 2,85]	0,553	n.s.
Schlaflosigkeit		26 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	30 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,55; 1,58]	0,791	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		65 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	52 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [0,95; 1,97]	0,093	0,157
Haematurie		14 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,42 [0,64; 3,13]	0,384	n.s.
Pollakisurie		8 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,87 [0,34; 2,20]	0,765	n.s.
Proteinurie		11 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	4 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,98 [0,95; 9,35]	0,062	n.s.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		26 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	16 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,81 [0,97; 3,37]	0,063	0,126
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		159 (32,6)	Nicht erreicht [-; -]	124 (25,0)	Nicht erreicht [60,7; -]	1,42 [1,12; 1,79]	0,004	0,011
Husten		76 (15,6)	Nicht erreicht [-; -]	50 (10,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,71 [1,20; 2,44]	0,003	0,016
Dyspnoe		31 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	27 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,23 [0,73; 2,06]	0,435	0,611
Nasenverstopfung		11 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	16 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,74 [0,34; 1,60]	0,446	0,611
Schmerzen im Oropharynx		20 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	20 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,58; 2,00]	0,815	0,889

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>		Pembrolizumab (N <sup>b</sup> = 488)		Placebo (N <sup>b</sup> =496)		Pembrolizumab vs. Placebo		
Unerwünschte gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Ereignisse	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
	Husten mit Auswurf	8 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,32; 1,97]	0,616	0,758
	Rhinorrhoe	14 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	13 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,55; 2,47]	0,697	0,815
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	251 (51,4)	29,0 [23,9; 47,1]	163 (32,9)	Nicht erreicht [60,4; -]	1,95 [1,60; 2,37]	< 0,001	< 0,001
	Dermatitis	11 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	4 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,90 [0,92; 9,12]	0,068	0,155
	Trockene Haut	26 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	23 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,69; 2,11]	0,517	0,671
	Juckreiz	111 (22,7)	Nicht erreicht [-; -]	65 (13,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,93 [1,42; 2,62]	< 0,001	< 0,001
	Ausschlag	98 (20,1)	Nicht erreicht [-; -]	53 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,06 [1,48; 2,88]	< 0,001	< 0,001
	Ausschlag makulo-papuloes	20 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	9 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,36 [1,07; 5,18]	0,033	0,098
	Ausschlag mit Juckreiz	13 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	13,78 [1,80; 105,35]	0,011	0,046
	Gefäßerkrankungen	63 (12,9)	Nicht erreicht [-; -]	54 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,88; 1,83]	0,199	0,292
	Hitzewallung	11 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,94 [1,10; 14,13]	0,035	n.s.
	Hypertonie	38 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	39 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,68; 1,66]	0,793	n.s.

a: Datenschnitt: 14. Juni 2021

b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population

c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm oder Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten

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

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

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

g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren

dFDR: Double False Discovery Rate; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert  $\geq 0,05$ ); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 564 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen (Abbildung 32) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 7,74 [4,88; 12,26];  $p < 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} < 0,001$ ) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-51):

- PT Nebenniereninsuffizienz (HR [95 %-KI]: 11,09 [1,42; 86,61];  $p = 0,022$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,075$ ) (Abbildung 33)
- PT Hyperthyreose (HR [95 %-KI]: 68,54 [9,50; 494,34];  $p < 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} < 0,001$ ) (Abbildung 34)
- PT Hypothyreose (HR [95 %-KI]: 6,86 [4,15; 11,31];  $p < 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} < 0,001$ ) (Abbildung 35)

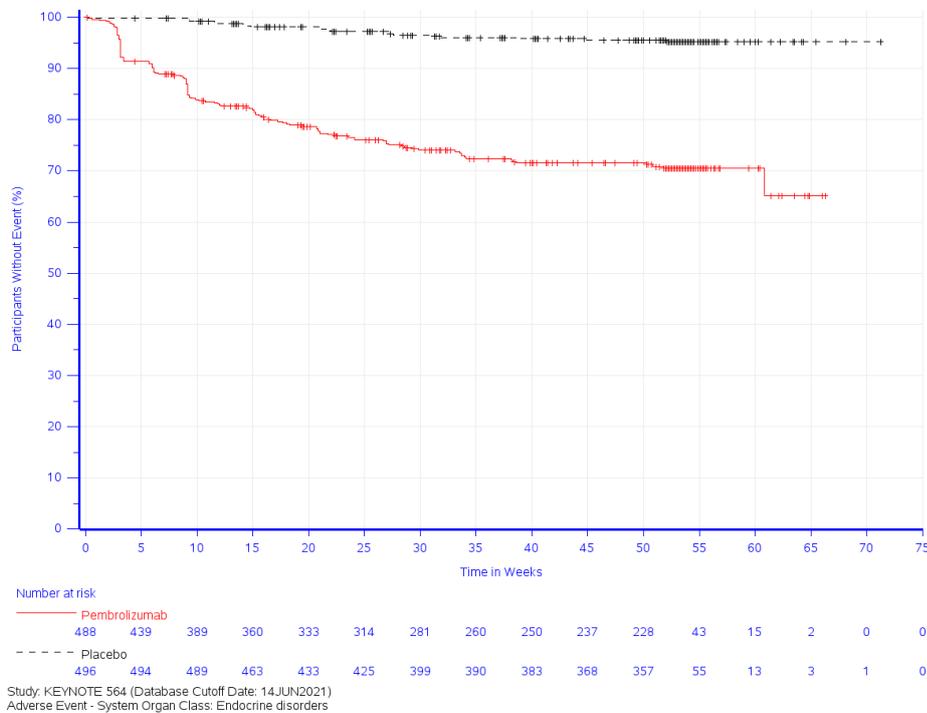


Abbildung 32: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

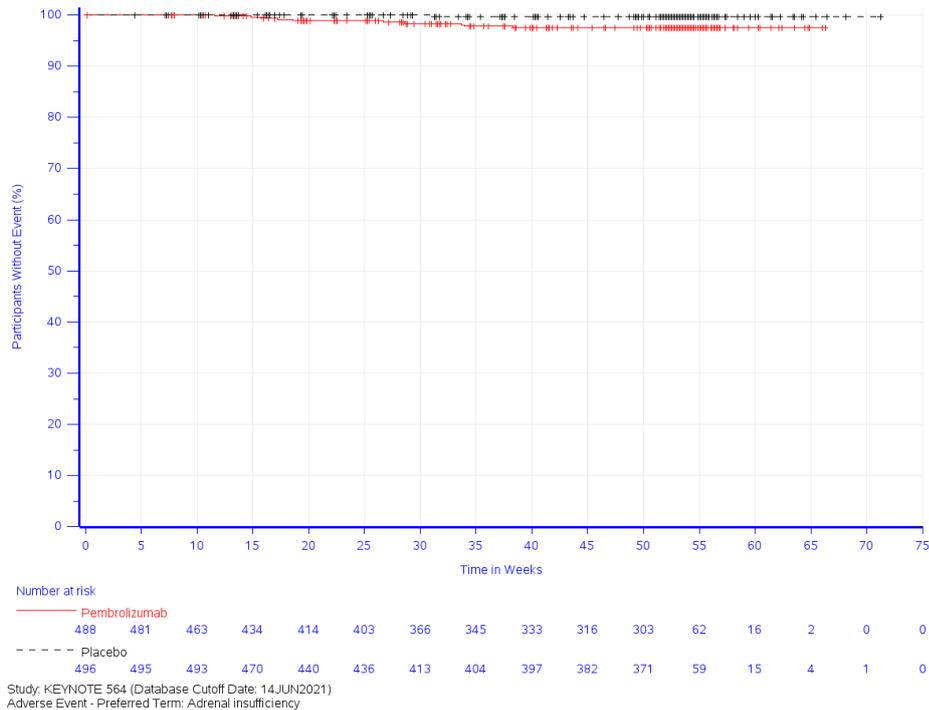


Abbildung 33: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Nebenniereninsuffizienz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

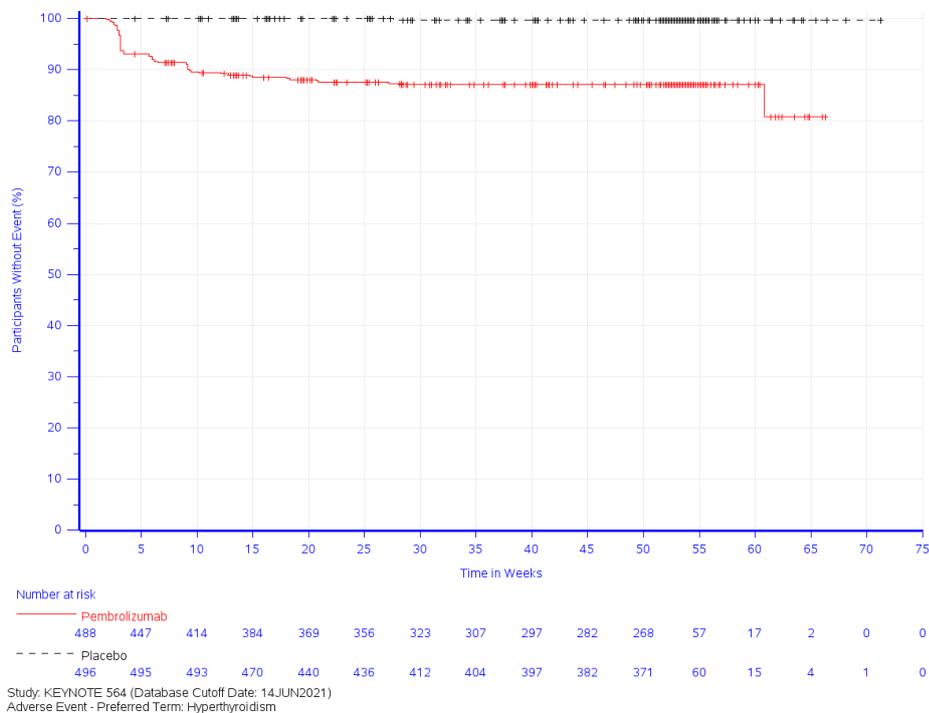


Abbildung 34: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperthyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

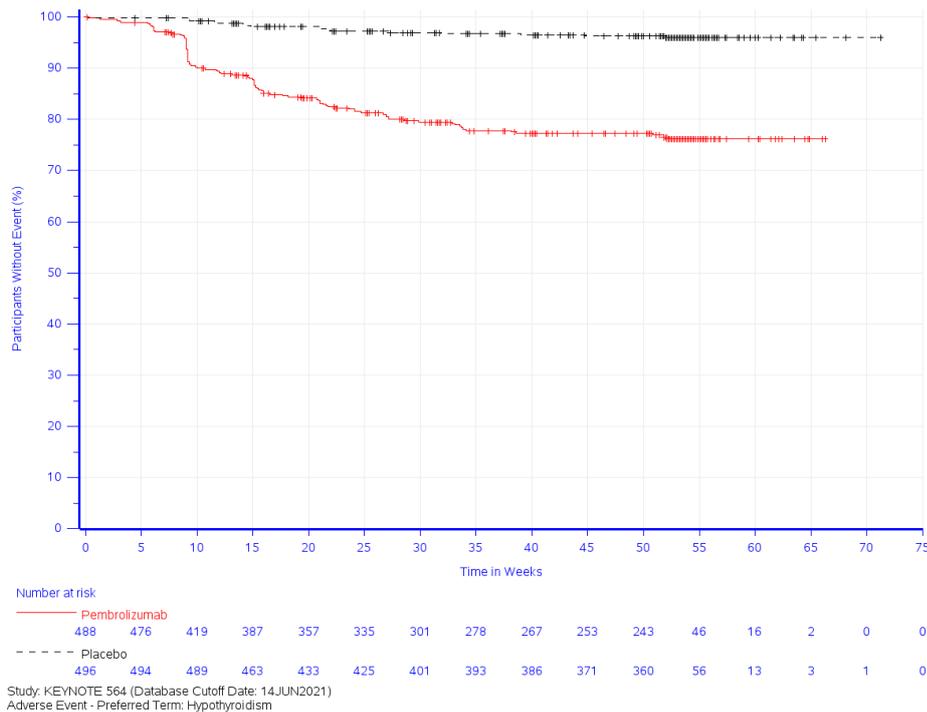


Abbildung 35: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

In der Studie KEYNOTE 564 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abbildung 36) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,34 [1,12; 1,60];  $p = 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,006$ ) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-51):

- PT Mundtrockenheit (HR [95 %-KI]: 7,27 [2,48; 18,63];  $p < 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} < 0,001$ ) (Abbildung 37)
- PT Übelkeit (HR [95 %-KI]: 1,83 [1,28; 2,62];  $p < 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,006$ ) (Abbildung 38)

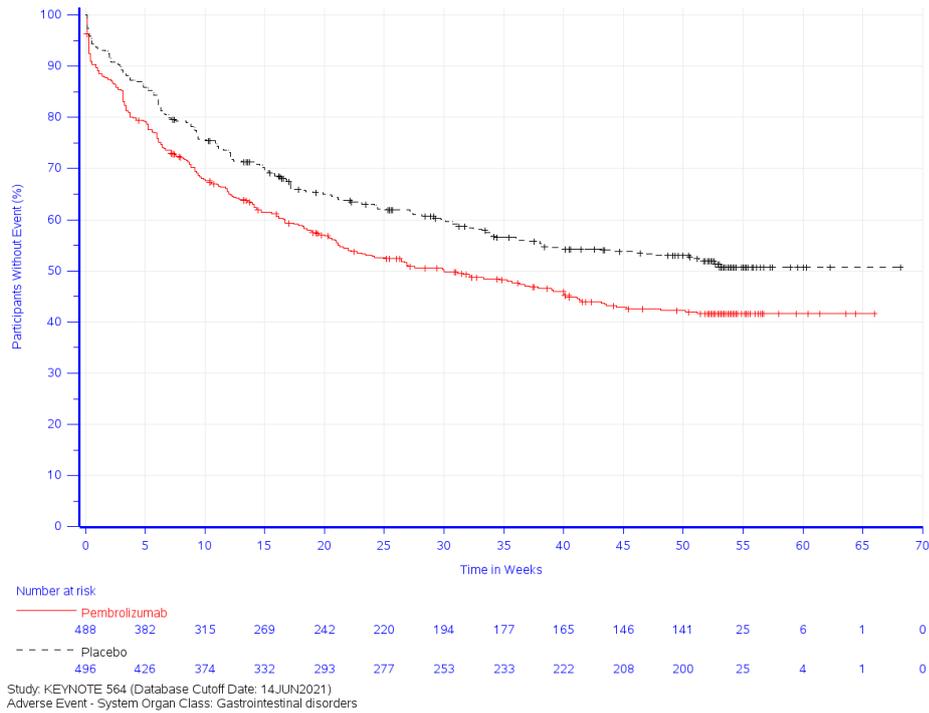


Abbildung 36: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

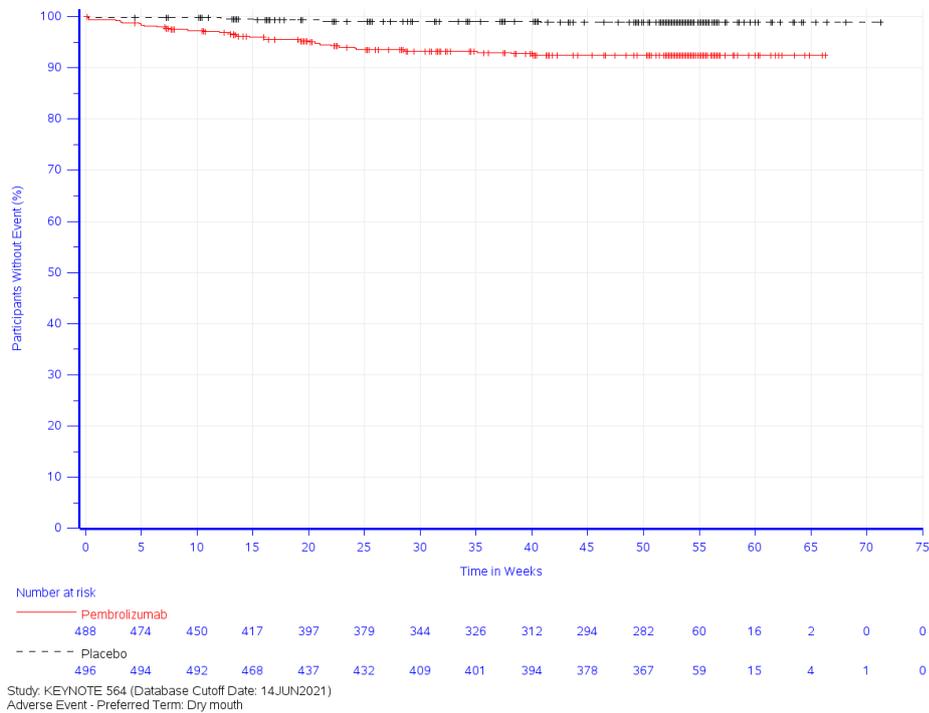


Abbildung 37: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Mundtrockenheit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

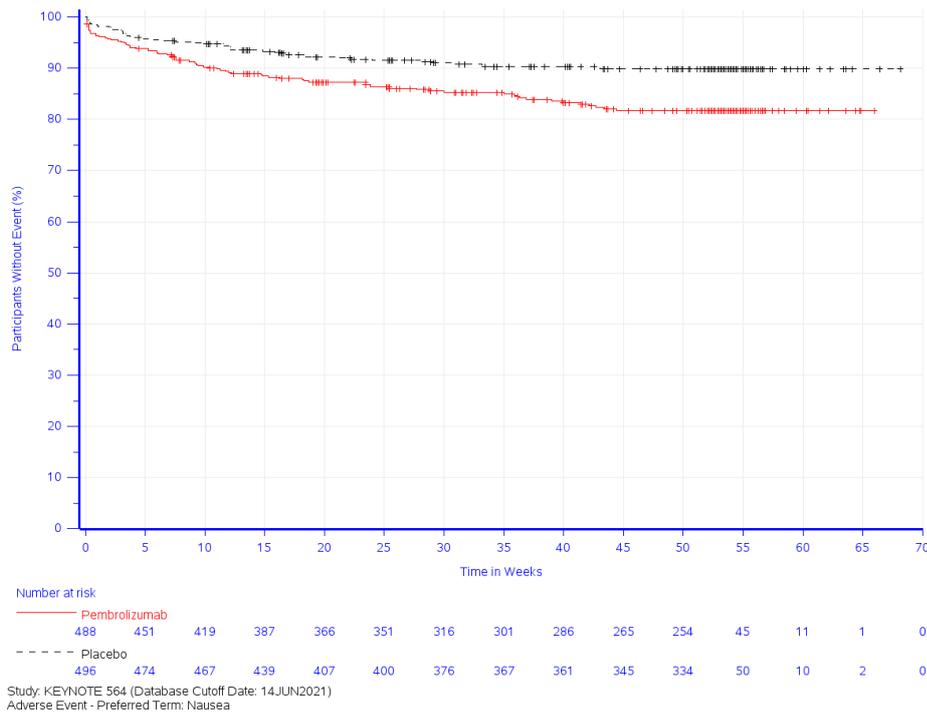


Abbildung 38: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Übelkeit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

In der Studie KEYNOTE 564 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Abbildung 39) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,33 [1,11; 1,60];  $p = 0,002$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,008$ ) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-51):

- PT Erschöpfung (HR [95 %-KI]: 1,31 [1,03; 1,67];  $p = 0,030$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 40)
- PT Ödem (HR [95 %-KI]: 11,61 [1,50; 89,93];  $p = 0,019$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 41)

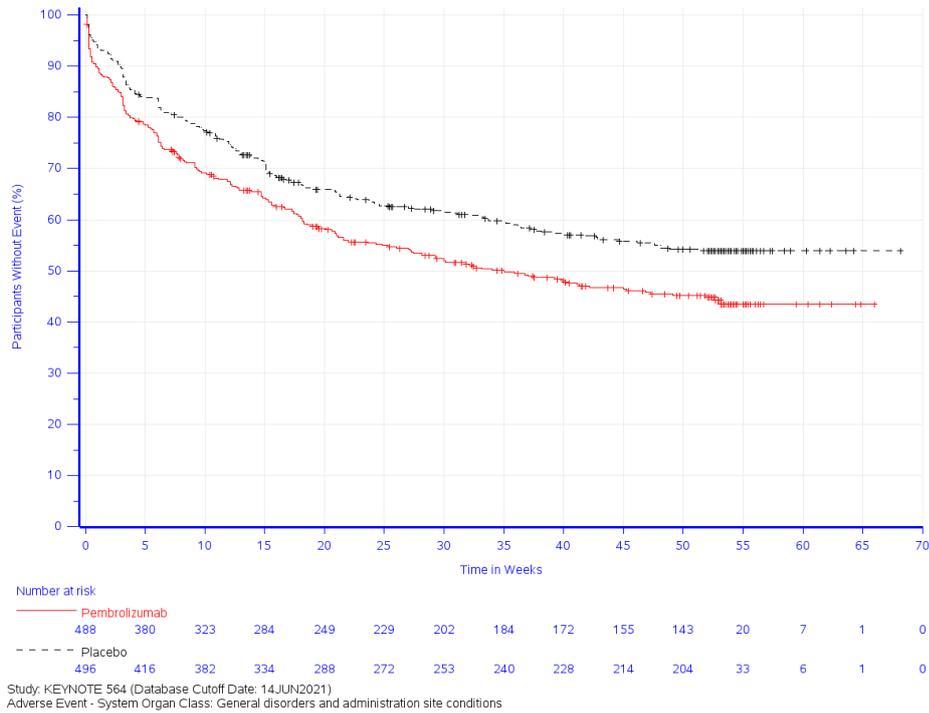


Abbildung 39: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

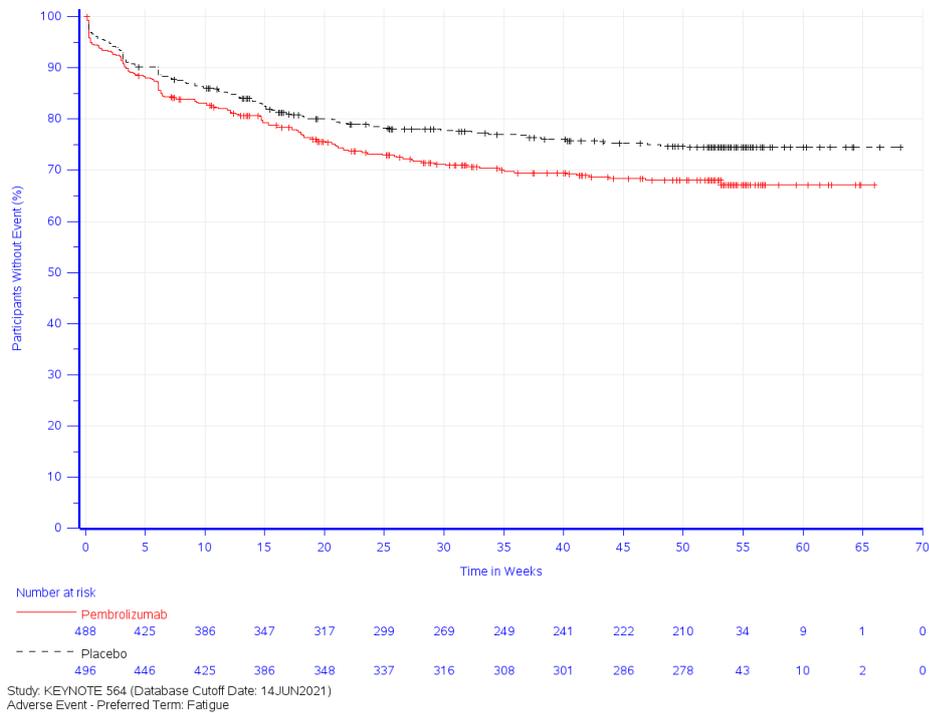


Abbildung 40: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Erschöpfung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

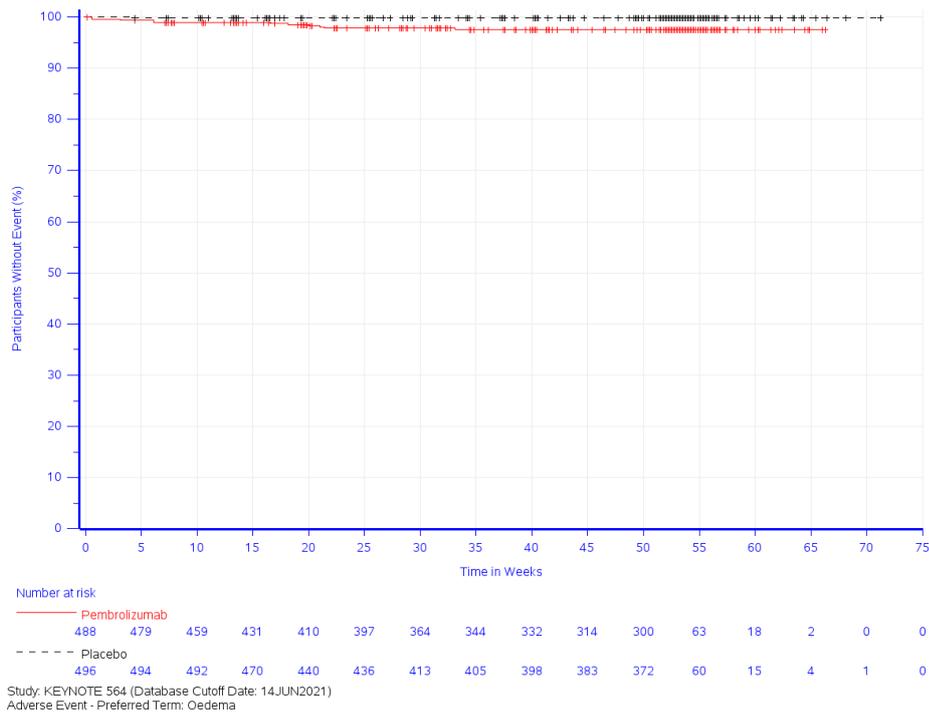


Abbildung 41: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ödem für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

In der Studie KEYNOTE 564 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankung der Leber und Gallenblase (Abbildung 42) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,77 [1,33; 5,77];  $p = 0,006$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,018$ ) zuungunsten von Pembrolizumab.

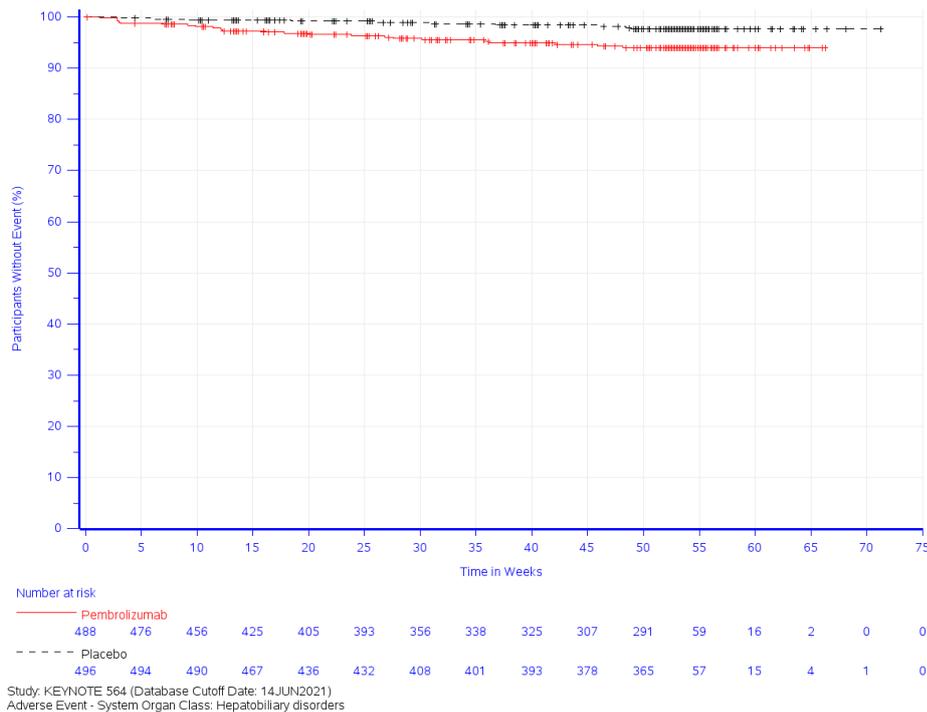


Abbildung 42: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankung der Leber und Gallenblase für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

In der Studie KEYNOTE 564 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Abbildung 43) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]; 1,39 [1,14; 1,70];  $p = 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,006$ ) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-51):

- PT Sinusitis (HR [95 %-KI]: 2,95 [1,16; 7,55];  $p = 0,024$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 44)

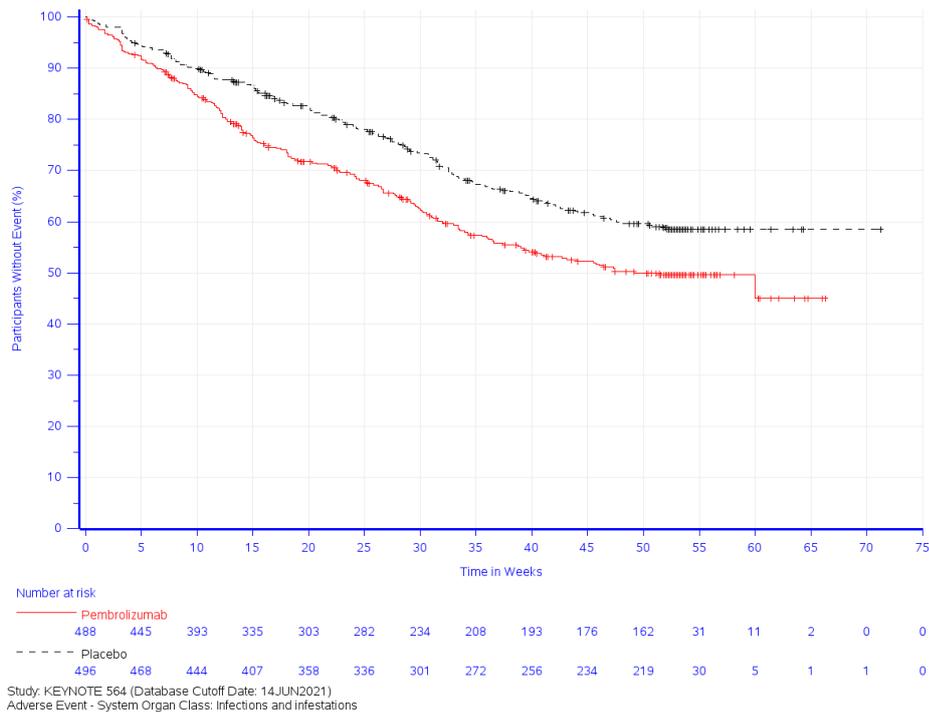


Abbildung 43: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

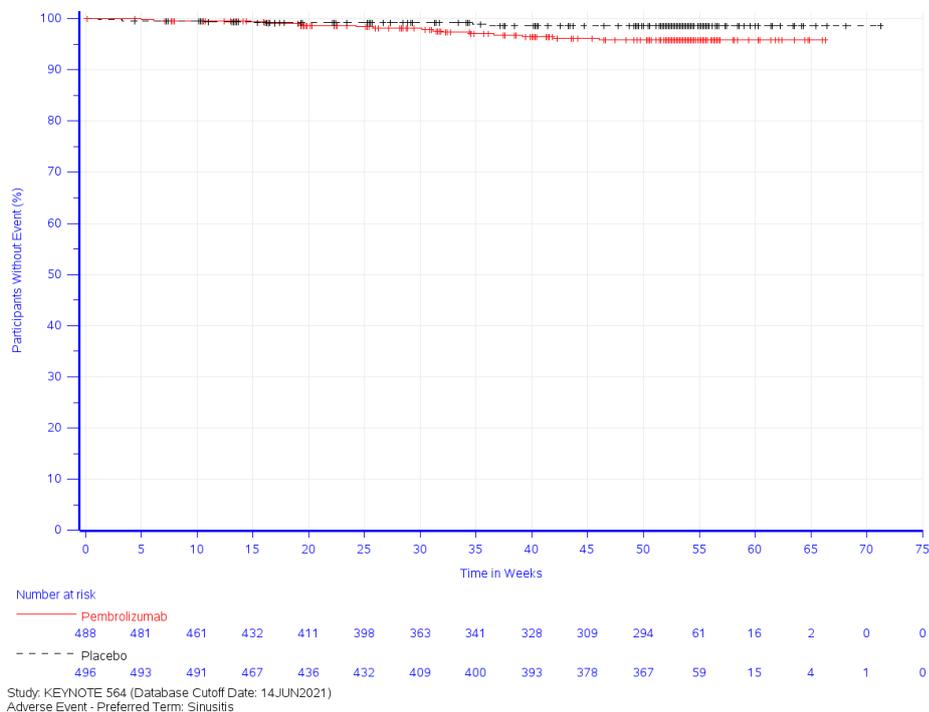


Abbildung 44: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Sinusitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

In der Studie KEYNOTE 564 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Untersuchungen (Abbildung 45) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,61 [1,27; 2,04];  $p < 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} < 0,001$ ) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-51):

- PT Alaninaminotransferase erhöht (HR [95 %-KI]: 2,29 [1,28; 4,09];  $p = 0,005$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,022$ ) (Abbildung 46)
- PT Aspartataminotransferase erhöht (HR [95 %-KI]: 4,04 [2,01; 8,15];  $p < 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} < 0,001$ ) (Abbildung 47)
- PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (HR [95 %-KI]: 4,75 [1,35; 16,68];  $p = 0,015$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,055$ ) (Abbildung 48)
- PT Gewicht erniedrigt (HR [95 %-KI]: 2,96 [1,16; 7,57];  $p = 0,023$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,075$ ) (Abbildung 49)

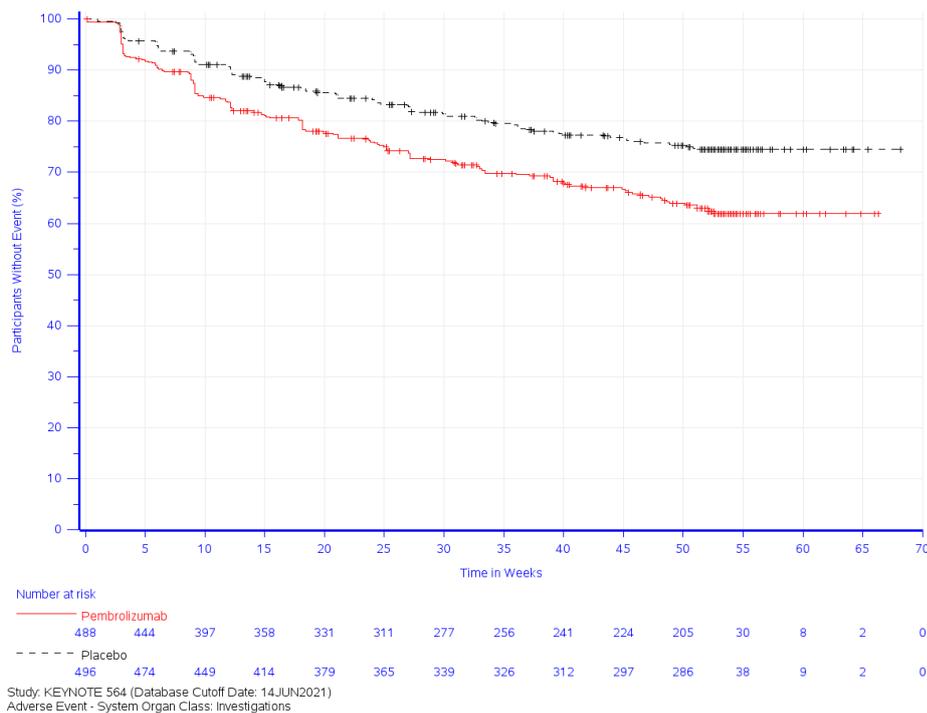


Abbildung 45: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

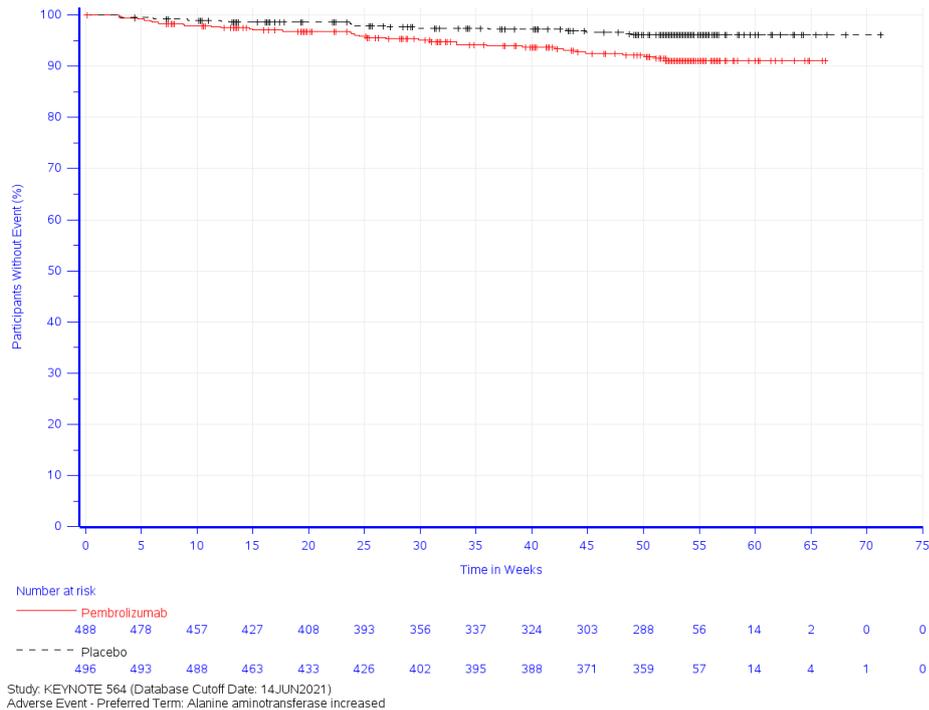


Abbildung 46: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Alaninaminotransferase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

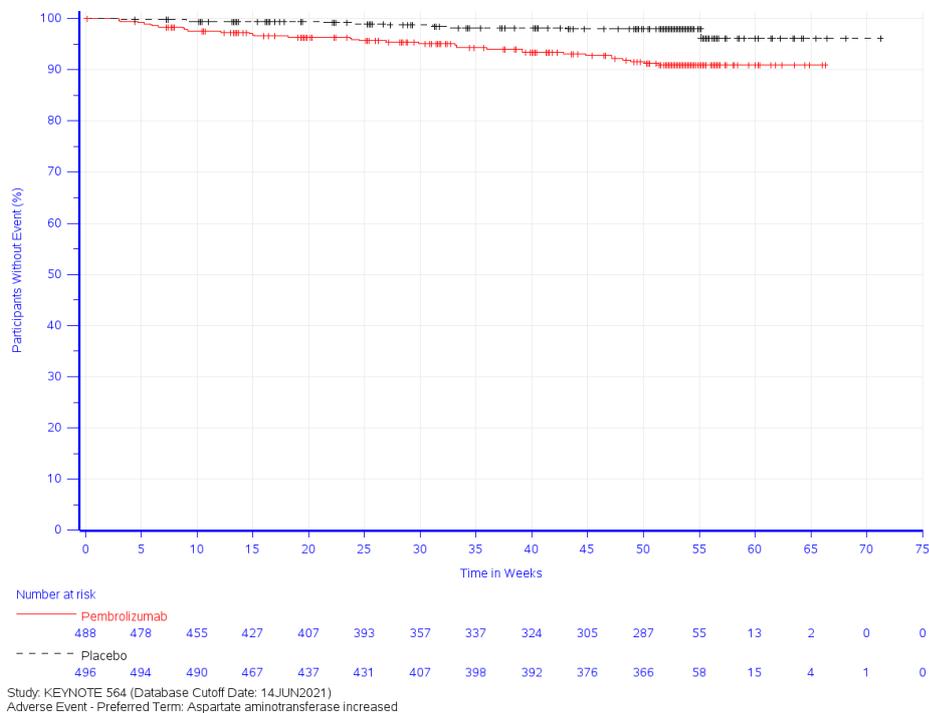


Abbildung 47: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Aspartataminotransferase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

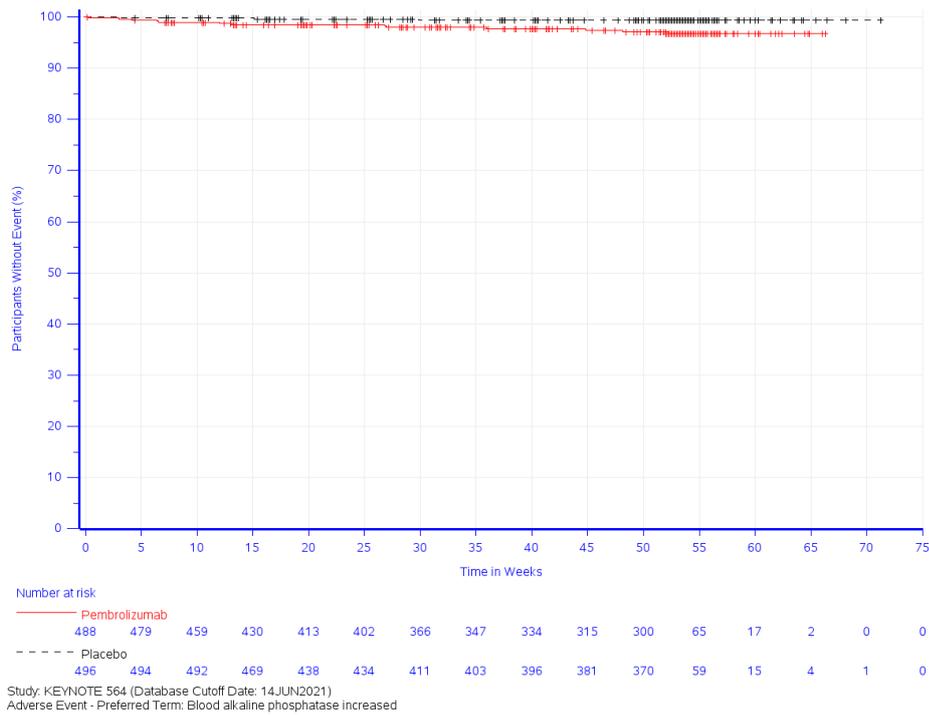


Abbildung 48: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

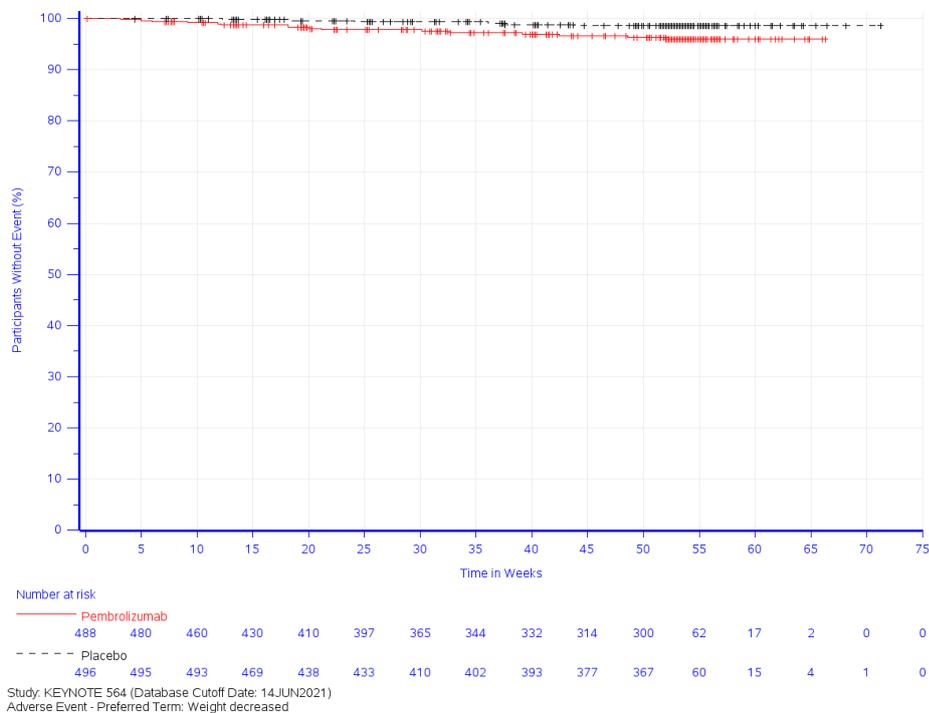


Abbildung 49: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Gewicht erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

In der Studie KEYNOTE 564 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,27 [0,97; 1,66];  $p = 0,081$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,149$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-51):

- PT Appetit vermindert (HR [95 %-KI]: 3,78 [1,87; 7,63];  $p < 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,001$ ) (Abbildung 50)
- PT Hyperglykämie HR [95 %-KI]: 1,83 [1,00; 3,35];  $p = 0,049$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,137$ ) (Abbildung 51)

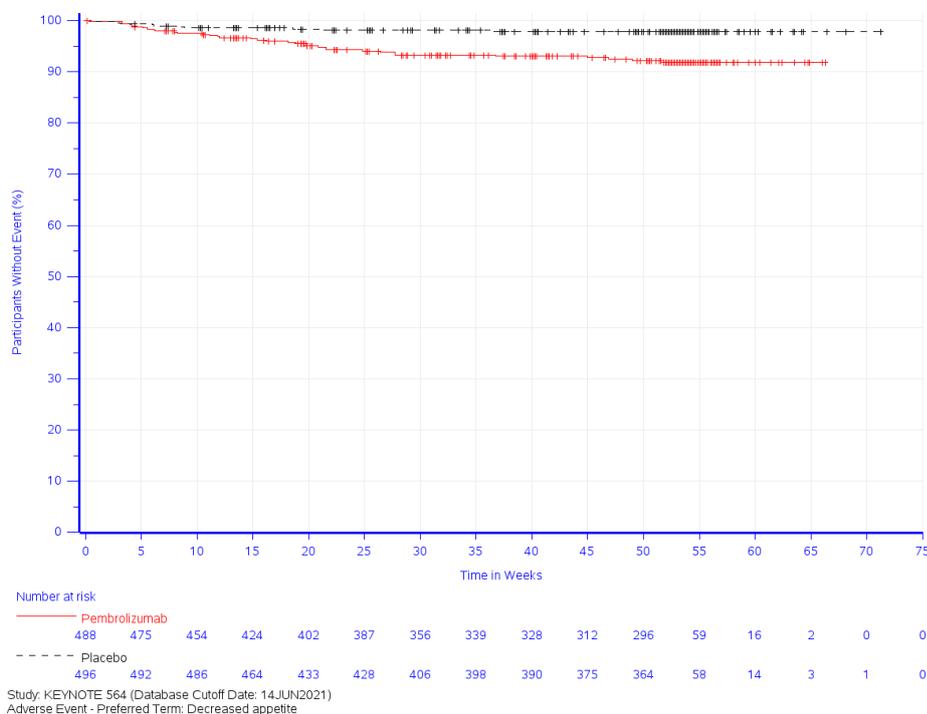


Abbildung 50: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Appetit vermindert für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

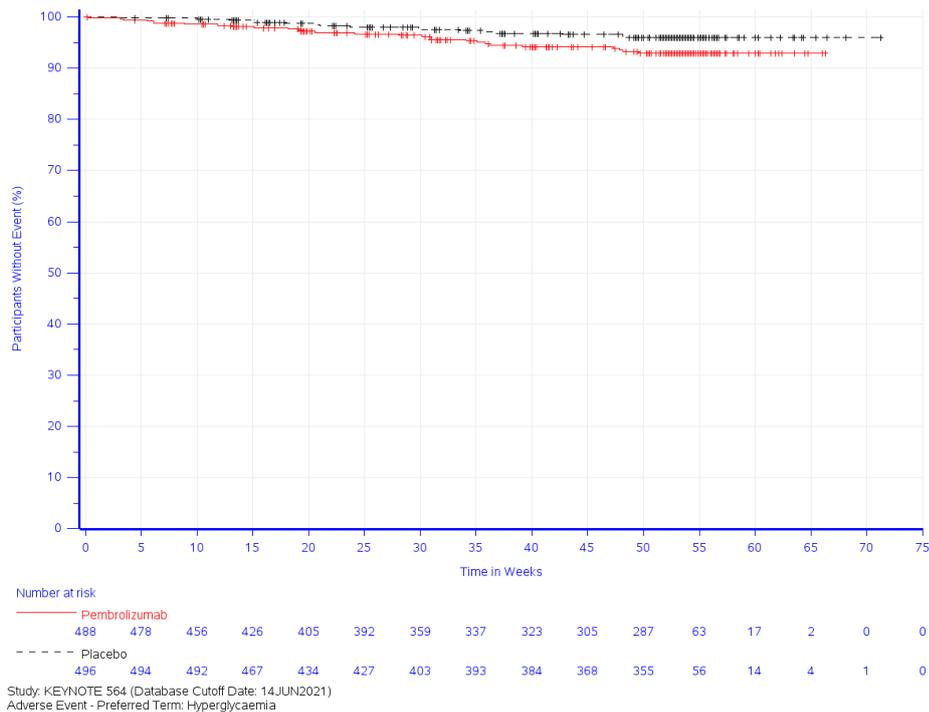


Abbildung 51: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperglykämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

In der Studie KEYNOTE 564 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Abbildung 52) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,24 [1,03; 1,50];  $p = 0,022$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,048$ ) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-51):

- PT Nackenschmerzen (HR [95 %-KI]: 0,15 [0,04; 0,49];  $p = 0,002$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,010$ ) (Abbildung 53)

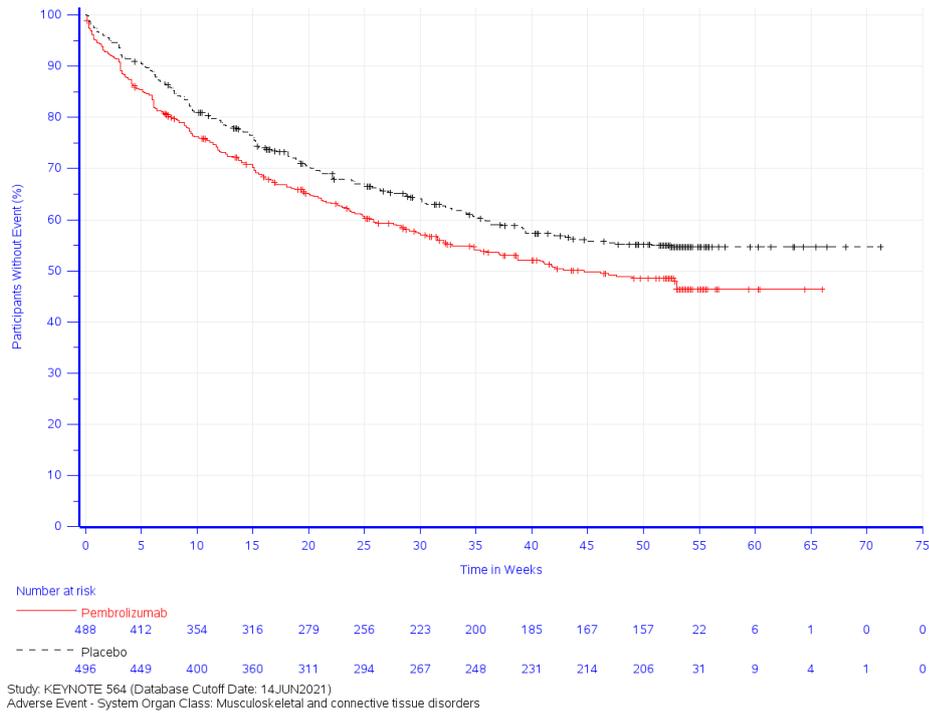


Abbildung 52: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

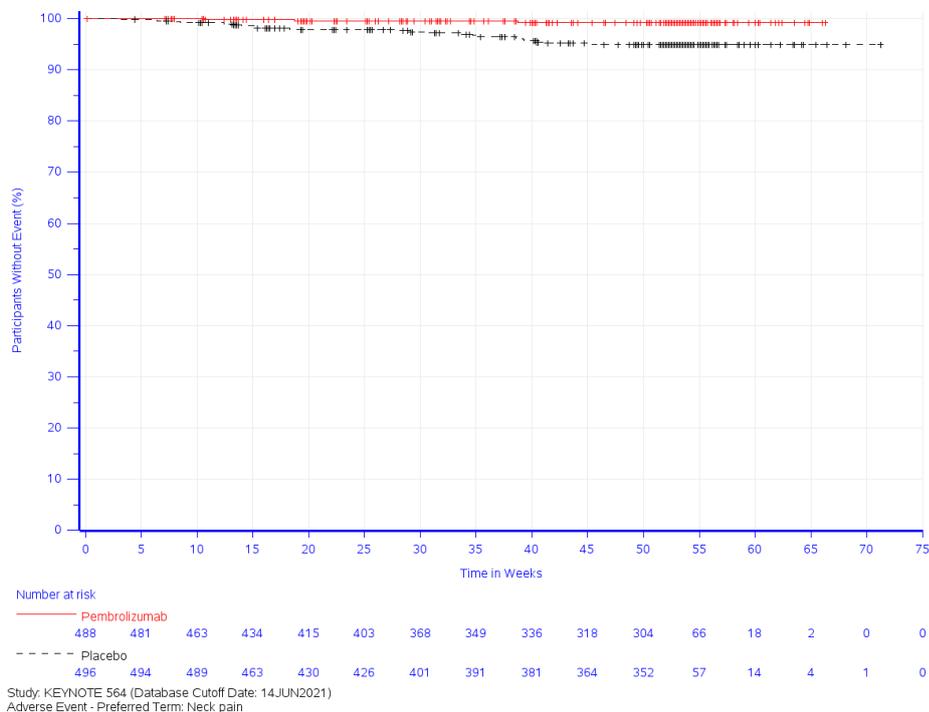


Abbildung 53: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Nackenschmerzen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

In der Studie KEYNOTE 564 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Nervensystems (Abbildung 54) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,37 [1,08; 1,73];  $p = 0,010$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,024$ ) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-51):

- PT Paraesthesie (HR [95 %-KI]: 2,32 [1,00; 5,38];  $p = 0,050$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 55)

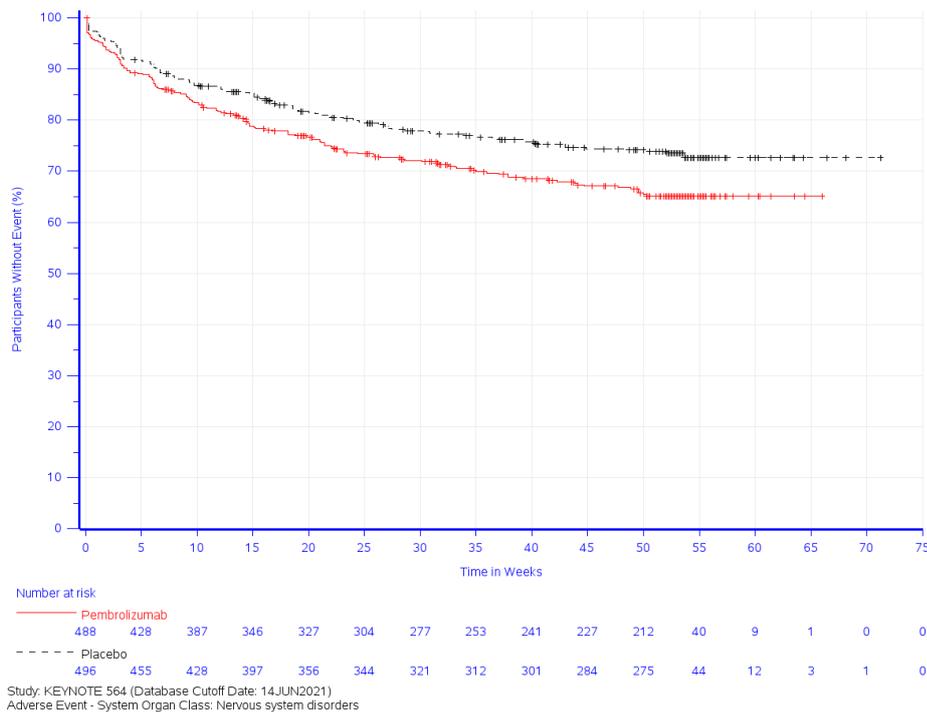


Abbildung 54: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

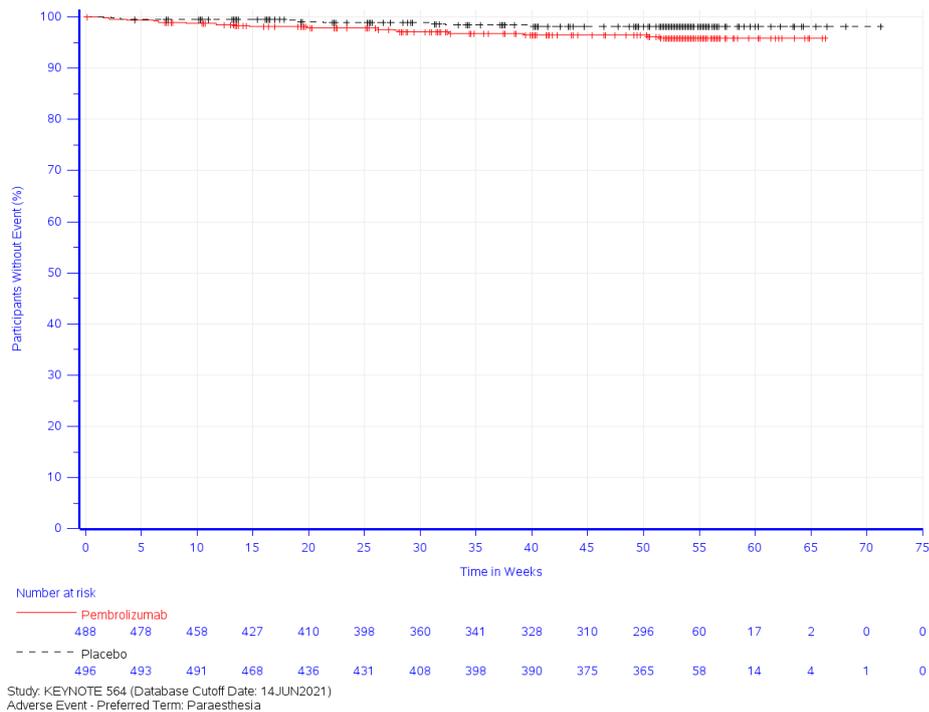


Abbildung 55: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Paraesthesie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

In der Studie KEYNOTE 564 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Tabelle 4-51, Abbildung 56) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,42 [1,12; 1,79];  $p = 0,004$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,011$ ) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-51):

- PT Husten (HR [95 %-KI]: 1,71 [1,20; 2,44];  $p = 0,003$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,016$ ) (Abbildung 57)

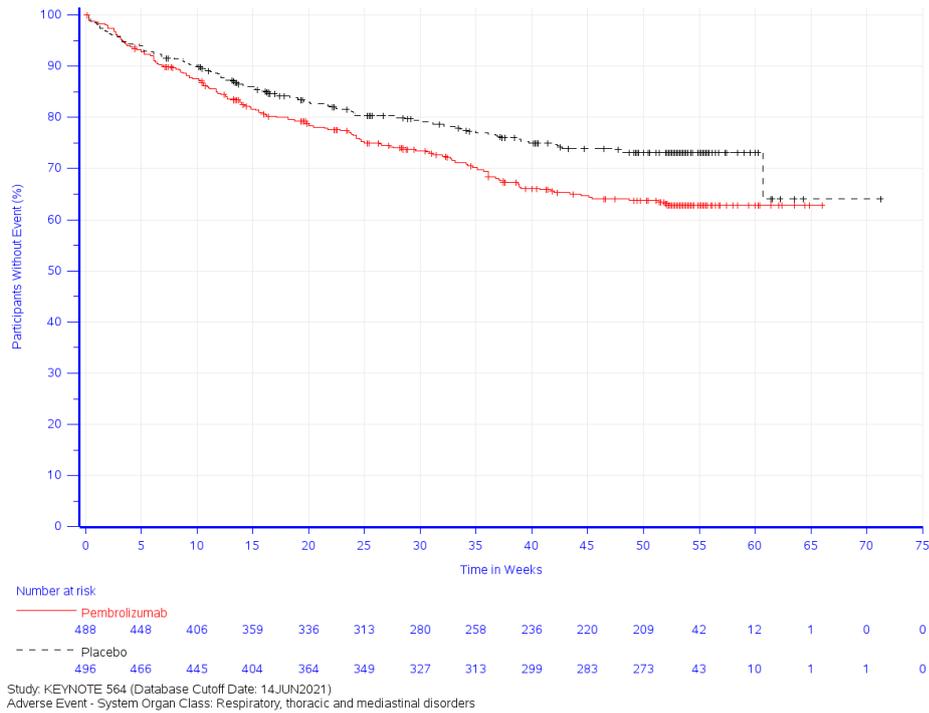


Abbildung 56: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

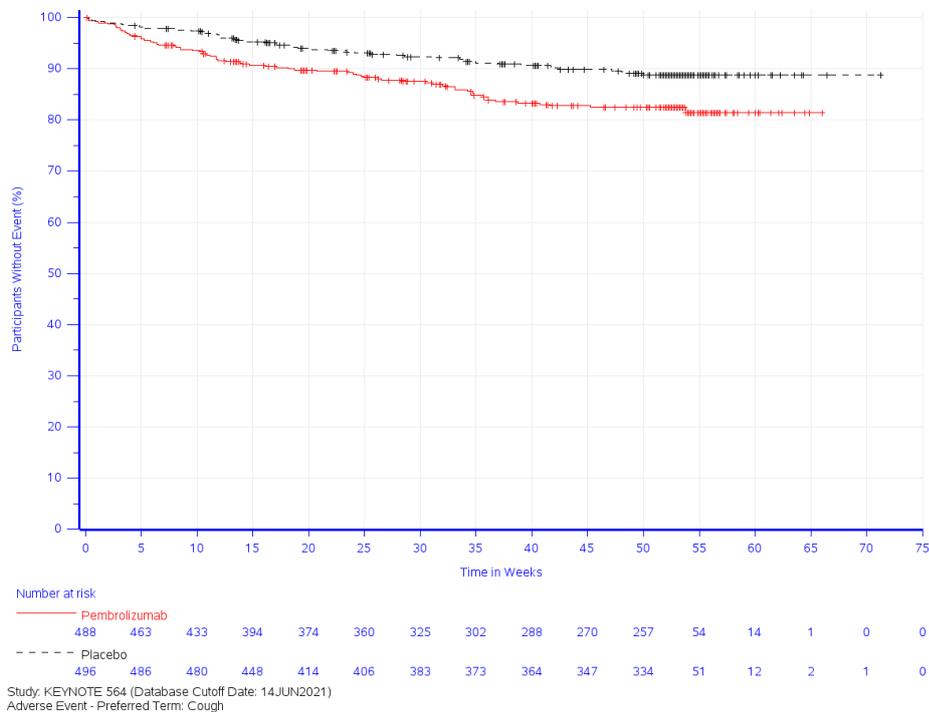


Abbildung 57: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Husten für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

In der Studie KEYNOTE 564 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Abbildung 58) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,95 [1,60; 2,37];  $p < 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} < 0,001$ ) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-51):

- PT Juckreiz (HR [95 %-KI]: 1,93 [1,42; 2,62];  $p < 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} < 0,001$ ) (Abbildung 59)
- PT Ausschlag (HR [95 %-KI]: 2,06 [1,48; 2,88];  $p < 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} < 0,001$ ) (Abbildung 60)
- PT Ausschlag makulo-papuloes (HR [95 %-KI]: 2,36 [1,07; 5,18];  $p = 0,033$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,098$ ) (Abbildung 61)
- PT Ausschlag mit Juckreiz (HR [95 %-KI]: 13,78 [1,80; 105,35];  $p = 0,011$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,046$ ) (Abbildung 62)

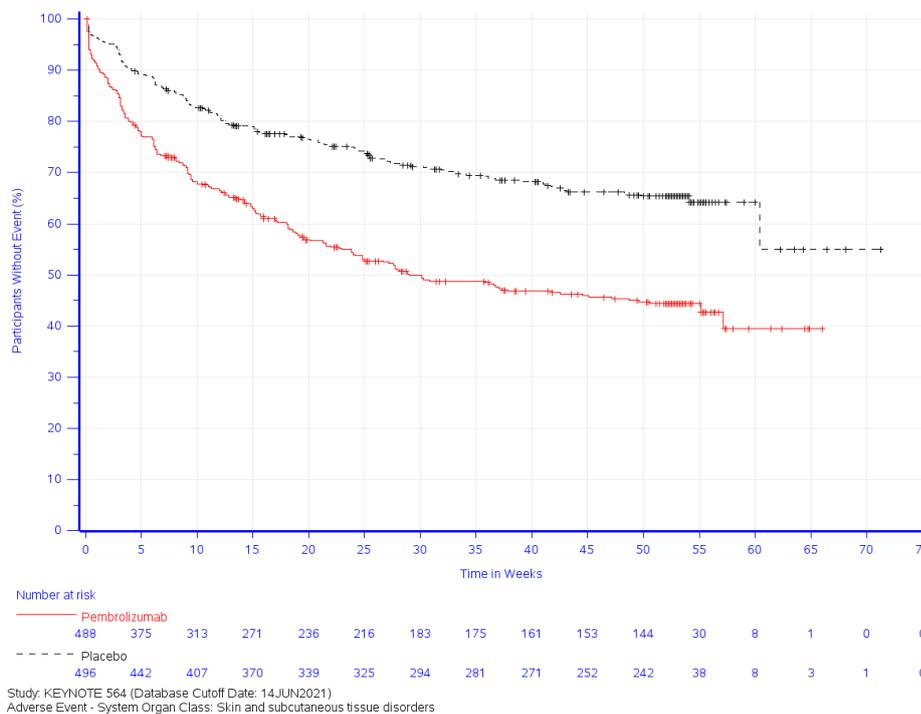


Abbildung 58: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

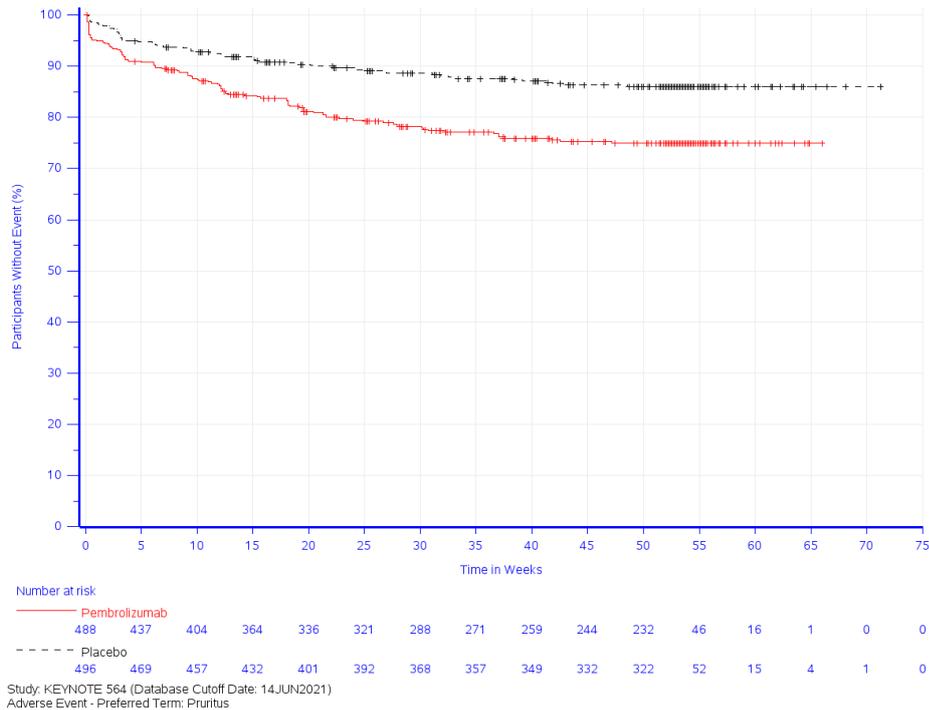


Abbildung 59: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Juckreiz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

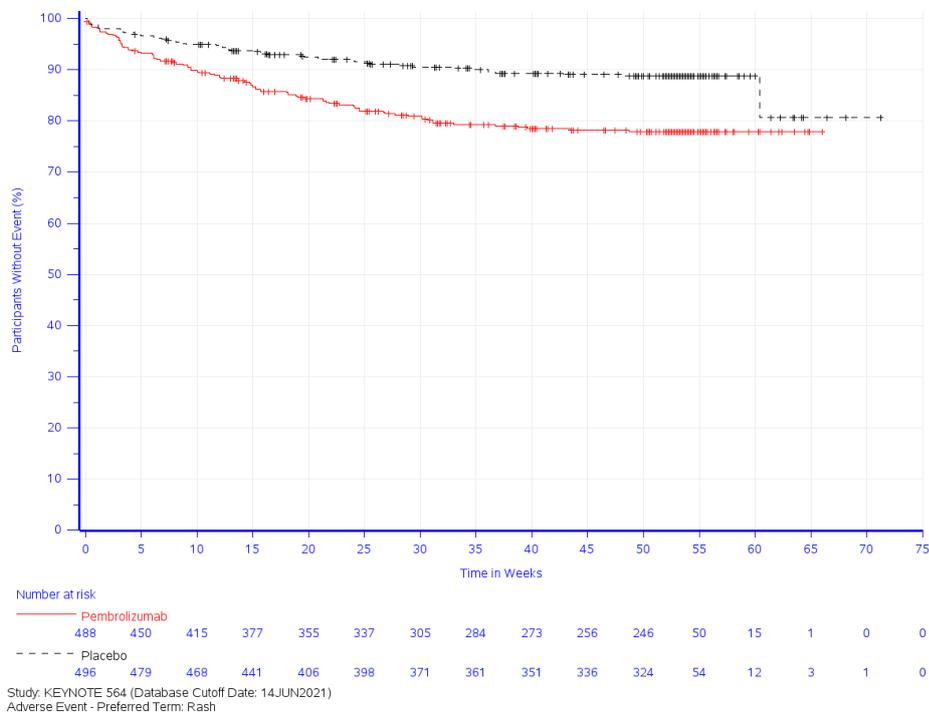


Abbildung 60: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

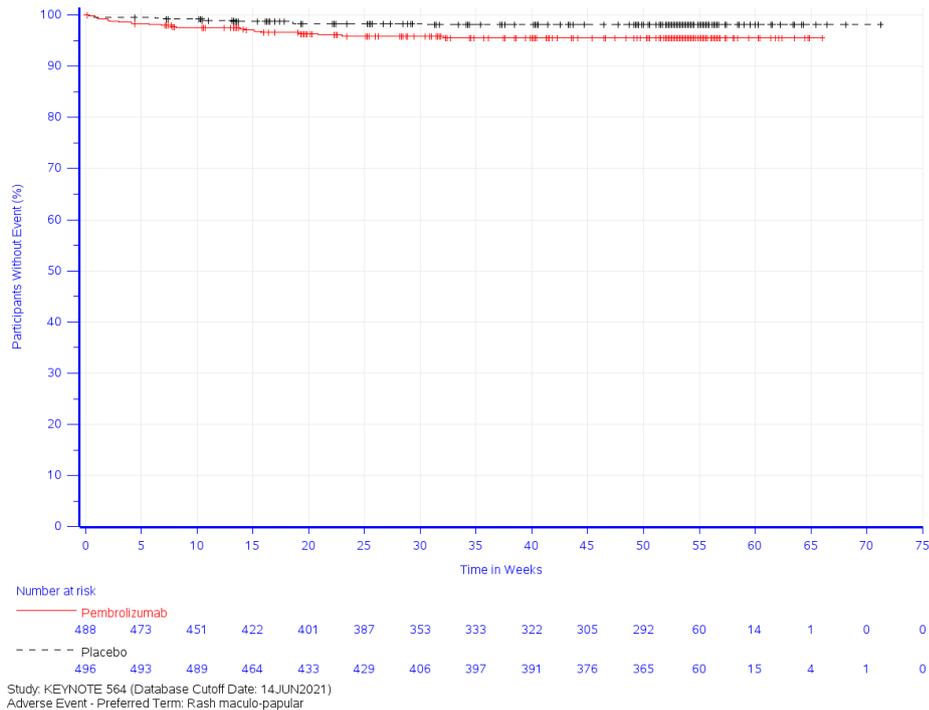


Abbildung 61: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag makulo-papuloes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

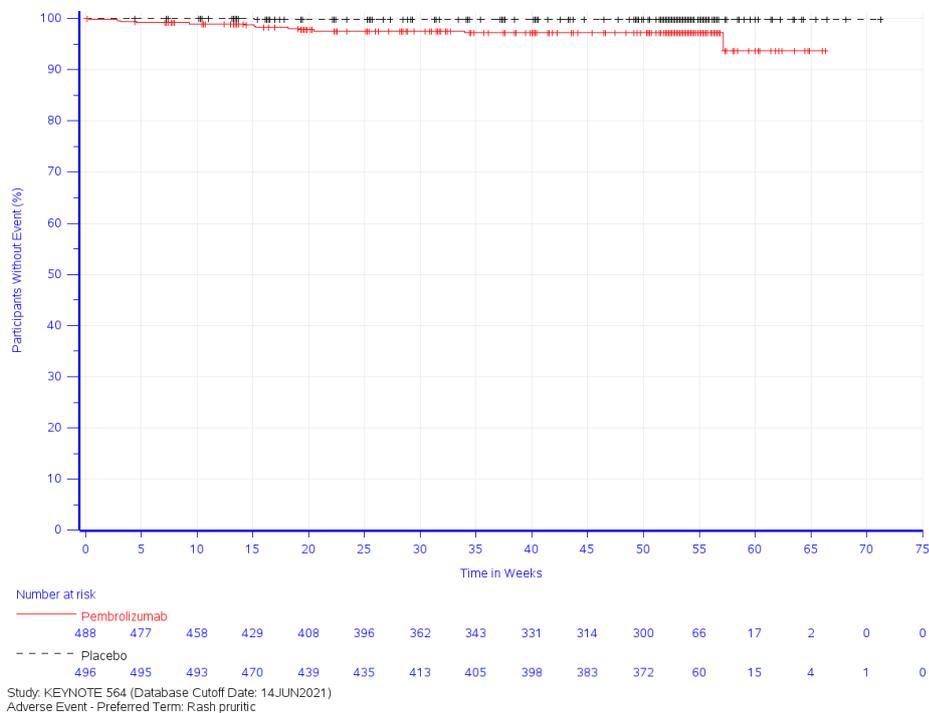


Abbildung 62: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag mit Juckreiz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

In der Studie KEYNOTE 564 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Gefäßerkrankungen zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,27 [0,88; 1,83];  $p = 0,199$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,292$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-51):

- Hitzewallung (HR [95 %-KI]: 3,94 [1,10; 14,13];  $p = 0,035$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 63)

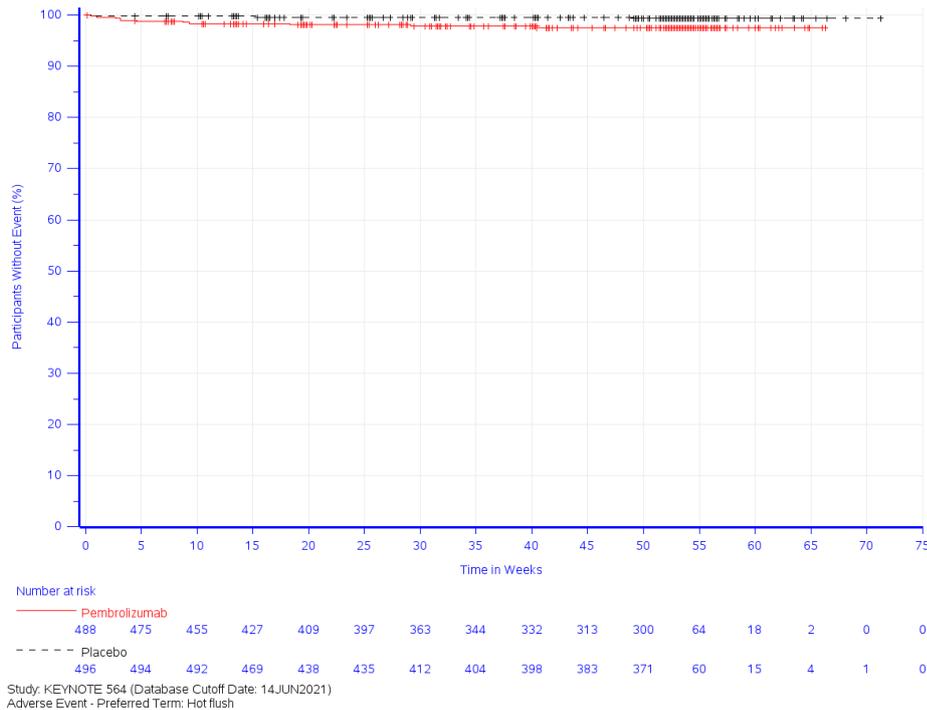


Abbildung 63: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hitzewallung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)**

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	Pembrolizumab (N <sup>b</sup> = 488)		Placebo (N <sup>b</sup> =496)		Pembrolizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) <sup>c</sup>							
Herzerkrankungen	10 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,15 [0,73; 6,29]	0,163	0,196
Endokrine Erkrankungen	12 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,002
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,44 [0,94; 6,36]	0,067	0,115
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	12 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,90 [0,93; 3,86]	0,076	0,115
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	8,25 [1,89; 36,07]	0,005	0,015
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	5 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	10 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,52 [0,18; 1,52]	0,234	0,234

a: Datenschnitt: 14. Juni 2021  
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population  
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm der Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten  
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)  
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Falle von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren  
dFDR: Double False Discovery Rate; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert  $\geq 0,05$ ); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 564 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen (Abbildung 64) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ;  $p_{adj} = 0,002$ ) zuungunsten von Pembrolizumab mit 12 Ereignissen im Pembrolizumab-Arm und keinem Ereignis im Placebo-Arm (Tabelle 4-52).

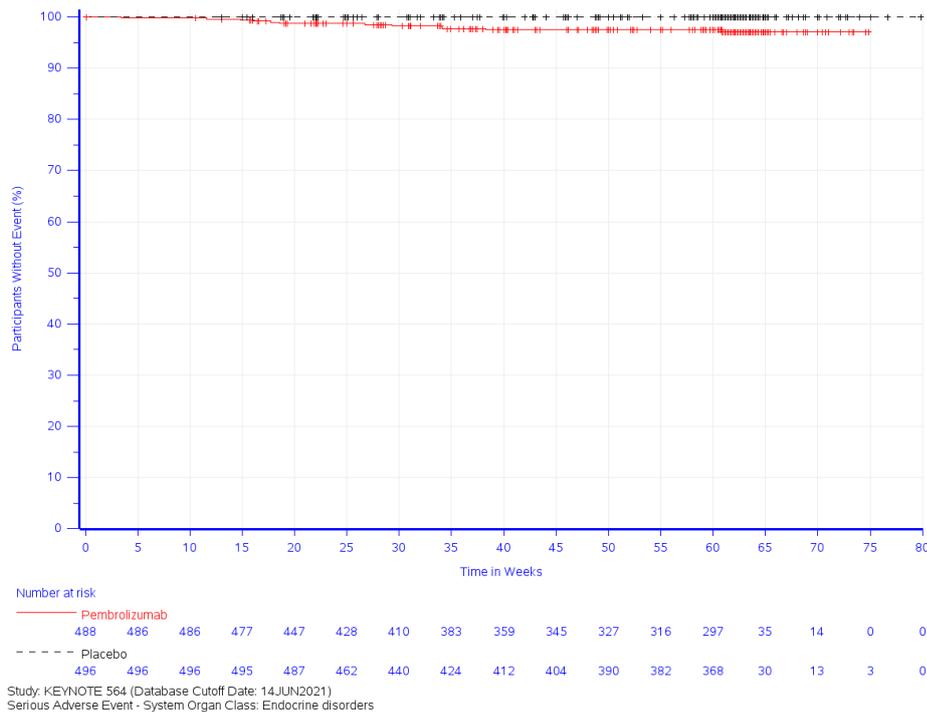


Abbildung 64: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

In der Studie KEYNOTE 564 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Abbildung 65) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 8,25 [1,89; 36,07];  $p = 0,005$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,015$ ) zuungunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-52).

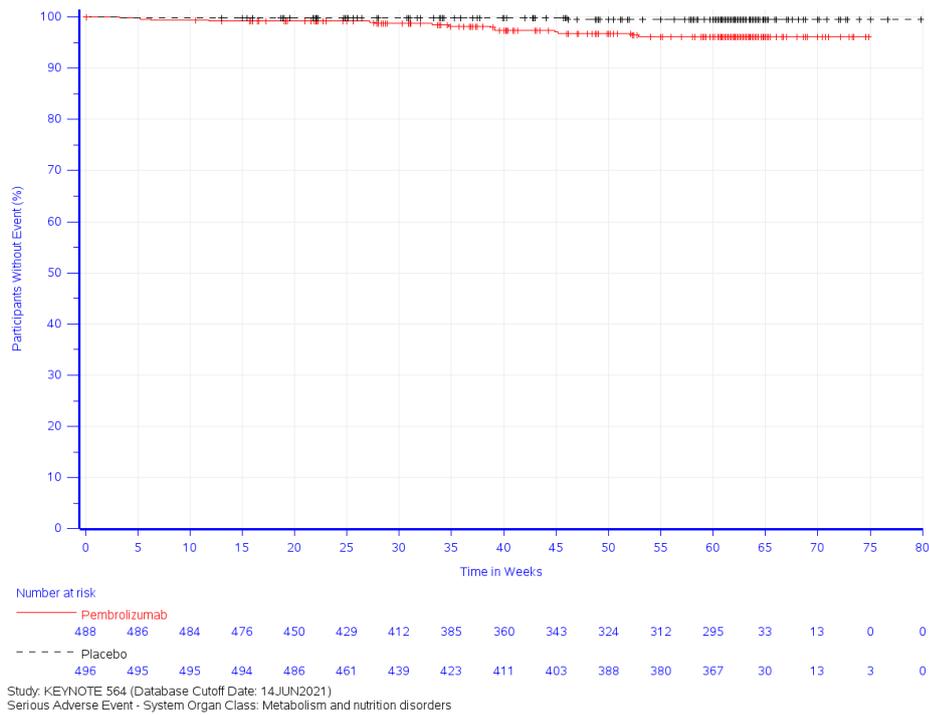


Abbildung 65: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	Pembrolizumab (N <sup>b</sup> = 488)		Placebo (N <sup>b</sup> =496)		Pembrolizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Herzerkrankungen	11 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,33 [0,81; 6,70]	0,118	0,185
Endokrine Erkrankungen	12 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	12,93 [1,68; 99,49]	0,014	0,051
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24 (4,9)	77,1 [-; -]	9 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,79 [1,29; 6,04]	0,009	0,050
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	15 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,57 [0,82; 3,04]	0,175	0,214
Untersuchungen	27 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	4 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	7,30 [2,55; 20,86]	< 0,001	0,002
Alaninaminotransferase erhöht	11 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	11,80 [1,52; 91,46]	0,018	0,018
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	26 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	14 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,08 [1,08; 3,98]	0,027	0,064
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	10 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,18 [0,75; 6,39]	0,154	0,212
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	8 (1,6)	83,9 [-; -]	1,58 [0,60; 4,16]	0,350	0,385
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	4 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	3,05 [0,97; 9,57]	0,057	0,104
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	5,43 [1,19; 24,79]	0,029	0,064
Gefäßerkrankungen	18 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	15 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,31 [0,66; 2,61]	0,437	0,437
Hypertonie	14 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	13 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,55; 2,51]	0,669	n.s.

a: Datenschnitt: 14. Juni 2021  
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population  
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm der Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten  
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)  
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Falle von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren  
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dFDR: Double False Discovery Rate; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert  $\geq 0,05$ ); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 564 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen (Abbildung 66) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 12,93 [1,68; 99,49];  $p = 0,014$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,051$ ) zuungunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-53).

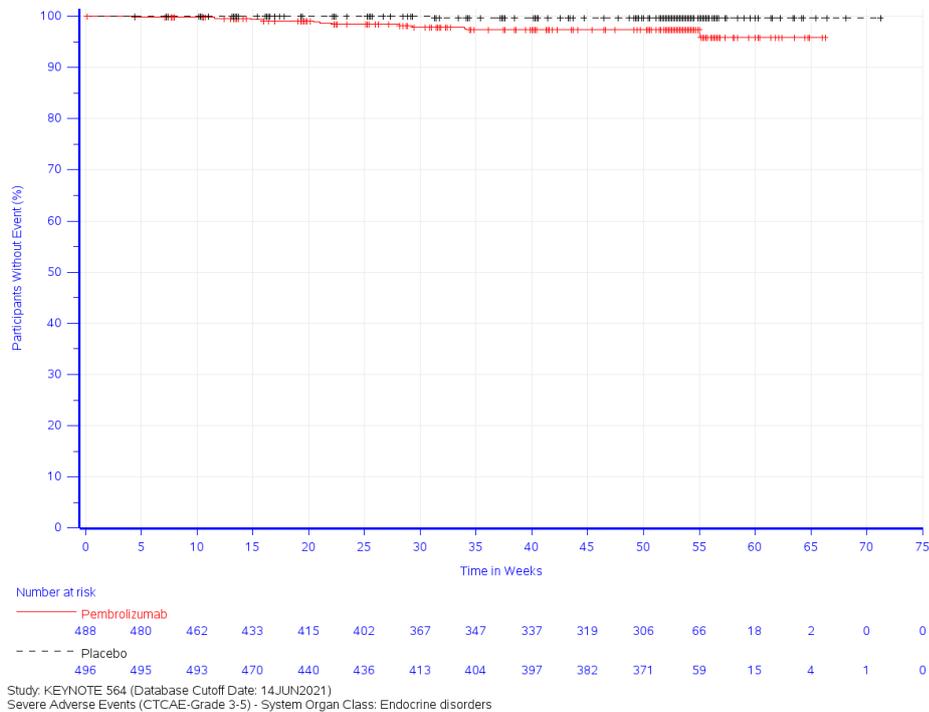


Abbildung 66: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

In der Studie KEYNOTE 564 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abbildung 67) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,79 [1,29; 6,04];  $p = 0,009$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,050$ ) zuungunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-53).

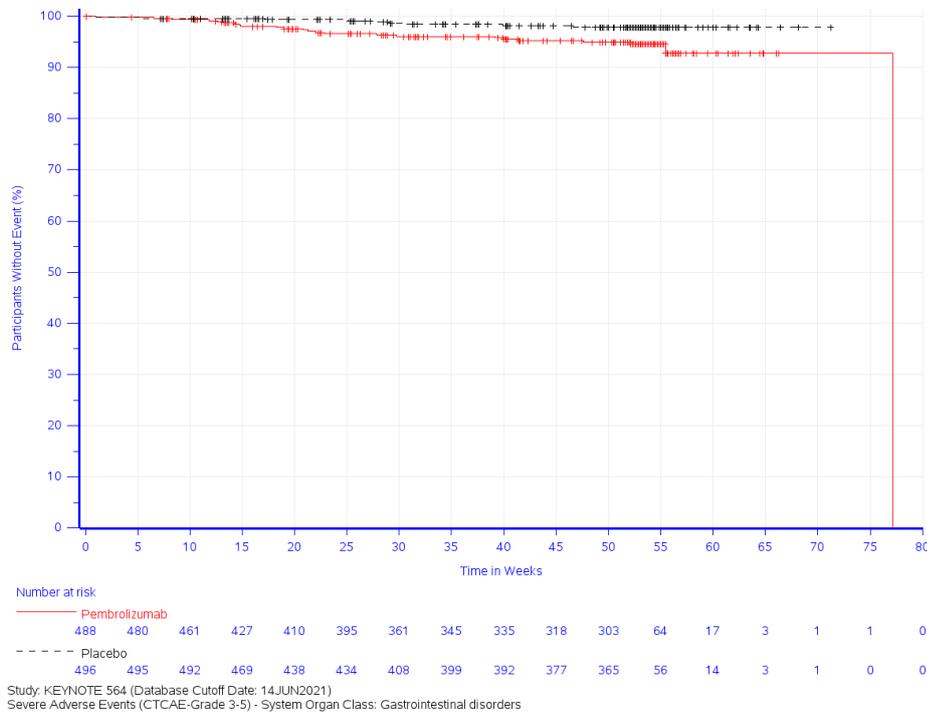


Abbildung 67: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

In der Studie KEYNOTE 564 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Untersuchungen (Abbildung 68) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 7,30 [2,55; 20,86];  $p < 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,002$ ) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-53):

- Alaninaminotransferase erhöht (HR [95 %-KI]: 11,80 [1,52; 91,46];  $p = 0,018$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,018$ ) (Abbildung 69)

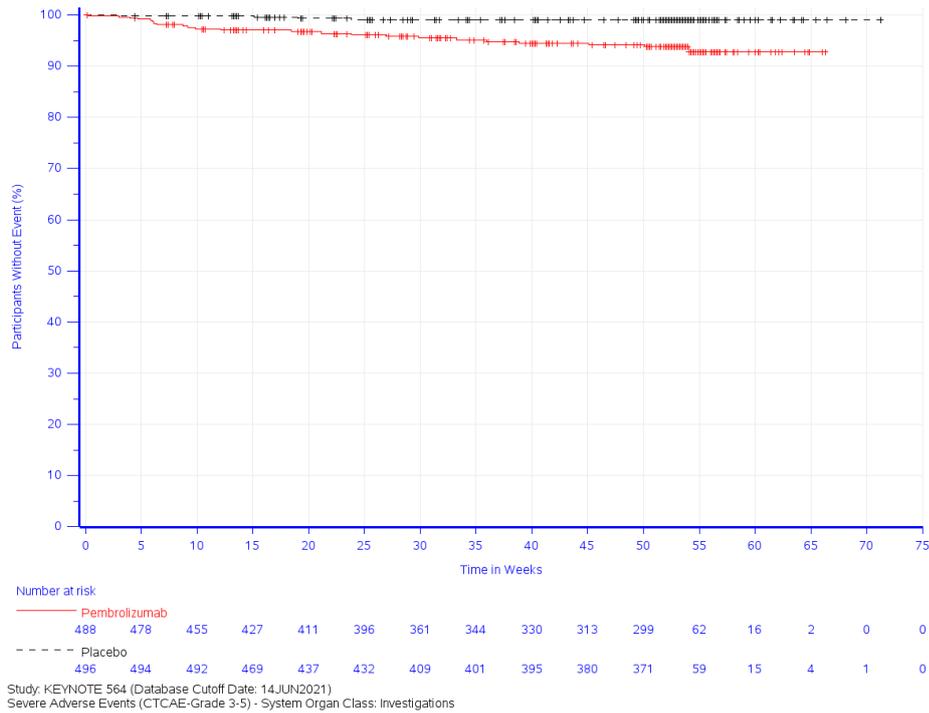


Abbildung 68: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

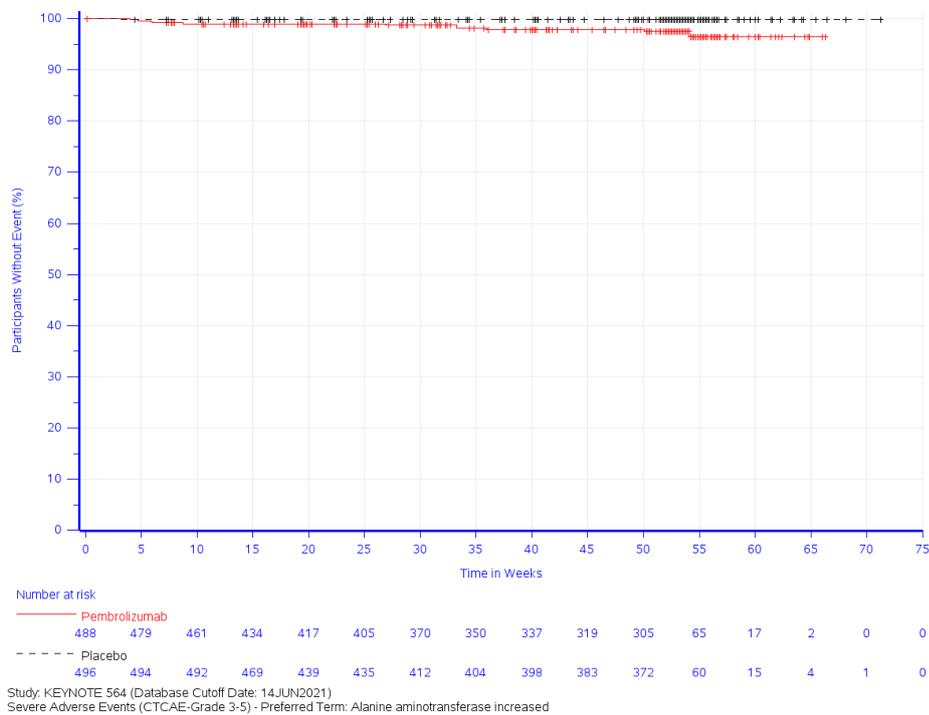


Abbildung 69: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Alaninaminotransferase erhöht für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

In der Studie KEYNOTE 564 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Abbildung 70) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,08 [1,08; 3,98];  $p = 0,027$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,064$ ) zuungunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-53).

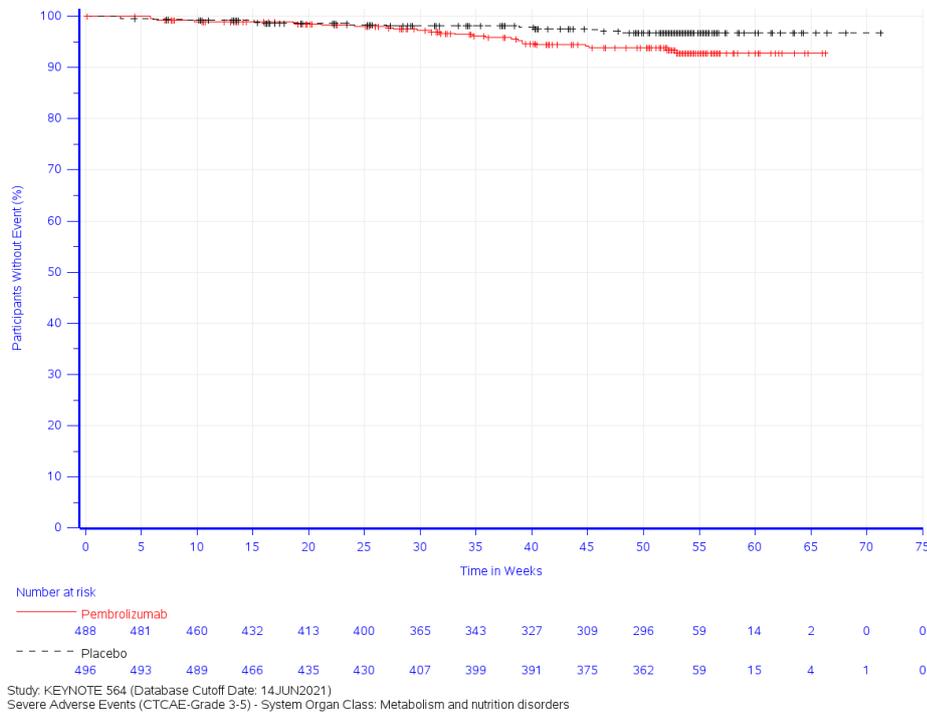


Abbildung 70: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

In der Studie KEYNOTE 564 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Abbildung 71) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 5,43 [1,19; 24,79];  $p = 0,029$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,064$ ) zuungunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-53).

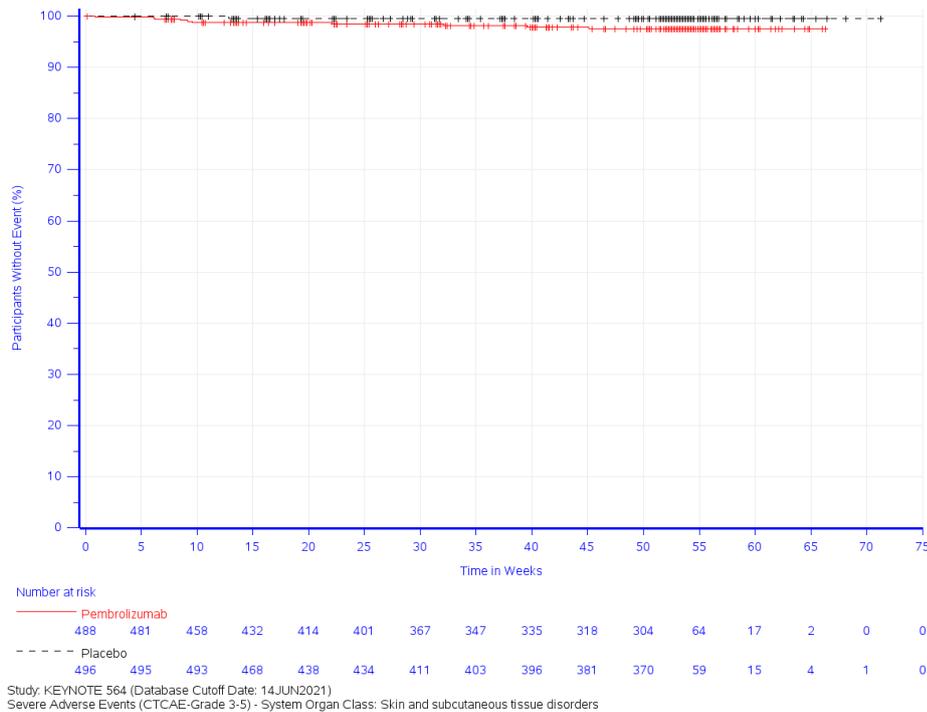


Abbildung 71: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 564

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

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

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab (N <sup>c</sup> = 488)	Placebo (N <sup>c</sup> = 496)
<b>Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>		
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	103 (21,1)	11 (2,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,4)	0 (0,0)
Immunthrombozytopenie	1 (0,2)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	1 (0,2)	0 (0,0)
Herzkrankungen	6 (1,2)	0 (0,0)
Myokardinfarkt	2 (0,4)	0 (0,0)
Vorhofflimmern	1 (0,2)	0 (0,0)
Herzinsuffizienz	1 (0,2)	0 (0,0)
Myokarditis	1 (0,2)	0 (0,0)
Pleuroperikarditis	1 (0,2)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	12 (2,5)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	6 (1,2)	0 (0,0)
Hypothyreose	2 (0,4)	0 (0,0)
Thyroiditis	2 (0,4)	0 (0,0)
Immunthyreoiditis	1 (0,2)	0 (0,0)
Hypophysitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	2 (0,4)	1 (0,2)
Augenlidptosis	1 (0,2)	0 (0,0)
Netzhautablösung	0 (0,0)	1 (0,2)
Sehverschlechterung	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (2,7)	0 (0,0)
Kolitis	5 (1,0)	0 (0,0)
Diarrhoe	4 (0,8)	0 (0,0)
Divertikel	1 (0,2)	0 (0,0)
Mundtrockenheit	1 (0,2)	0 (0,0)
Enterokolitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Gastritis	1 (0,2)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (0,6)	2 (0,4)
Erschöpfung	1 (0,2)	1 (0,2)
Asthenie	1 (0,2)	0 (0,0)
Multiorganversagen	1 (0,2)	0 (0,0)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	0 (0,0)	1 (0,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (0,8)	2 (0,4)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	1 (0,2)	0 (0,0)
Hepatitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Hepatitis alkoholisch	0 (0,0)	1 (0,2)
Lebertoxizität	0 (0,0)	1 (0,2)
Immunvermittelte Hepatitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Lebererkrankung	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	4 (0,8)	0 (0,0)
Sarkoidose	3 (0,6)	0 (0,0)
Ueberempfindlichkeit	1 (0,2)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (0,6)	0 (0,0)
Pneumonie	2 (0,4)	0 (0,0)
Anorektalinfektion	1 (0,2)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0,0)	1 (0,2)
Multiple Verletzungen	0 (0,0)	1 (0,2)
Untersuchungen	16 (3,3)	1 (0,2)
Alaninaminotransferase erhöht	8 (1,6)	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	4 (0,8)	1 (0,2)
Aspartataminotransferase erhöht	4 (0,8)	0 (0,0)
Amylase erhöht	1 (0,2)	0 (0,0)
Thyreotropin im Blut erniedrigt	1 (0,2)	0 (0,0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (0,2)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab (N <sup>c</sup> = 488)	Placebo (N <sup>c</sup> = 496)
<b>Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>		
Thyroxin erhöht	1 (0,2)	0 (0,0)
Transaminasen erhöht	1 (0,2)	0 (0,0)
Trijodthyronin erhöht	1 (0,2)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (1,4)	0 (0,0)
Diabetes mellitus Typ 1	3 (0,6)	0 (0,0)
Diabetes mellitus	2 (0,4)	0 (0,0)
Diabetische Ketoazidose	2 (0,4)	0 (0,0)
Eingeschränkte Glukosetoleranz	1 (0,2)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	8 (1,6)	1 (0,2)
Arthralgie	2 (0,4)	1 (0,2)
Arthritis	3 (0,6)	0 (0,0)
Sjogren Syndrom	2 (0,4)	0 (0,0)
Myositis	1 (0,2)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	3 (0,6)	2 (0,4)
Gutartige Neubildung der Lunge	1 (0,2)	0 (0,0)
Melanom der Aderhaut	0 (0,0)	1 (0,2)
Neubildung des Kolons	0 (0,0)	1 (0,2)
Neuroendokriner Tumor	1 (0,2)	0 (0,0)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (1,0)	1 (0,2)
Ataxie	0 (0,0)	1 (0,2)
Kleinhirnsyndrom	1 (0,2)	0 (0,0)
Zerebrale Ischaemie	1 (0,2)	0 (0,0)
Verlust des Bewusstseins	1 (0,2)	0 (0,0)
Myasthenia gravis	1 (0,2)	0 (0,0)
Polyneuropathie	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	9 (1,8)	0 (0,0)
Akute Nierenschädigung	4 (0,8)	0 (0,0)
Nephritis	2 (0,4)	0 (0,0)
Hydronephrose	1 (0,2)	0 (0,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (0,2)	0 (0,0)
Tubulo-interstitielle Nephritis	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (1,4)	0 (0,0)
Immunvermittelte Lungenerkrankung	2 (0,4)	0 (0,0)
Pneumonitis	2 (0,4)	0 (0,0)
Lungenembolie	2 (0,4)	0 (0,0)
Asthma	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (1,2)	0 (0,0)
Ausschlag	4 (0,8)	0 (0,0)
Lichen planus	1 (0,2)	0 (0,0)
Lichenifikation	1 (0,2)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	1 (0,2)	0 (0,0)
Essentielle Hypertonie	1 (0,2)	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 14. Juni 2021		
b: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einer oder mehreren Behandlungsgruppen > 0 % ist		
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population		
PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse		

In der Studie KEYNOTE 564 zeigt sich hinsichtlich der Häufigkeit der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ein Unterschied. Die Inzidenzen betragen im Interventionsarm 21,1 % und im Kontrollarm 2,2 % und sind damit zuungunsten von Pembrolizumab. Die häufigsten SOC, auf deren Basis die Unterschiede beruhen, sind Endokrine Erkrankungen (2,5 % vs. 0,0 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (2,7 % vs. 0,0 %), und Untersuchungen (3,3 % vs. 0,2 %) (Tabelle 4-54).

### **Fazit zu den Nebenwirkungen**

Die in der Studie KEYNOTE 564 überprüften statistischen Beobachtungen stimmen im Allgemeinen mit dem etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein. Es zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale.

**4.3.1.3.1.4.3 Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – RCT**

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 564	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwerwiegende AEOSI</li> <li>• Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</li> </ul> <p><u>Schwerwiegende AEOSI</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden AEOSI.</p> <p><u>Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren AEOSI nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.0).</p> <p>Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts, oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Die AEOSI wurden anhand einer prädefinierten Liste von PT ermittelt. Diese Liste wird kontinuierlich anhand wachsender Sicherheitsdaten zu Pembrolizumab aktualisiert. Eine Auflistung dieser PT liegt dem Anhang 4-G bei. In der Studie wurde für die Auswertung der AEOSI die Version 20 der Liste verwendet.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der EMA-Datenschnitt (14. Juni 2021) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 24.0) kodiert. Die MedDRA-Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.</p>
<p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term</p>	

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

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips <sup>a</sup>	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 564</b>						
<b>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)</b>						
Schwerwiegende AEOSI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. AEOSI: Adverse Events of Special Interest; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Auswertung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) erfolgte verblindet. Der Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) ist somit als niedrig anzusehen.

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

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
Schwerwiegende AEOSI	488	42 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	496	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	45,66 [6,29; 331,61]	< 0,001
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	488	45 (9,2)	77,1 [-; -]	496	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	16,30 [5,07; 52,45]	< 0,001

a: Datenschnitt: 14. Juni 2021  
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)  
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Falle von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

### Schwerwiegende AEOSI

In der Studie KEYNOTE 564 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 45,66 [6,29; 331,61];  $p < 0,001$ ) zuungunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in keinem der beiden Studienarme erreicht (Tabelle 4-57; Abbildung 72).

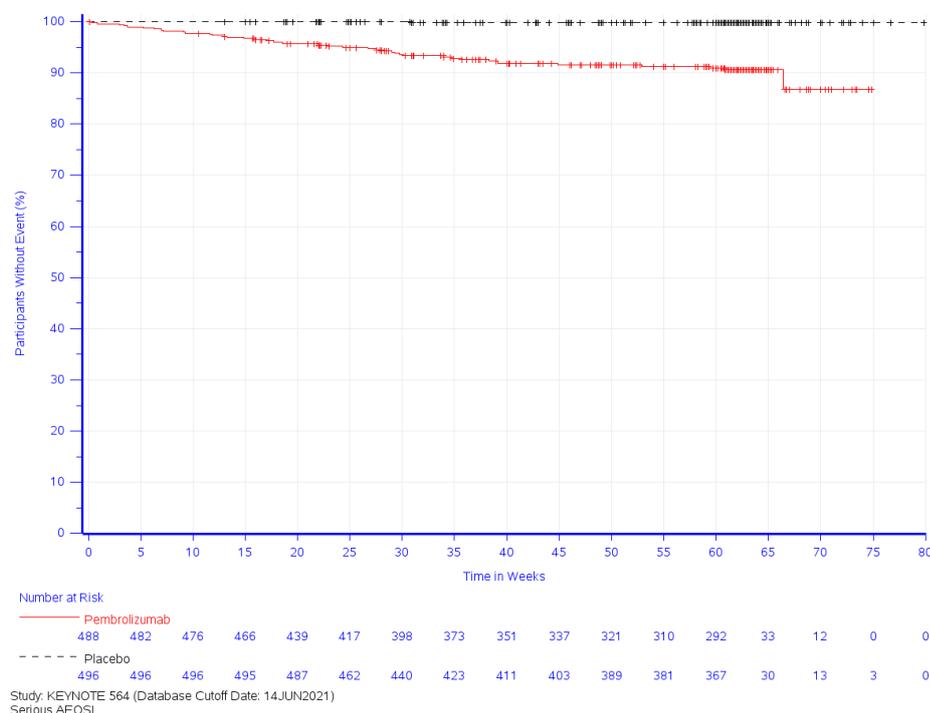


Abbildung 72: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 564

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

In der Studie KEYNOTE 564 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 16,30 [5,07; 52,45];  $p < 0,001$ ) zuungunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 77,1 Wochen. Bei Patienten, die Placebo erhalten haben, wurde sie nicht erreicht (Tabelle 4-57; Abbildung 73).

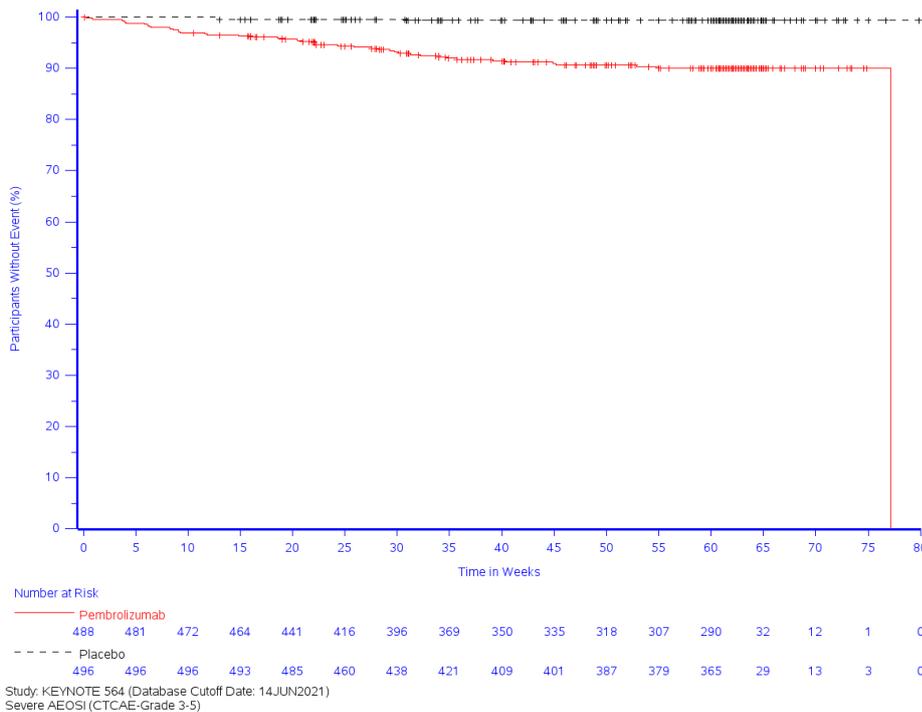


Abbildung 73: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 564

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

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

---

<sup>16</sup> unbesetzt

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

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

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

Tabelle 4-58: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunktkategorie Endpunkt	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (WHO-Stratum A vs. Rest der Welt)	Metastasenstatus (M0 vs. M1 NED)	Art der Nephrektomie (Partiell vs. Radikal)	PD-L1-Status (CPS < 1 vs. CPS ≥ 1)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Krankheitsstatus zur Baseline gemäß BICR (NED vs. Nicht-NED)
<b>KEYNOTE 564</b>									
<b>Mortalität</b>									
Gesamtüberleben	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Morbidität</b>									
Krankheitsfreies Überleben	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zur ersten Folgeoperation	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>									
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Nebenwirkungen</b>									
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten <sup>a</sup>	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) <sup>b,c</sup>	○ <sup>d</sup>	○ <sup>d</sup>	○ <sup>d</sup>	○ <sup>d</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) <sup>d</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

<b>Endpunktkategorie</b> Endpunkt	<b>Geschlecht</b> (weiblich vs. männlich)	<b>Alter</b> (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	<b>ECOG-Leistungsstatus</b> (0 vs. 1)	<b>Region</b> (WHO-Stratum A vs. Rest der Welt)	<b>Metastasenstatus</b> (M0 vs. M1 NED)	<b>Art der Nephrektomie</b> (Partiell vs. Radikal)	<b>PD-L1-Status</b> (CPS < 1 vs. CPS ≥ 1)	<b>Abstammung</b> (weiß vs. nicht-weiß)	<b>Krankheitsstatus zur Baseline gemäß BICR</b> (NED vs. Nicht-NED)
<b>KEYNOTE 564</b>									
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt</p> <p>a: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten: Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt</p> <p>b: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT): Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT). Auf eine Darstellung von Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) wird verzichtet</p> <p>c: Für SOC/PT werden Subgruppen dargestellt, falls folgende Kriterien erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jeweilige SOC/PT überschreitet Inzidenzgrenzen (siehe Abschnitt 4.2.5.5)</li> <li>UND</li> <li>- Signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC/PT bei Betrachtung der Zielpopulation</li> </ul> <p>d: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI): Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5). Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt, auf Subgruppenanalysen wird verzichtet</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; BICR: Blinded Independent Central Review; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.d.: nicht durchgeführt; NED: No Evidence of Disease (Ohne Anzeichen einer Erkrankung); PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse;WHO: World Health Organization</p>									

Für die Studie KEYNOTE 564 wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht über das Vorgehen zur Auswahl der Endpunkte und der zugehörigen Subgruppenmerkmale ist Abschnitt 4.2.5.5 zu entnehmen. Die Matrix der Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-58 dargestellt.

Die Prüfung des Vorliegens einer möglichen Effektmodifikation erfolgte, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, innerhalb eines strukturierten, mehrstufigen Prozesses, dessen zentraler Ausgangspunkt die Durchführung eines geeigneten Interaktions- oder Homogenitätstests ist. Im vorliegenden Fall wurde hierfür ein Cox-Proportional-Hazard-Modell gewählt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Interaktionstests ist das Problem der Multiplizität zu beachten. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen – wie hier durch die Durchführung der Interaktionstests – eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5\%$  zu einem falsch positiven Ergebnis führt.

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen insgesamt 241 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-59). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5\%$  ist demnach statistisch mit etwa 12 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden 10 positive Interaktionstests. Geht man davon aus, dass alle Testungen vollständig unabhängig sind, wäre unter den genannten Umständen und selbst bei Abwesenheit tatsächlicher Effektmodifikationen, alleine aufgrund des Zufalls mit einer Wahrscheinlichkeit von 76,9% mindestens eine solche Anzahl positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wurde, beträgt unter den gleichen Bedingungen  $< 0,1\%$ .

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

<b>Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen</b>	241
<b>Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests (<math>\alpha = 0,05</math>)</b>	10
<b>Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei <math>\alpha = 0,05</math></b>	12
<b>Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 10 falsch positiven Interaktionstests<sup>a</sup></b>	76,9 %
<b>Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest<sup>a</sup></b>	$< 0,1\%$
a: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation	
Quelle: eigene Berechnung durch MSD	

Im Folgenden werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle untersuchten Subgruppen dargestellt. Entsprechend dem strukturierten, mehrstufigen Vorgehen zur Bewertung einer möglichen Effektmodifikation (Abbildung 1) erfolgt

anschließend in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 eine ausführliche Ergebnisdarstellung für diejenigen Subgruppen, für die ein signifikanter Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) vorliegt. Die Ergebnisse der Subgruppen mit nicht signifikanten Interaktionstests ( $p \geq 0,05$ ) werden der Vollständigkeit halber dem Nutzendossier in Anhang 4-G beigelegt.

#### **4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen**

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

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-60 bis Tabelle 4-70) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie KEYNOTE 564 durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 10 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Geschlecht (weiblich vs. männlich):
  - Gesamtüberleben ( $p = 0,016$ )
  - EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung ( $p = 0,002$ )
  - PT Appetit vermindert ( $p = 0,047$ ) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse
- Subgruppe ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1):
  - EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit ( $p = 0,030$ )
  - PT Mundtrockenheit ( $p = 0,005$ ) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse
  - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ( $p = 0,010$ ) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse
  - PT Alaninaminotransferase erhöht ( $p = 0,007$ ) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse
  - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ( $p = 0,022$ ) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse
- Subgruppe Region (WHO-Stratum A vs. Rest der Welt)
  - PT Alaninaminotransferase erhöht ( $p = 0,039$ ) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse
- Subgruppe Metastasenstatus (M0 vs. M1 NED)
  - Krankheitsfreies Überleben ( $p = 0,040$ )

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

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Tabelle 4-60: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 564 für den Endpunkt Gesamtüberleben

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>			
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
<b>Mortalität</b>				
Gesamtüberleben	<b>0,016<sup>c</sup></b>	0,250	0,594	0,339
a: Datenschnitt: 14. Juni 2021 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; WHO: World Health Organization				

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

**Morbidität**

**Krankheitsfreies Überleben**

Tabelle 4-61: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 564 für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>			
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
<b>Morbidität</b>				
Krankheitsfreies Überleben gemäß Prüfarzt (Zensierungsregeln der Hauptanalyse)	0,436	0,307	0,363	0,988

Tabelle 4-62: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 564 für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>				
	Metastasenstatus (M0 vs. M1 NED)	Art der Nephrektomie (Partiell vs. Radikal)	PD-L1 Status (CPS < 1 vs. CPS ≥ 1)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Krankheitsstatus zu Baseline gemäß BICR (NED vs. Nicht-NED)
<b>Morbidität</b>					
Krankheitsfreies Überleben gemäß Prüfarzt (Zensierungsregeln der Hauptanalyse)	<b>0,040<sup>c</sup></b>	0,112	0,837	0,684	0,299

a: Datenschnitt: 14. Juni 2021

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

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

BICR: Blinded Independent Central Review; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NED: No Evidence of Disease (Ohne Anzeichen einer Erkrankung); PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; WHO: World Health Organization

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

**Zeit bis zur ersten Folgetherapie**

Tabelle 4-63: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 564 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>			
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
<b>Morbidität</b>				
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	0,872	0,311	0,212	0,420
a: Datenschnitt: 14. Juni 2021				
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)				
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; WHO: World Health Organization				

**Zeit bis zur ersten Folgeoperation**

Tabelle 4-64: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 564 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>			
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
<b>Morbidität</b>				
Zeit bis zur ersten Folgeoperation	0,897	0,063	0,824	0,431
a: Datenschnitt: 14. Juni 2021				
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)				
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; WHO: World Health Organization				

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

**Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand**

Tabelle 4-65: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 564 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>			
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</b>				
Erschöpfung	0,616	0,205	0,518	0,384
Übelkeit und Erbrechen	0,601	0,637	0,520	0,284
Schmerzen	0,451	0,749	0,821	0,916
Dyspnoe	0,429	0,467	0,236	0,512
Schlaflosigkeit	0,583	0,551	<b>0,030<sup>c</sup></b>	0,856
Appetitverlust	0,497	0,743	0,854	0,372
Verstopfung	<b>0,002<sup>c</sup></b>	0,096	0,357	0,832
Diarrhö	0,978	0,346	0,204	0,985
<b>FKSI-DRS</b>				
FKSI-DRS	0,749	0,819	0,616	0,633
<b>EQ-5D VAS</b>				
EQ-5D VAS	0,564	0,848	0,609	0,736
a: Datenschnitt: 14 Dezember 2020 b: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und Subgruppe als Kovariablen und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; VAS: Visuelle Analogskala; WHO: World Health Organization				

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

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Tabelle 4-66: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 564 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>			
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
<b>EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus</b>				
Globaler Gesundheitsstatus	0,684	0,319	0,587	0,786
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)</b>				
Körperliche Funktion	0,675	0,194	0,209	0,922
Rollenfunktion	0,465	0,244	0,573	0,992
Emotionale Funktion	0,873	0,512	0,112	0,570
Kognitive Funktion	0,542	0,809	0,601	0,956
Soziale Funktion	0,327	0,690	0,457	0,684
a: Datenschnitt: 14 Dezember 2020				
b: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und Subgruppe als Kovariablen und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet				
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; QoL: Quality of Life; WHO: World Health Organization				

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

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten*

Tabelle 4-67: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 564 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>			
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
<b>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</b>				
Unerwünschte Ereignisse	0,194	0,225	0,203	0,944
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,088	0,518	0,936	0,436
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,258	0,074	0,558	0,268
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0,644	0,915	0,243	0,665
a: Datenschnitt: 14. Juni 2021				
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)				
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; WHO: World Health Organization				

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

**Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)**

*Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)*

Tabelle 4-68: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 564 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>			
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)<sup>c</sup></b>				
Endokrine Erkrankungen	0,423	0,566	0,926	0,259
Nebenniereninsuffizienz	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Hyperthyreose	0,153	0,391	0,599	0,127
Hypothyreose	0,167	0,988	0,673	0,629
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,782	0,719	0,691	0,550
Mundtrockenheit	0,478	0,824	<b>0,005<sup>d</sup></b>	0,830
Uebelkeit	0,553	0,713	0,461	0,981
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,272	0,780	0,953	0,806
Erschöpfung	0,451	0,740	0,343	0,995
Oedem	n.c.	n.c.	0,666	n.c.
Leber- und Gallenerkrankungen	0,554	0,228	0,553	0,538
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,725	0,412	<b>0,010<sup>d</sup></b>	0,556
Sinusitis	0,608	0,192	0,854	0,449
Untersuchungen	0,213	0,388	0,668	0,238
Alaninaminotransferase erhöht	0,147	0,106	<b>0,007<sup>d</sup></b>	<b>0,039<sup>d</sup></b>
Aspartataminotransferase erhöht	0,945	0,947	0,098	0,146
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0,863	n.c.	0,231	0,932
Gewicht erniedrigt	0,989	0,367	0,236	0,407
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Appetit vermindert	<b>0,047<sup>d</sup></b>	0,235	0,961	0,135
Hyperglykaemie	0,146	0,683	0,200	0,442
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,369	0,727	0,514	0,429
Nackenschmerzen	0,617	0,061	0,263	0,438
Erkrankungen des Nervensystems	0,088	0,740	0,234	0,502
Paraesthesie	0,736	0,507	0,199	0,132
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,069	0,250	<b>0,022<sup>d</sup></b>	0,728
Husten	0,111	0,231	0,273	0,781
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,436	0,238	0,068	0,668
Juckreiz	0,219	0,471	0,292	0,933
Ausschlag	0,824	0,988	0,249	0,418

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

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>			
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
Ausschlag makulo-papuloes	0,852	0,768	0,755	0,866
Ausschlag mit Juckreiz	0,486	n.c.	0,381	0,497
Gefäßkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Hitzewallung	0,113	0,938	0,331	0,326

a: Datenschnitt: 14. Juni 2021  
 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)  
 c: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)  
 d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05  
 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization

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

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)*

Tabelle 4-69: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 564 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>			
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)<sup>c</sup></b>				
Endokrine Erkrankungen	0,997	n.c.	0,997	n.c.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,386	0,890	0,602	0,246
a: Datenschnitt: 14. Juni 2021 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization				

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

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

Tabelle 4-70: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 564 für den Endpunkt

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

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>			
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)<sup>c</sup></b>				
Endokrine Erkrankungen	0,473	n.c.	0,078	0,485
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,776	0,310	0,081	0,154
Untersuchungen	0,125	0,402	0,812	0,929
Alaninaminotransferase erhöht	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,426	0,156	0,171	0,197
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
a: Datenschnitt: 14. Juni 2021				
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)				
c: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)				
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization				

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

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

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

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

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

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

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

**Mortalität**

**Gesamtüberleben**

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

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>	
Gesamtüberleben									
Geschlecht									
Weiblich	149	11 (7,4)	Nicht erreicht [44,4; -]	139	8 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,32 [0,53; 3,28]	0,5507	0,016
Männlich	347	12 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	359	35 (9,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,34 [0,18; 0,66]	0,0014	

a: Datenschnitt: 14. Juni 2021  
 b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population  
 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
 d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)  
 e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
 f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)  
 KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht (weiblich vs. männlich) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,016$  ergibt sich in der Subgruppe der männlichen Patienten ein Effekt (HR [95 %-KI]: 0,34 [0,18; 0,66];  $p = 0,0014$ ) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe der weiblichen Patientinnen zeigt sich kein Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,32 [0,53; 3,28];  $p = 0,5507$ ) (Tabelle 4-71).

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

## Morbidität

### Krankheitsfreies Überleben

Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>	
Krankheitsfreies Überleben gemäß Prüfarzt (Zensierungsregeln der Hauptanalyse)									
Metastasenstatus									
M0	467	107 (22,9)	Nicht erreicht [-; -]	469	150 (32,0)	Nicht erreicht [40,5; -]	0,68 [0,53; 0,88]	0,0026	0,040
M1 NED	29	7 (24,1)	Nicht erreicht [25,7; -]	29	19 (65,5)	11,6 [5,6; -]	0,28 [0,12; 0,66]	0,0039	
a: Datenschnitt: 14. Juni 2021 b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall) e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) KI: Konfidenzintervall; NED: No Evidence of Disease (Ohne Anzeichen einer Erkrankung)									

Für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Metastasenstatus (M0 vs. M1 NED) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,040$  ergibt sich in beiden Subgruppen M0 und M1 NED ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Subgruppe M0: HR [95 %-KI]: 0,68 [0,53; 0,88];  $p = 0,0026$  und Subgruppe M1 NED: HR [95 %-KI]: 0,28 [0,12; 0,66];  $p = 0,0039$ ) (Tabelle 4-72).

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

**Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand**

*Symptomskala Schlaflosigkeit*

Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>				Pembrolizumab vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest <sup>g</sup>
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mittelwertdifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	
<b>ECOG-Leistungsstatus</b>						
0						
Pembrolizumab	414	363	16,16 (23,02)	2,12 (0,90)	0,60	-
Placebo	421	377	19,45 (25,36)	1,52 (0,87)	[-1,85; 3,05]	
1						
Pembrolizumab	70	63	30,16 (31,52)	3,47 (2,64)	7,94	0,29
Placebo	72	66	31,31 (28,57)	-4,47 (2,56)	[0,65; 15,23]	[0,02; 0,56]

a: Datenschnitt: 14 Dezember 2020  
 b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population  
 c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen  
 d: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patienten berechnet, für die Daten vorliegen  
 e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet  
 f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt  
 g: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und Subgruppe als Kovariablen und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet  
 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,030 ergibt sich in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus von 1 ein numerischer Unterschied, der den Nulleffekt der Mittelwertdifferenz im 95 %-KI nicht beinhaltet. Allerdings schließt das jeweilige 95 %-KI zu Hedges' g den Wert 0,2 mit ein, sodass davon auszugehen ist, dass die Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegen (Tabelle 4-73).

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

*Symptomskala Verstopfung*

Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>		Pembrolizumab vs. Placebo					
EORTC QLQ-C30 Verstopfung	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mittelwertdifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	p-Wert für Interaktionstest <sup>g</sup>
<b>Geschlecht</b>							
Weiblich							
Pembrolizumab	147	126	10,32 (19,53)	0,44 (1,46)	-4,06	-	0,002
Placebo	139	121	10,74 (18,37)	4,49 (1,47)	[-8,14; 0,03]		
Männlich							
Pembrolizumab	337	300	7,89 (16,83)	0,67 (0,64)	1,88	0,13	
Placebo	354	322	6,94 (15,90)	-1,22 (0,62)	[0,14; 3,63]	[0,01; 0,25]	

a: Datenschnitt: 14 Dezember 2020  
 b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population  
 c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen  
 d: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patienten berechnet, für die Daten vorliegen  
 e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet  
 f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt  
 g: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und Subgruppe als Kovariablen und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet  
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht (weiblich vs. männlich) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,002$  ergibt sich in der Subgruppe der männlichen Patienten ein numerischer Unterschied, der den Nulleffekt der Mittelwertdifferenz im 95 %-KI nicht beinhaltet. Allerdings schließt das jeweilige 95 %-KI zu Hedges' g den Wert 0,2 mit ein, sodass davon auszugehen ist, dass die Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegen (Tabelle 4-74).

## **Nebenwirkungen**

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

Bei den Unerwünschten Ereignissen gesamt, den Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) und den Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse ergaben sich keine positiven Interaktionstests ( $p < 0,05$ ).

***Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)***

*Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)*

Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>	
<b>SOC<sup>g</sup>: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>									
ECOG-Leistungsstatus									
0	416	191 (45,9)	46,4 [36,6; -]	424	148 (34,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,55 [1,25; 1,92]	< 0,001	0,010
1	72	24 (33,3)	Nicht erreicht [36,4; -]	72	34 (47,2)	47,0 [31,4; -]	0,75 [0,44; 1,26]	0,274	
<b>SOC<sup>g</sup>: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>									
ECOG-Leistungsstatus									
0	416	142 (34,1)	Nicht erreicht [-; -]	424	99 (23,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,59 [1,23; 2,05]	< 0,001	0,022
1	72	17 (23,6)	Nicht erreicht [-; -]	72	25 (34,7)	60,7 [39,0; -]	0,74 [0,40; 1,37]	0,340	
a: Datenschnitt: 14. Juni 2021 b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall) e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Falle von null Ereignissen in einem der Studienarme) f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) g: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; SOC: Systemorganklasse									

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

Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>	
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT*: Mundtrockenheit</b>									
ECOG-Leistungsstatus									
0	416	31 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	424	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	17,08 [4,09; 71,37]	< 0,001	0,005
1	72	2 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	72	3 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,73 [0,12; 4,39]	0,734	
<b>SOC: Untersuchungen - PT*: Alaninaminotransferase erhöht</b>									
ECOG-Leistungsstatus									
0	416	27 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	424	17 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,75 [0,96; 3,22]	0,070	0,007
1	72	8 (11,1)	Nicht erreicht [-; -]	72	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,002	
Region									
WHO Stratum A	315	18 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	325	14 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,50 [0,74; 3,01]	0,257	0,039
Rest der Welt	173	17 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	171	3 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	5,84 [1,71; 19,94]	0,005	
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT*: Appetit vermindert</b>									
Geschlecht									
Weiblich	148	10 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	139	6 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,61 [0,58; 4,43]	0,357	0,047
Männlich	340	25 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	357	4 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	7,07 [2,46; 20,31]	< 0,001	
a: Datenschnitt: 14. Juni 2021									
b: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)									
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Falle von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)									
g: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 %									

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

Studie: KEYNOTE 564 <sup>a</sup>	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
	Unerwünschte Ereignisse	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	
der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization							

- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe ECOG-Leistungsstatus (p-Wert im Interaktionstest von p = 0,010)
- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Subgruppe ECOG-Leistungsstatus (p-Wert im Interaktionstest von p = 0,022)
- PT Mundtrockenheit, Subgruppe ECOG-Leistungsstatus (p-Wert im Interaktionstest von p = 0,005)
- PT Alaninaminotransferase erhöht, Subgruppe ECOG-Leistungsstatus (p-Wert im Interaktionstest von p = 0,007)
- PT Alaninaminotransferase erhöht, Subgruppe Region (p-Wert im Interaktionstest von p = 0,039)
- PT Appetit vermindert, Subgruppe Geschlecht (p-Wert im Interaktionstest von p = 0,047)

### Fazit zu den Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht (Weiblich vs. Männlich) beobachten. Aus Sicht von MSD handelt es sich hierbei jedoch um keine bewertungsrelevante Effektmodifikation aus folgenden Gründen:

- Aufgrund der nur sehr wenigen Ereignisse in der Subgruppe der weiblichen Patienten (11 Ereignisse im Interventionsarm und 8 Ereignisse im Kontrollarm) ist eine medizinische Interpretation der Ergebnisse nicht möglich.
- In den weiteren Endpunktkategorien zeigen sich keine flächendeckenden Effektmodifikationen in der Subgruppe Geschlecht
- In früheren Pembrolizumab Nierenzellkarzinomstudien in Kombination mit einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) zeigten sich keine Hinweise für eine Effektmodifikation für die Subgruppe Geschlecht bei dem Endpunkt Gesamtüberleben

In den weiteren Endpunktkategorien Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen vereinzelt positive Interaktionstests vor, die jedoch bei genauerer Betrachtung nur quantitativer Natur sind. In der Gesamtschau besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine Effektmodifikation erklären könnte. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird daher nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Statistisch signifikante Subgruppen-Interaktionstests mehrerer Subgruppen eignen sich nicht für eine medizinische Interpretation und repräsentieren wahrscheinlich die Konsequenzen der Durchführung von Signifikanztests einer Vielzahl an Vergleichen von Behandlungsgruppen. Die geringe Anzahl an Patienten in den Subgruppen, die Vielzahl an Testungen und die fehlenden prospektiven Hypothesen zu diesen Subgruppentestungen, sowie eine unklare Plausibilität für die biologische Relevanz, schließen eine klinisch sinnvolle Interpretation der beobachteten Unterschiede aus. Daher sind aus dieser Überprüfung keine neuen Sicherheitssignale hervorgegangen.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

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

##### KEYNOTE 564

###### *Publikation*

Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021;385(8):683-94. (74)

###### *Studienbericht*

A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (KEYNOTE-564). (78)

###### *Studienregistereinträge*

###### *ClinicalTrials.gov*

Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (MK-3475-564/KEYNOTE-564) (75)  
Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03142334>

###### *EU-CTR*

A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (KEYNOTE-564) (76)

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-004351-75](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004351-75)

###### *ICTRP-Suchportal*

A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (KEYNOTE-564) - Ph 3 Placebo-Controlled Trial of Adjuvant MK-3475 in RCC Post Nephrectomy (77)

Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2016-004351-75-CZ>

#### 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 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

##### 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 4-78: 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>
Nicht zutreffend					

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.



*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 4.3.1.3.1.4.3.*

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Tabelle 4-82: 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		
Nicht zutreffend						

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 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

#### 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 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

*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 4-85: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

*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 4.3.1.3.1.4.3.*

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*

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

**Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**

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

Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.4.3.*

Nicht zutreffend.

#### **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).*

Nicht zutreffend.

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

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

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie wird auf Grundlage der randomisierten, multizentrischen, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie KEYNOTE 564 vorgenommen.

Die Studie KEYNOTE 564 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen. Als patientenrelevante Endpunkte stehen neben dem Krankheitsfreien Überleben als primärer Endpunkt der Studie, auch das Gesamtüberleben sowie diverse patientenberichtete Fragebögen zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt Beobachtendes Abwarten – operationalisiert als die Gabe von Placebo – für die unter diesem Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3 A). Damit erbringt MSD für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Gemäß der VerfO des G-BA entspricht die Studie KEYNOTE 564 der Evidenzstufe Ib (3). Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, sodass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2). Auf Endpunktebene zeigt sich überwiegend ein niedriges Verzerrungspotenzial und es kann damit von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Insgesamt erlaubt die Studie KEYNOTE 564 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Pembrolizumab und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf Basis der Studie KEYNOTE 564 ein Hinweis für den Zusatznutzen von Pembrolizumab ableiten.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

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

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

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

- *erheblicher Zusatznutzen*

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

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

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab bei der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein positiver Effekt (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,31; 0,86];  $p = 0,011$ ) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Zu Monat 12 beträgt die Überlebensrate 98,6 % im Interventionsarm und 98,0 % im Kontrollarm; zu Monat 24 liegt sie bei 96,6 % im Interventionsarm und bei 93,5 % im Kontrollarm.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer gegenüber Placebo nachhaltigen, bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patienten konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab verlängert und das Sterberisiko um 48 % gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

## **Morbidität**

### ***Krankheitsfreies Überleben (DFS)***

Für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,50; 0,80];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Das Risiko für ein Ereignis wurde durch Pembrolizumab gegenüber dem Kontrollarm um 37 % gesenkt. Die mediane Zeit des Krankheitsfreien Überlebens wurde in keinem der beiden Studienarme erreicht. Zu Monat 12 beträgt die Rate an Krankheitsfreien Überleben 85,5 % im Interventionsarm und 76,0 % im Kontrollarm; zu Monat 24 liegt sie bei 78,3 % im Interventionsarm und bei 67,3 % im Kontrollarm.

Im Interventionsarm treten bei 18,3 % der Patienten Fernmetastasen auf, beim Kontrollarm ist dies bei 26,9 % der Patienten der Fall. Lokale Rezidive treten bei 3,4 % der Patienten im Interventionsarm und bei 6,4 % der Patienten im Kontrollarm auf.

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

Für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

### ***Zeit bis zu ersten Folgetherapie***

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,50; 0,90];  $p = 0,008$ ) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

### ***Zeit bis zu ersten Folgeoperation***

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,36; 1,03];  $p = 0,066$ ) zwischen Pembrolizumab und Placebo. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgeoperation wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen.

### ***Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand***

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand zeigt sich weder in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, noch im FKSI-DRS oder in der EQ-5D VAS ein klinisch relevanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS) ist als niedrig zu bewerten.

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

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich weder in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 noch im Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ein klinisch relevanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des EORTC QLQ-C30) ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen. Der Erhalt der Lebensqualität während der adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms im kurativen Setting im Vergleich zu Placebo ist jedoch positiv zu werten. Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wird durch die aktive Therapie mit Pembrolizumab nicht beeinträchtigt.

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten*

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede bei den Endpunkten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (HR [95 %-KI]: 1,93 [1,39; 2,67];  $p < 0,001$ ), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (HR [95 %-KI]: 2,06 [1,59; 2,68];  $p < 0,001$ ) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (HR [95 %-KI]: 10,42 [5,60; 19,41];  $p < 0,001$ ) zuungunsten von Pembrolizumab.

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

In der Gesamtschau zeigen sich, wie bei einer Placebo-kontrollierten Studie zu erwarten, Effekte zuungunsten von Pembrolizumab. Jedoch ist festzuhalten, dass das Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet konsistent mit den bisherigen Erkenntnissen aus früheren Pembrolizumab-Studien ist. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet und das bei Patienten in der Studie KEYNOTE 564 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein.

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

## Gesamtfazit

In der Studie KEYNOTE 564 zeigt Pembrolizumab im Vergleich zur zVT Beobachtendem Abwarten – operationalisiert als die Gabe von Placebo – eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei erwachsenen Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen. Insbesondere die beobachteten erheblichen Vorteile im Gesamtüberleben mit einhergehender Senkung des Sterberisikos spiegeln neben der langfristigen Rezidivfreiheit und der damit verbundenen Freiheit von schwerwiegenden Krankheitssymptomen den hohen patientenrelevanten Nutzen wider. In Anbetracht der schwerwiegenden Folgen von Tumorrezidiven einerseits, und der gut behandelbaren und zumeist reversiblen Nebenwirkungen andererseits, konnte der therapierelevante Nutzen von Pembrolizumab für das vorliegende Anwendungsgebiet gezeigt werden.

Eine Folgetherapie stellt eine körperliche und psychosoziale Belastung für den Patienten dar. Unter der Behandlung mit Pembrolizumab benötigten weniger Patienten eine Folgetherapie und zusätzlich zeigte sich für Pembrolizumab ein Vorteil in der Zeit bis zur ersten Folgetherapie. Zudem kann im vorliegenden kurativen Setting, während der adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms, bereits der Erhalt der Lebensqualität im Vergleich zu Placebo als Erfolg angesehen werden. Hinsichtlich Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, sowie Gesundheitsbezogener Lebensqualität sind keine signifikanten Effekte zu erkennen. Zudem spiegeln sich die beobachteten Nachteile im Vergleich der Nebenwirkungen nicht in der patientenberichteten Krankheitssymptomatik und Lebensqualität wider. Es ist festzuhalten, dass die Behandlung mit Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz höherer Raten bei den Nebenwirkungen keine negativen Auswirkungen auf die patientenberichtete Krankheitssymptomatik und Lebensqualität hat.

Wie bei einer Placebo-kontrollierten Studie zu erwarten, zeigen sich bei den unerwünschten Ereignissen Effekte zuungunsten von Pembrolizumab. Jedoch ist festzuhalten, dass die in der Studie KEYNOTE 564 überprüften, statistischen Beobachtungen im Allgemeinen mit dem etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab übereinstimmen. Es zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE 564 besitzt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studie sind zudem vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Hinweise, die eine Herabstufung der Ergebnisssicherheit notwendig erscheinen lassen, bestehen nicht.

Der ausgeprägten Wirksamkeit von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet steht ein konsistentes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil gegenüber. Erwartungsgemäß wird die Verminderung von Rezidiven zwar von einer höheren Rate der unerwünschten Ereignisse begleitet, jedoch wird die Senkung des Sterberisikos und die Vermeidung eines Rezidivs als deutlich wichtiger angesehen und ist primäres Behandlungsziel bei der adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms. Zudem ergaben sich trotz höherer Raten bei den unerwünschten Ereignissen keine negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität, weshalb aus Sicht von MSD das Ausmaß des Zusatznutzens durch die unerwünschten Ereignisse nicht herabgestuft werden sollte. Zusammenfassend bedeutet dies, dass erwachsene Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen durch eine adjuvante Pembrolizumab-Behandlung zum einen von der erheblichen Wirksamkeit von Pembrolizumab profitieren, zum anderen keine Nachteile hinsichtlich der Krankheitssymptomatik und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu befürchten haben.

In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen**

#### 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 4-88: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen	Hinweis auf einen erheblichen 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.

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

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

<sup>20</sup> 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 zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA<sup>®</sup> (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-055. Stand: 28. Juni. 2019.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zuletzt geändert am 16. Dezember 2021. In Kraft getreten am 23. März 2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2777/VerfO\\_2021-12-16\\_iK-2022-03-23.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2777/VerfO_2021-12-16_iK-2022-03-23.pdf). [Zugriff am: 03.05.2022]
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 6.1. 2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. [Zugriff am: 03.05.2022]
5. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, IQWiG-Berichte – Nr. 694. 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2630/2018-10-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Lenvatinib-D-379.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2630/2018-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lenvatinib-D-379.pdf). [Zugriff am: 03.05.2022]
7. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017. Verfügbar unter:

- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf). [Zugriff am: 03.05.2022]
8. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH). S3-Leitlinie - Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms (Langversion 3.0). 2021. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-017OL1\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Nierenzellkarzinom\\_2021-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-017OL1_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Nierenzellkarzinom_2021-12.pdf). [Zugriff am: 03.05.2022]
  9. Bruno JJ, 2nd, Snyder ME, Motzer RJ, Russo P. Renal cell carcinoma local recurrences: impact of surgical treatment and concomitant metastasis on survival. *BJU Int.* 2006;97(5):933-8.
  10. Haas NB, Song Y, Rogerio JW, Zhang S, Adejoro O, Carley C, et al. Disease-free survival as a predictor of overall survival in localized renal cell carcinoma (RCC) following first nephrectomy. *J Clin Oncol.* 2021;39(15\_suppl):4581-.
  11. Larcher A, Sun M, Dell'Oglio P, Trudeau V, Boehm K, Schiffmann J, et al. Mortality, morbidity and healthcare expenditures after local tumour ablation or partial nephrectomy for T1A kidney cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(4):815-22.
  12. Kunath F, Schmidt S, Krabbe LM, Miernik A, Dahm P, Cleves A, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical localised renal masses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5(5):Cd012045.
  13. Abel EJ, Margulis V, Bauman TM, Karam JA, Christensen WP, Krabbe LM, et al. Risk factors for recurrence after surgery in non-metastatic RCC with thrombus: a contemporary multicentre analysis. *BJU Int.* 2016;117(6B):E87-94.
  14. Salkini MW, Idris N, Lamoshi AR. The incidence and pattern of renal cell carcinoma recurrence after robotic partial nephrectomy. *Urol Ann.* 2019;11(4):353-7.
  15. Hamilton ZA, Capitanio U, Pruthi D, Ghali F, Larcher A, Patel DN, et al. Risk Factors for Upstaging, Recurrence, and Mortality in Clinical T1-2 Renal Cell Carcinoma Patients Upstaged to pT3a Disease: An International Analysis Utilizing the 8th Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Criteria. *Urology.* 2020;138:60-8.
  16. van der Mijl JC, Al Hussein Al Awamlh B, Islam Khan A, Posada-Calderon L, Oromendia C, Fainberg J, et al. Validation of risk factors for recurrence of renal cell carcinoma: Results from a large single-institution series. *PLoS One.* 2019;14(12):e0226285.
  17. Tumorregister München. Survival ICD-10 C64: Nierenkarzinom [aktualisiert 14.04.2022]. 2022. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64\\_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf). [Zugriff am: 02.05.2022]
  18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) - Leitlinie. Stand Mai 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines#section2>. [Zugriff am: 22.06.2022]
  19. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH). Erweiterte S3-Leitlinie - Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung (Langversion 2.2). 2020. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version\\_2/LL\\_Palliativmedizin\\_Langversion\\_2.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/LL_Palliativmedizin_Langversion_2.2.pdf). [Zugriff am: 03.05.2022]

20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Pertuzumab - Stenografisches Wortprotokoll. 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-376/2018-11-05\\_Wortprotokoll\\_Pertuzumab\\_nAWG\\_D-363.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-376/2018-11-05_Wortprotokoll_Pertuzumab_nAWG_D-363.pdf). [Zugriff am: 03.05.2022]
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8110/2021-12-16\\_AM-RL-XII\\_Osimertinib\\_D-701\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8110/2021-12-16_AM-RL-XII_Osimertinib_D-701_TrG.pdf). [Zugriff am: 03.05.2022]
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7680/2021-07-15\\_AM-RL-XII\\_Pertuzumab-Trastuzumab\\_D-632\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7680/2021-07-15_AM-RL-XII_Pertuzumab-Trastuzumab_D-632_TrG.pdf). [Zugriff am: 03.05.2022]
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nivolumab (Karzinome des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, IQWiG-Berichte – Nr. 1249. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5038/2021-09-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Nivolumab\\_D-728.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5038/2021-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-728.pdf). [Zugriff am: 03.05.2022]
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Rapid Report - Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. 2011. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2010-oder-frueher/a10-05-aussagekraft-von-surrogatparametern-in-der-onkologie-rapid-report.1325.html>. [Zugriff am: 03.05.2022]
25. 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.
26. Cella D, Yount S, Brucker PS, Du H, Bukowski R, Vogelzang N, et al. Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. *Value Health.* 2007;10(4):285-93.
27. Cella D, Escudier B, Tannir NM, Powles T, Donskov F, Peltola K, et al. Quality of life outcomes for cabozantinib versus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma: METEOR phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(8):757-64.
28. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33(5):337-43.
29. 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.
30. Hjermland 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.

31. 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.
32. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Erschöpfung (Fatigue). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines>. [Zugriff am: 03.05.2022]
33. Gupta D, Lis CG, Grutsch JF. The relationship between cancer-related fatigue and patient satisfaction with quality of life in cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34(1):40-7.
34. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Krebsinformationsdienst. Fatigue bei Krebspatienten: Was tun bei Müdigkeit und Erschöpfung? 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/fatigue/fatigue-index.php>. [Zugriff am: 03.05.2022]
35. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D, et al. Cancer-related fatigue, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(8):1012-39.
36. Ray M, Rogers LQ, Trammell RA, Toth LA. Fatigue and sleep during cancer and chemotherapy: translational rodent models. *Comp Med.* 2008;58(3):234-45.
37. Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer.* 1993;68(2):220-4.
38. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH). S3-Leitlinie - Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen (Langversion 1.3). 2020. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL\\_Supportiv\\_Langversion\\_1.3.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf). [Zugriff am: 03.05.2022]
39. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Übelkeit (Nausea). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines>. [Zugriff am: 03.05.2022]
40. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Krebsinformationsdienst. Übelkeit und Erbrechen während der Krebsbehandlung. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/uebelkeit/uebelkeit-index.php>. [Zugriff am: 03.05.2022]
41. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Schmerz. Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines>. [Zugriff am: 03.05.2022]
42. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Krebsinformationsdienst. Schmerztherapie bei Krebspatienten. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/schmerzen/schmerzen-index.php>. [Zugriff am: 03.05.2022]
43. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH). S3-Leitlinie - Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten (Langversion 1.1). 2014. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-)

- 0510LI S3 Psychoonkologische Beratung Behandlung 2014-01 abgelaufen.pdf.  
[Zugriff am: 03.05.2022]
44. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Atemvorgang, unwirksamer (Atemnot, Dyspnoe). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines>. [Zugriff am: 03.05.2022]
  45. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Schlafstörung (Insomnia). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines>. [Zugriff am: 03.05.2022]
  46. Berger AM, Matthews EE, Kenkel AM. Management of sleep-wake disturbances comorbid with cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2017;31(8):610-7.
  47. Savard J, Ivers H, Savard MH, Morin CM. Cancer treatments and their side effects are associated with aggravation of insomnia: Results of a longitudinal study. *Cancer*. 2015;121(10):1703-11.
  48. Schmidt-Hieber M, Bierwirth J, Buchheidt D, Cornely OA, Hentrich M, Maschmeyer G, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: 2017 updated evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2018;97(1):31-49.
  49. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) Sektion Pflege. Leitlinie Palliativpflege: Obstipation. Stand: September 2015. Verfügbar unter: [https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/Leitlinie - Obstipation V 1.1 09.2015.pdf](https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/Leitlinie_-_Obstipation_V_1.1_09.2015.pdf). [Zugriff am: 03.05.2022]
  50. FACIT.org. Questionnaires. 2021. Verfügbar unter: <https://www.facit.org/measures/FKSI-DRS>. [Zugriff am: 03.05.2022]
  51. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V -Nivolumab (OPDIVO®) - Modul 4J. 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2937/2019-02-04\\_Modul4J\\_Nivolumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2937/2019-02-04_Modul4J_Nivolumab.pdf). [Zugriff am: 03.05.2022]
  52. Ipsen Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Cabozantinib-L-malat (CABOMETYX™) - Modul 4A. 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2132/2017-10-12\\_Modul4A\\_Cabozantinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2132/2017-10-12_Modul4A_Cabozantinib.pdf). [Zugriff am: 03.05.2022]
  53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinienbehandlung). 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5458/2018-12-06\\_AM-RL-XII\\_Cabozantinib D-367\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5458/2018-12-06_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-367_TrG.pdf). [Zugriff am: 03.05.2022]
  54. Larkin JM, Pyle LM, Gore ME. Fatigue in renal cell carcinoma: the hidden burden of current targeted therapies. *Oncologist*. 2010;15(11):1135-46.
  55. Mücke M, Cuhls H, Peuckmann-Post V, Minton O, Stone P, Radbruch L. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(5):Cd006788.
  56. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Krebsinformationsdienst. Tumorschmerzen erkennen und einschätzen: Wie lassen sich Krebschmerzen erfassen? 2016. Verfügbar unter:

- <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/schmerzen/schmerzen-therapieplanung.php>. [Zugriff am: 03.05.2022]
57. Gu W, Zhang G, Sun L, Ma Q, Cheng Y, Zhang H, et al. Nutritional screening is strongly associated with overall survival in patients treated with targeted agents for metastatic renal cell carcinoma. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015;6(3):222-30.
  58. Mohamed AF, Hauber AB, Neary MP. Patient benefit-risk preferences for targeted agents in the treatment of renal cell carcinoma. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(11):977-88.
  59. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
  60. The EuroQol Research Foundation. EQ-5D Terminology (Version 11 JAN 2022). 2022. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/support/terminology/>. [Zugriff am: 02.05.2022]
  61. Chang VT, Hwang SS, Feuerman M, Kasimis BS. Symptom and quality of life survey of medical oncology patients at a veterans affairs medical center: a role for symptom assessment. *Cancer*. 2000;88(5):1175-83.
  62. Miller K, Massie MJ. *Psycho-Oncology*. Second Edition. Chapter 42 - Depressive Disorders. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R (Hrsg.). Oxford University Press; 2010.
  63. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH). S3-Leitlinie - Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten (Kurzversion 1.1). 2014. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-051OLk\\_S3\\_Psychoonkologische\\_Beratung\\_Behandlung\\_2014-01\\_abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-051OLk_S3_Psychoonkologische_Beratung_Behandlung_2014-01_abgelaufen.pdf). [Zugriff am: 03.05.2022]
  64. Roth AJ, Weiss TR. *Psycho-Oncology*. Second Edition. Chapter 40 - Psychiatric Emergencies. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R (Hrsg.). Oxford University Press; 2010.
  65. Mehnert A, Brahler E, Faller H, Harter M, Keller M, Schulz H, et al. Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3540-6.
  66. Janelins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry*. 2014;26(1):102-13.
  67. Pendergrass JC, Targum SD, Harrison JE. Cognitive impairment associated with cancer: A brief review. *Innov Clin Neurosci*. 2018;15(1-2):36-44.
  68. Reid-Arndt SA, Yee A, Perry MC, Hsieh C. Cognitive and psychological factors associated with early posttreatment functional outcomes in breast cancer survivors. *J Psychosoc Oncol*. 2009;27(4):415-34.
  69. Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience. *Oncol Nurs Forum*. 2012;39(1):E31-40.
  70. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: a Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Statist Soc B*. 1995;57(1):289-300.
  71. Mehrotra DV, Adewale AJ. Flagging clinical adverse experiences: reducing false discoveries without materially compromising power for detecting true signals. *Stat Med*. 2012;31(18):1918-30.
  72. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. 2019. Verfügbar unter:

- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf). [Zugriff am: 02.05.2022]
73. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e. V. G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. Stand: 25. März. 2004. Verfügbar unter: [https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publicationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen\\_GKV/subgruppen-gutachten.pdf](https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publicationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf). [Zugriff am: 03.05.2022]
74. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;385(8):683-94.
75. ClinicalTrials.gov. NCT03142334 - Titel: Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (MK-3475-564/KEYNOTE-564). 2021. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03142334>. [Zugriff am: 04.05.2022]
76. EU-CTR. 2016-004351-75 - Titel: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (KEYNOTE-564). 0000. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-004351-75](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004351-75). [Zugriff am: 04.05.2022]
77. ICTRP. EUCTR2016-004351-75-CZ - Titel: Ph 3 Placebo-Controlled Trial of Adjuvant MK-3475 in RCC Post Nephrectomy. 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004351-75-CZ>. [Zugriff am: 04.05.2022]
78. Merck & Co. Inc., Kenilworth NJ, USA. Clinical Study Report: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (KEYNOTE-564). 2021.
79. Fayers PM, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). 2001. Verfügbar unter: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>. [Zugriff am: 03.05.2022]
80. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide (Version 3.0). Stand: September. 2019. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/publications/user-guides/>. [Zugriff am: 03.05.2022]

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

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

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

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

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

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase 1947 to 2022 May 03
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	04.05.2022
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 2022 May 03
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	(renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz*).mp.	2386307
2	(can#er* or car#ino* or tumo?r* or neoplas* or malign*).mp.	6524649
3	1 and 2	505881
4	exp carcinoma, renal cell/	21884
5	(renal cell* or hyperneph* or nephr* or RCC* or mRCC or aRCC).mp.	590218
6	exp kidney neoplasms/	154865
7	exp kidney carcinoma/	83201
8	exp kidney tumor/	154865
9	exp kidney cancer/	127082
10	exp urinary tract cancer/	223439
11	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	726584
12	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	27792
13	11 and 12	5116
14	(random* or double-blind*).tw.	1851705
15	placebo*.mp.	504645
16	14 or 15	2076942
17	13 and 16	742

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to May 03, 2022
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	04.05.2022
<b>Zeitsegment</b>	1946 to May 03, 2022
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	(renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz*).mp.	1607139
2	(can#er* or car#ino* or tumo?r* or neoplas* or malign*).mp.	4651664
3	1 and 2	312610
4	exp carcinoma, renal cell/	37691
5	exp urologic neoplasms/	146639
6	(renal cell* or hyperneph* or nephr* or RCC* or mRCC or aRCC).mp.	327198
7	exp kidney neoplasms/	80981
8	4 or 5 or 6 or 7	416885
9	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	7199
10	8 and 9	773
11	random* controlled trial.pt. or random*.mp.	1561490

#	Suchbegriff	Ergebnis
12	placebo*.mp.	250102
13	11 or 12	1629030
14	10 and 13	130

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2022
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	04.05.2022
<b>Zeitsegment</b>	March 2022
<b>Suchfilter</b>	Kein Suchfilter verwendet

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	(renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz*).mp.	137300
2	(can#er* or car#ino* or tumo?r* or neoplas* or malign*).mp.	254307
3	1 and 2	22990
4	exp carcinoma, renal cell/	1040
5	exp kidney neoplasms/	1305
6	exp Urologic Neoplasms/	2945
7	(renal cell* or hyperneph* or nephr* or RCC* or mRCC or aRCC).mp.	26152
8	4 or 5 or 6 or 7	27907
9	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	2341
10	8 and 9	198

#### Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	ClinicalTrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/home">http://clinicaltrials.gov/ct2/home</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.05.2022
<b>Suchstrategie</b>	Condition: RCC OR mRCC OR aRCC OR clear cell carcinoma OR renal cell carcinoma OR renal cancer OR kidney cancer OR kidney carcinoma OR kidney neoplasm OR nephroid cancer OR Grawitz tumor OR urinary carcinoma OR urinary cancer Others: Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475
<b>Treffer</b>	160

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.05.2022
<b>Suchstrategie</b>	(RCC OR mRCC OR aRCC OR "clear cell carcinoma" OR "renal cell carcinoma" OR "renal cancer" OR "kidney cancer" OR "kidney carcinoma" OR "kidney neoplasm" OR "nephroid cancer" OR "Grawitz tumor" OR "urinary carcinoma" OR "urinary cancer") AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR "MK 3475" OR MK3475 OR SCH-900475 OR "SCH 900475" OR SCH900475)
<b>Treffer</b>	26

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	ICTRP-Suchportal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.05.2022
<b>Suchstrategie</b>	Condition: RCC OR mRCC OR aRCC OR clear cell carcinoma OR renal cell carcinoma OR renal cancer OR kidney cancer OR kidney carcinoma OR kidney neoplasm OR nephroid cancer OR Grawitz tumor OR urinary carcinoma OR urinary cancer Intervention: Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475
<b>Treffer</b>	188 records of 112 trials

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine Treffer anhand des Volltextes ausgeschlossen.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
(1)	NCT02009449	A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449</a>	Nicht E2
(2)	NCT02014636	Safety and Efficacy Study of Pazopanib and MK 3475 in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC; KEYNOTE-018). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014636">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014636</a>	Nicht E3
(3)	NCT02043665	CVA21 and Pembrolizumab in NSCLC & Bladder Cancer (VLA-009 STORM/ KEYNOTE-200). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043665">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043665</a>	Nicht E1
(4)	NCT02089685	Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089685">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089685</a>	Nicht E2
(5)	NCT02133742	A Dose Finding Study To Evaluate Safety, Drug Interaction, Tumor Markers Of Axitinib In Combination With MK-3475 In Adult Patients With Previously Untreated Advanced Renal Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02133742">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02133742</a>	Nicht E6
(6)	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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722</a>	Nicht E2
(7)	NCT02212730	A Study Evaluating the Effect of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Renal Cell Cancer (MK-3475-031). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02212730">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02212730</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(8)	NCT02298959	Testing the PD-1 Antibody, MK3475, Given With Ziv-aflibercept in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298959">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298959</a>	Nicht E2
(9)	NCT02318771	Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318771">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318771</a>	Nicht E2
(10)	NCT02324582	MK-3475/BCG in High Risk Superficial Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02324582">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02324582</a>	Nicht E1
(11)	NCT02348008	Phase Ib and Phase II Studies of MK-3475 in Combination + for Renal Cell Carcinoma:. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02348008">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02348008</a>	Nicht E2
(12)	NCT02365766	Neoadjuvant Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine Therapy in Cis-eligible/Ineligible UC Subjects. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365766">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365766</a>	Nicht E2
(13)	NCT02419495	Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419495">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419495</a>	Nicht E2
(14)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432963">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432963</a>	Nicht E1
(15)	NCT02437370	Pembrolizumab and Docetaxel or Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437370">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437370</a>	Nicht E2
(16)	NCT02500121	Testing the PD-1 Inhibitor Pembrolizumab as Maintenance Therapy After Initial Chemotherapy in Metastatic Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500121">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500121</a>	Nicht E1
(17)	NCT02560636	Pembrolizumab in Muscle Invasive/Metastatic Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02560636">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02560636</a>	Nicht E2
(18)	NCT02599324	A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599324">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599324</a>	Nicht E2
(19)	NCT02599779	A Proof of Principle Study of Pembrolizumab With SBRT in TKI mRCC Patients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599779">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599779</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(20)	NCT02619253	Phase I/Ib Study of Pembrolizumab With Vorinostat for Patients With Advanced Renal or Urothelial Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02619253">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02619253</a>	Nicht E2
(21)	NCT02621151	Pembrolizumab (MK3475), Gemcitabine, and Concurrent Hypofractionated Radiation Therapy for Muscle-Invasive Urothelial Cancer of the Bladder. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621151">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621151</a>	Nicht E2
(22)	NCT02625961	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With High Risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (MK-3475-057/KEYNOTE-057). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625961">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625961</a>	Nicht E1
(23)	NCT02635672	Phase I Dose Escalation Study for VIP152 in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635672">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635672</a>	Nicht E2
(24)	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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748</a>	Nicht E2
(25)	NCT02662062	Pembrolizumab With Chemoradiotherapy as Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662062">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662062</a>	Nicht E2
(26)	NCT02690558	Phase 2 Study of Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690558">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690558</a>	Nicht E2
(27)	NCT02721732	Pembrolizumab in Treating Patients With Rare Tumors That Cannot Be Removed by Surgery or Are Metastatic. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721732">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721732</a>	Nicht E6
(28)	NCT02736266	Neoadjuvant Pembrolizumab for Muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736266">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736266</a>	Nicht E6
(29)	NCT02799095	A Study of the Effects of ALKS 4230 (Nemvaleukin Alfa) on Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799095">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799095</a>	Nicht E2
(30)	NCT02808143	Pembrolizumab and BCG Solution in Treating Patients With Recurrent Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02808143">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02808143</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(31)	NCT02811861	Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811861">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811861</a>	Nicht E2
(32)	NCT02853318	Pembrolizumab, Bevacizumab, and Cyclophosphamide in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853318">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853318</a>	Nicht E1
(33)	NCT02853331	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (MK-3475-426/KEYNOTE-426). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853331">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853331</a>	Nicht E2
(34)	NCT02853344	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy in Locally Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma (MK-3475-427/KEYNOTE-427). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853344">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853344</a>	Nicht E6
(35)	NCT02855203	Stereotactic Radiotherapy and Anti-PD1 Antibody (Pembrolizumab) for Oligometastatic Renal Tumours. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02855203">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02855203</a>	Nicht E2
(36)	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914</a>	Nicht E2
(37)	NCT02909452	Continuation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02909452">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02909452</a>	Nicht E2
(38)	NCT02925533	Ph 1B B-701 in Combination With Pembrolizumab in Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925533">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925533</a>	Nicht E2
(39)	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989</a>	Nicht E2
(40)	NCT02964078	Interleukin-2 and Pembrolizumab for Metastatic Kidney Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964078">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964078</a>	Nicht E2
(41)	NCT03006887	Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Participants With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887</a>	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(42)	NCT03013946	Role of PROactive Coaching on PATient REported Outcome in Advanced or Metastatic RCC Treated With Sunitinib or a Combination of Pembrolizumab + Axitinib or Avelumab + Axitinib in First Line Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03013946">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03013946</a>	Nicht E2
(43)	NCT03050060	Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060</a>	Nicht E6
(44)	NCT03111901	Low-dose Interleukin-2 and Pembrolizumab in Melanoma and Renal Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03111901">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03111901</a>	Nicht E2
(45)	NCT03115801	A Phase II Randomized Trial of Immunotherapy Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115801">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115801</a>	Nicht E3
(46)	NCT03123055	A Study of B-701 in Combination With Pembrolizumab in Treatment of Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123055">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123055</a>	Nicht E2
(47)	NCT03149822	Study of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149822">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149822</a>	Nicht E2
(48)	NCT03167151	Pembrolizumab in Intermediate Risk Recurrent Non-muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167151">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167151</a>	Nicht E1
(49)	NCT03189186	Phase-I Trial of Pembrolizumab and Percutaneous Cryoablation Combination Followed by Nephron-Sparing Surgery or Cytoreductive Nephrectomy in Locally Advanced and Metastatic Renal Cell Carcinomas. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03189186">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03189186</a>	Nicht E6
(50)	NCT03212651	Study Evaluating Neoadjuvant Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer to Explore in Vivo the Mechanisms of Action of Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212651">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212651</a>	Nicht E1
(51)	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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667</a>	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(52)	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278</a>	Nicht E2
(53)	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935</a>	Nicht E2
(54)	NCT03239145	Pembrolizumab (Anti-PD-1) and AMG386 (Angiopoietin-2 (Ang-2) in Patients With Advanced Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03239145">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03239145</a>	Nicht E2
(55)	NCT03244384	Testing MK-3475 (Pembrolizumab) After Surgery for Localized Muscle-Invasive Bladder Cancer and Locally Advanced Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244384">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244384</a>	Nicht E1
(56)	NCT03260504	Aldesleukin and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced or Metastatic Kidney Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260504">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260504</a>	Nicht E2
(57)	NCT03260894	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epcadostat vs Standard of Care in mRCC (KEYNOTE-679/ECHO-302). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260894">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260894</a>	Nicht E2
(58)	NCT03263039	Biomarkers in Urothelial Cancer Patients Treated With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03263039">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03263039</a>	Nicht E1
(59)	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352</a>	Nicht E2
(60)	NCT03280667	Denosumab and Pembrolizumab in Clear Cell Renal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280667</a>	Nicht E2
(61)	NCT03288545	A Study of Enfortumab Vedotin Alone or With Other Therapies for Treatment of Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288545">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288545</a>	Nicht E2
(62)	NCT03311334	A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311334">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311334</a>	Nicht E3
(63)	NCT03319745	Pembrolizumab in Treating Patients With Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03319745">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03319745</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(64)	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329950">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329950</a>	Nicht E2
(65)	NCT03345134	Pembrolizumab in Combination With BCG After Ablation in Patients With UUTTCC Without Nephroureterectomy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345134">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345134</a>	Nicht E2
(66)	NCT03419130	Radiation Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Localized Urothelial Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419130">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419130</a>	Nicht E2
(67)	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454451">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454451</a>	Nicht E2
(68)	NCT03474497	UCDCC#272: IL-2, Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474497">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474497</a>	Nicht E2
(69)	NCT03504163	Pembrolizumab (MK-3475) as First-line Therapy for High Risk T1 Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504163">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504163</a>	Nicht E1
(70)	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511391">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511391</a>	Nicht E3
(71)	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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723</a>	Nicht E2
(72)	NCT03582475	Pembrolizumab With Combination Chemotherapy in Treating Participants With Locally Advanced or Metastatic Small Cell/Neuroendocrine Cancers of Urothelium or Prostate. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03582475">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03582475</a>	Nicht E2
(73)	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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589339">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589339</a>	Nicht E2
(74)	NCT03602586	Testing Whether the Combination of Two Immunotherapy Drugs Have Activity in Recurrent or Persistent Clear Cell Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602586">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602586</a>	Nicht E1
(75)	NCT03606174	Study of Sitravatinib + PD-(L)1 Checkpoint Inhibitor Regimens in Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03606174">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03606174</a>	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(76)	NCT03621982	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621982">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621982</a>	Nicht E2
(77)	NCT03633110	Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633110</a>	Nicht E2
(78)	NCT03637803	Live Biotherapeutic Product MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637803">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637803</a>	Nicht E2
(79)	NCT03693014	A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693014">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693014</a>	Nicht E6
(80)	NCT03711032	Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in High-Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (HR NMIBC) (MK-3475-676/KEYNOTE-676). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03711032">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03711032</a>	Nicht E2
(81)	NCT03736330	A Study of Anti-PD-1 Combinations of D-CIK Immunotherapy and Axitinib in Advanced Renal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03736330">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03736330</a>	Nicht E2
(82)	NCT03755739	Trans-Artery/Intra-Tumor Infusion of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755739">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755739</a>	Nicht E3
(83)	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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850</a>	Nicht E1
(84)	NCT03809624	Study of INBRX-105 in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809624">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809624</a>	Nicht E6
(85)	NCT03832673	Pembrolizumab-Epacadostat Combination to Treat Muscle-invasive Bladder Urothelial cancer: PECULIAR Study. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832673">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832673</a>	Nicht E2
(86)	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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110</a>	Nicht E2
(87)	NCT03849469	A Study of XmAb@22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(88)	NCT03854474	Testing the Addition of Tazemetostat to the Immunotherapy Drug, Pembrolizumab (MK-3475), in Advanced Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03854474">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03854474</a>	Nicht E2
(89)	NCT03872947	A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872947">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872947</a>	Nicht E2
(90)	NCT03914612	Testing the Addition of the Immunotherapy Drug Pembrolizumab to the Usual Chemotherapy Treatment (Paclitaxel and Carboplatin) in Stage III-IV or Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03914612">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03914612</a>	Nicht E1
(91)	NCT03924856	Perioperative Pembrolizumab (MK-3475) Plus Neoadjuvant Chemotherapy Versus Perioperative Placebo Plus Neoadjuvant Chemotherapy for Cisplatin-eligible Muscle-invasive Bladder Cancer (MIBC) (MK-3475-866/KEYNOTE-866). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03924856">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03924856</a>	Nicht E2
(92)	NCT03924895	Perioperative Pembrolizumab (MK-3475) Plus Cystectomy or Perioperative Pembrolizumab Plus Enfortumab Vedotin Plus Cystectomy Versus Cystectomy Alone in Participants Who Are Cisplatin-ineligible or Decline Cisplatin With Muscle-invasive Bladder Cancer (MK-3475-905/KEYNOTE-905/EV-303). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03924895">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03924895</a>	Nicht E1
(93)	NCT03978624	Window of Opportunity Study of Pembrolizumab Alone and in Combinations in Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03978624">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03978624</a>	Nicht E1
(94)	NCT04060342	GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04060342">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04060342</a>	Nicht E1
(95)	NCT04107168	Microbiome Immunotherapy Toxicity and Response Evaluation. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04107168">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04107168</a>	Nicht E6
(96)	NCT04140526	Safety, PK and Efficacy of ONC-392 in Monotherapy and in Combination of Anti-PD-1 in Advanced Solid Tumors and NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140526">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140526</a>	Nicht E2
(97)	NCT04146064	Breathomics as Predictive Biomarker for Checkpoint Inhibitor Response. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04146064">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04146064</a>	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(98)	NCT04148937	A Study of the CD73 Inhibitor LY3475070 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04148937">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04148937</a>	Nicht E2
(99)	NCT04157985	Evaluation of the Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985</a>	Nicht E3
(100)	NCT04164082	Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, Pembrolizumab, to the Usual Intravesical Chemotherapy Treatment (Gemcitabine) for the Treatment of BCG-Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04164082">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04164082</a>	Nicht E2
(101)	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872</a>	Nicht E2
(102)	NCT04198766	Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (Hexavalent OX40 Agonist). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198766">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198766</a>	Nicht E2
(103)	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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113</a>	Nicht E2
(104)	NCT04241185	Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemoradiotherapy (CRT) Versus CRT Alone in Muscle-invasive Bladder Cancer (MIBC) (MK-3475-992/KEYNOTE-992). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04241185">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04241185</a>	Nicht E2
(105)	NCT04262427	The CAPER Trial: A Phase Ib Clinical Trial of Cyclophosphamide And PEmbrolizumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04262427">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04262427</a>	Nicht E2
(106)	NCT04267120	Lenvatinib (LEN) in Combination With Pembrolizumab (KEYtruda) in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (The LENKYN Trial). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04267120">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04267120</a>	Nicht E6
(107)	NCT04268368	Immune Related-adverse Events in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04268368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04268368</a>	Nicht E6
(108)	NCT04291755	Development and Analysis of a Stool Bank for Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04291755">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04291755</a>	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(109)	NCT04301011	Study of TBio-6517 Given Alone or in Combination With Pembrolizumab in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04301011">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04301011</a>	Nicht E2
(110)	NCT04370509	Pembrolizumab With or Without Axitinib for Treatment of Locally Advanced or Metastatic Clear Cell Kidney Cancer in Patients Undergoing Surgery. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04370509">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04370509</a>	Nicht E6
(111)	NCT04374877	Study of SRF388 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04374877">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04374877</a>	Nicht E2
(112)	NCT04383743	Pembrolizumab and Combination Chemotherapy Before Surgery for the Treatment of Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04383743">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04383743</a>	Nicht E2
(113)	NCT04387461	Study of CG0070 Given in Combination With Pembrolizumab, in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer, Unresponsive to Bacillus Calmette-Guerin. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04387461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04387461</a>	Nicht E2
(114)	NCT04393350	Lenvatinib and Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Locally Advanced Non-Metastatic Kidney Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04393350">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04393350</a>	Nicht E6
(115)	NCT04432857	AN0025 and Pembrolizumab Combination in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04432857">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04432857</a>	Nicht E2
(116)	NCT04485013	TTX-080 HLA-G Antagonist in Subjects With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04485013">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04485013</a>	Nicht E6
(117)	NCT04510597	Comparing the Outcome of Immunotherapy-Based Drug Combination Therapy With or Without Surgery to Remove the Kidney in Metastatic Kidney Cancer, the PROBE Trial. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04510597">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04510597</a>	Nicht E3
(118)	NCT04555603	Axitinib Therapy Management Study. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04555603">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04555603</a>	Nicht E6
(119)	NCT04626479	Substudy 03A: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With First Line (1L) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03A). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626479">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626479</a>	Nicht E2
(120)	NCT04626518	Substudy 03B: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With Second Line Plus (2L+) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03B). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626518">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626518</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(121)	NCT04631731	Risk Factors of Immune-Checkpoint Inhibitors Mediated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04631731">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04631731</a>	Nicht E3
(122)	NCT04644432	Individualized Treatment Strategy for Patients With Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04644432">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04644432</a>	Nicht E6
(123)	NCT04682587	To Examine the Effects of Axitinib Dose Reduction and Interruption for Adverse Event Management Among Patients Receiving Axitinib in for the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04682587">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04682587</a>	Nicht E6
(124)	NCT04691375	A Study of PY314 in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04691375">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04691375</a>	Nicht E2
(125)	NCT04699071	Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Recurrent Gynecological Clear Cell Adenocarcinomas (LARA). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04699071">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04699071</a>	Nicht E1
(126)	NCT04700124	Perioperative Enfortumab Vedotin (EV) Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Neoadjuvant Chemotherapy for Cisplatin-eligible Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC) (MK-3475-B15/KEYNOTE-B15 / EV-304). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04700124">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04700124</a>	Nicht E1
(127)	NCT04701918	Pembrolizumab And Cryoablation In Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04701918">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04701918</a>	Nicht E2
(128)	NCT04704219	Pembrolizumab Plus Lenvatinib for First-line Advanced/Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (1L nccRCC) (MK-3475-B61). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04704219">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04704219</a>	Nicht E6
(129)	NCT04714697	Cabozantinib as Subsequent Therapy to an Immune Checkpoint Based Therapy in Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04714697">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04714697</a>	Nicht E1
(130)	NCT04736706	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) in Combination With Lenvatinib, Versus Pembrolizumab and Lenvatinib, for Treatment of Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (MK-6482-012). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04736706">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04736706</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(131)	NCT04764487	A Web-mediated Follow-up With the Web-application KidneyPRO Versus Standard Follow-up for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Treated With Axitinib/Pembrolizumab in First Line. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04764487">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04764487</a>	Nicht E2
(132)	NCT04902040	Plinabulin in Combination With Radiation/Immunotherapy in Patients With Select Advanced Cancers After Progression on PD-1 or PD-L1 Targeted Antibodies. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04902040">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04902040</a>	Nicht E2
(133)	NCT04913025	REduced Frequency ImmuNE Checkpoint Inhibition in Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913025">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913025</a>	Nicht E2
(134)	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913337">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913337</a>	Nicht E2
(135)	NCT04919629	APL-2 and Pembrolizumab Versus APL-2, Pembrolizumab and Bevacizumab Versus Bevacizumab Alone for the Treatment of Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer and Malignant Effusion. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04919629">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04919629</a>	Nicht E2
(136)	NCT04955743	Pembrolizumab and Lenvatinib in Patients With Brain Metastases From Melanoma or Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04955743">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04955743</a>	Nicht E2
(137)	NCT04977453	GI-101 as a Single Agent or in Combination With Pembrolizumab, Lenvatinib or Local Radiotherapy in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04977453">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04977453</a>	Nicht E6
(138)	NCT04995016	Pembrolizumab and Axitinib as Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Non-metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04995016">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04995016</a>	Nicht E6
(139)	NCT05007106	MK-7684A With or Without Other Anticancer Therapies in Participants With Selected Solid Tumors (MK-7684A-005) (KEYVIBE-005). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05007106">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05007106</a>	Nicht E1
(140)	NCT05024318	NeoAdjuvant Pembrolizumab and STereotactic Radiotherapy Prior to Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05024318">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05024318</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(141)	NCT05030506	A Study of Belzutifan (MK-6482) as Monotherapy and in Combination With Lenvatinib (E7080/MK-7902) With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in China Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma (MK-6482-010). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05030506">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05030506</a>	Nicht E6
(142)	NCT05039801	IACS-6274 With or Without Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05039801">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05039801</a>	Nicht E6
(143)	NCT05069935	FT538 in Combination With Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069935</a>	Nicht E6
(144)	NCT05072600	Pembrolizumab Monotherapy Following Tri-modality Treatment for Selected Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05072600">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05072600</a>	Nicht E6
(145)	NCT05077709	IO102-IO103 in Combination With Pembrolizumab as First-line Treatment for Patients With Metastatic NSCLC, SCCHN, or mUBC. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05077709">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05077709</a>	Nicht E6
(146)	NCT05096390	Axitinib +/- Pembrolizumab in First Line Treatment of mPRCC. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05096390">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05096390</a>	Nicht E2
(147)	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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05098132">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05098132</a>	Nicht E6
(148)	NCT05155033	Phase II Trial of Combination Anti-PD-1 and Aldesleukin for Metastatic Melanoma and Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05155033">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05155033</a>	Nicht E6
(149)	NCT05215574	Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05215574">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05215574</a>	Nicht E6
(150)	NCT05231122	Pembrolizumab Combined With Bevacizumab With or Without Agonist Anti-CD40 CDX-1140 for the Treatment of Patients With Recurrent Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05231122">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05231122</a>	Nicht E1
(151)	NCT05239728	A Study of Belzutifan (MK-6482) Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo Plus Pembrolizumab in Participants With Clear Cell Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (MK-6482-022). ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05239728">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05239728</a>	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(152)	NCT05263609	Optimizing Pembrolizumab Therapy With Timing and Intensification With Axitinib. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05263609">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05263609</a>	Nicht E6
(153)	NCT05269381	Personalized Neoantigen Peptide-Based Vaccine in Combination With Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors, The PNeoVCA Study. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05269381">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05269381</a>	Nicht E6
(154)	NCT05287464	International Multicentric Study ARON-1. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05287464">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05287464</a>	Nicht E6
(155)	NCT05296512	Pembrolizumab and Lenvatinib in Clear Cell Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05296512">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05296512</a>	Nicht E1
(156)	NCT05311618	Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05311618">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05311618</a>	Nicht E6
(157)	NCT05319015	Neoadjuvant Lenvatinib and Pembrolizumab for IVC Tumor Thrombus. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05319015">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05319015</a>	Nicht E6
(158)	NCT05327686	Testing the Addition of Stereotactic Radiation Therapy With Immune Therapy for the Treatment of Patients With Unresectable or Metastatic Renal Cell Cancer, SAMURAI Study. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05327686">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05327686</a>	Nicht E3
(159)	NCT05329532	Modi-1 in Breast, Head and Neck, Ovarian, or Renal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05329532">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05329532</a>	Nicht E6
<b>EU-CTR</b>			
(160)	2013-003785-14	A Phase I/II Study to Assess the Safety and Efficacy of Pazopanib and MK-3475 in Subjects with Advanced Renal Cell Carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003785-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003785-14</a>	Nicht E3
(161)	2014-005386-67	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Basket Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected into Liver Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab in Phase 1b an.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005386-67">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005386-67</a>	Nicht E2
(162)	2016-000399-28	A phase III study testing the role of PProactive coaching on PATient REported outcome in advanced or metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or a combination of pembrolizumab + axitin.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000399-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000399-28</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(163)	2016-000588-17	A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally A.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000588-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000588-17</a>	Nicht E2
(164)	2016-000589-47	A Phase II Single-arm, Open-label Monotherapy Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Locally Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-427). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000589-47">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000589-47</a>	Nicht E6
(165)	2016-000916-14	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Everolimus or Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone in First-Line Treatment .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000916-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000916-14</a>	Nicht E2
(166)	2017-000300-26	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26</a>	Nicht E6
(167)	2017-002259-26	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epcadostat vs Standard of Care (Sunitinib or Pazopanib) as First-Line Treatment for Locally .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002259-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002259-26</a>	Nicht E2
(168)	2017-002474-39	An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempegaldesleukin (NKTR-214) immunotherapy.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39</a>	Nicht E2
(169)	2017-002824-26	Phase II trial of Pembrolizumab in combination with Doxorubicin in Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer (TOPIC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002824-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002824-26</a>	Nicht E1
(170)	2017-004168-36	A phase II study of pembrolizumab in patients with advanced gynaecological clear cell cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004168-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004168-36</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(171)	2018-003352-20	An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003352-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003352-20</a>	Nicht E2
(172)	2018-003612-45	TREATMENT RESISTANCE FOLLOWING ANTI-CANCER THERAPIES (TRANSLATE). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003612-45">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003612-45</a>	Nicht E1
(173)	2018-004314-17	The CAPER study: A Phase Ib clinical trial of Cyclophosphamide And Pembrolizumab in metastatic Renal cell carcinoma (CAPER Trial). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004314-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004314-17</a>	Nicht E2
(174)	2019-001316-38	A phase II trial of an individualized treatment strategy for patients with metastatic non-clear cell renal carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001316-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001316-38</a>	Nicht E6
(175)	2019-001879-37	A Phase ½, First-in-Human, Open-label, Dose Escalation Study of GB1275 Monotherapy and in Combination with an Anti-PD-1 Antibody in Patients with Specified Advanced Solid Tumors or in Combination.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001879-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001879-37</a>	Nicht E2
(176)	2019-001998-90	A Phase ½ Study of ALKS 4230 Administered Intravenously as Monotherapy and in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors- ARTISTRY-1. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001998-90">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001998-90</a>	Nicht E2
(177)	2019-003609-84	A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants with RCC (U03): Substudy 03A. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003609-84">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003609-84</a>	Nicht E6
(178)	2019-003610-13	A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With RCC (U03): Substudy 03B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003610-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003610-13</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(179)	2020-000502-29	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB GIVEN IN COMBINATION WITH CABOZANTINIB VERSUS CABOZANTINIB ALONE IN PATIENTS WITH INOPERAB.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000502-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000502-29</a>	Nicht E1
(180)	2020-002216-52	An Open-label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or MK-1308A in Combination with.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002216-52">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002216-52</a>	Nicht E2
(181)	2020-003424-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination With Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy for the Treatment of Newly Diagnosed High-Risk Endom.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003424-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003424-17</a>	Nicht E1
(182)	2020-004087-26	A Phase 2, Single-arm, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Participants with First-line Advanced/Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (nccRCC) (KEYNOTE-B61). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004087-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004087-26</a>	Nicht E6
(183)	2021-000050-26	TiNivo-2: A Phase 3, Randomized, Controlled, Multicenter, Open-label Study to Compare Tivozanib in Combination with Nivolumab to Tivozanib Monotherapy in Subjects with Renal Cell Carcinoma Who Have.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000050-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000050-26</a>	Nicht E2
(184)	2021-003436-92	A Multicenter, Double-blind, Randomized Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Belzutifan (MK-6482) Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo Plus Pembrolizumab, in the Adjuvant Trea [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003436-92">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003436-92</a>	Nicht E3
<b>ICTRP</b>			
(185)	ACTRN12618000132246	Denosumab and Pembrolizumab in Clear Cell Renal Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000132246">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000132246</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(186)	EUCTR2013-003785-14-GB	A study to investigate the use of pazopanib and MK-3475 together to treat kidney cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003785-14-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003785-14-GB</a>	Nicht E3
(187)	EUCTR2014-002206-20-ES	A Phase II Trial of MK-3475 in Subjects with Bladder Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002206-20-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002206-20-ES</a>	Nicht E1
(188)	EUCTR2016-000399-28-DE	A phase III study trying to find out whether proactive coaching will make patients feel better who take sunitinib, a combination of pembrolizumab + axitinib or avelumab + axitinib for their kidney cancer which is either advanced, or has already spread. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000399-28-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000399-28-DE</a>	Nicht E2
(189)	EUCTR2016-000588-17-GB	A clinical study of Pembrolizumab plus axitinib vs. sunitinib in advanced kidney cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000588-17-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000588-17-GB</a>	Nicht E2
(190)	EUCTR2016-000589-47-DE	Pembrolizumab in advanced renal cell carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000589-47-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000589-47-DE</a>	Nicht E6
(191)	EUCTR2017-000300-26-ES	Phase 1b/2 Trial of Drugs Lenvatinib and Pembrolizumab in Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES</a>	Nicht E6
(192)	EUCTR2017-004168-36-GB	A clinical study testing the effectiveness of an immunotherapy cancer drug called pembrolizumab, in patients who have progressed with gynaecological cancer, called clear cell cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004168-36-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004168-36-GB</a>	Nicht E1
(193)	EUCTR2018-001527-39-FR	A study of enfortumab vedotin alone or in combination with other anticancer therapies for the treatment of urothelial cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001527-39-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001527-39-FR</a>	Nicht E1
(194)	EUCTR2018-001527-39-IT	A study of enfortumab vedotin alone or in combination with other anticancer therapies for the treatment of urothelial cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001527-39-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001527-39-IT</a>	Nicht E1
(195)	EUCTR2018-003352-20-FR	A continuation study of atezolizumab in different tumor types. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003352-20-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003352-20-FR</a>	Nicht E6

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(196)	EUCTR2018-003808-39-SE	A Phase 3 Trial of Perioperative Pembrolizumab + Neoadjuvant Chemotherapy vs. Perioperative Placebo + Neoadjuvant Chemotherapy for Cis-Eligible MIBC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003808-39-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003808-39-SE</a>	Nicht E1
(197)	EUCTR2018-003809-26-HU	A Phase 3 trial of perioperative pembrolizumab for cisplatin-ineligible patients with MIBC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003809-26-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003809-26-HU</a>	Nicht E1
(198)	EUCTR2018-004314-17-GB	A clinical trial to test whether cyclophosphamide (a type of chemotherapy drug) and pembrolizumab (a drug therapy that stimulates the immune system) together have an effect of cancer of the kidney that has spread to other areas of the body. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004314-17-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004314-17-GB</a>	Nicht E2
(199)	EUCTR2019-001316-38-DK	A clinical trial on an individualized treatment strategy for patients with metastatic non-clear cell kidney cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001316-38-DK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001316-38-DK</a>	Nicht E6
(200)	EUCTR2019-001998-90-ES	A Phase ½ Study of ALKS 4230 Administered Intravenously as Monotherapy and in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors- ARTISTRY-1. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001998-90-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001998-90-ES</a>	Nicht E6
(201)	EUCTR2019-003609-84-FR	A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants with RCC (U03): Substudy 03A. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003609-84-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003609-84-FR</a>	Nicht E1
(202)	EUCTR2019-003610-13-FR	A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants with RCC (U03): Substudy 03B. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003610-13-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003610-13-FR</a>	Nicht E1
(203)	EUCTR2020-004087-26-HU	Pembrolizumab + Lenvatinib for First Line Non-Clear Cell, Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004087-26-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004087-26-HU</a>	Nicht E6
(204)	EUCTR2021-000058-24-NL	Patient preference for administration of cancer immunotherapy via an elastomeric pump. A patient preference study and an economic analysis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000058-24-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000058-24-NL</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(205)	EUCTR2021-003436-92-FI	Phase 3 study of belzutifan plus pembrolizumab as adjuvant treatment in renal cell carcinoma (RCC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003436-92-FI">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003436-92-FI</a>	Nicht E3
(206)	JPRN-JapicCTI-173807	Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173807">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173807</a>	Nicht E3
(207)	JPRN-jRCT1061200062	pembrolizumab plus axitinib trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1061200062">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1061200062</a>	Nicht E6
(208)	JPRN-jRCT2051210120	An investigator-initiated phase II trial of IMMune checkpoint inhibitor And niraparib for patients with homologous recombination repair GENE-mutated unresectable/recurrent advanced solid tumor. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210120">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210120</a>	Nicht E6
(209)	NCT02009449	A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449</a>	Nicht E2
(210)	NCT02014636	Safety and Efficacy Study of Pazopanib and MK 3475 in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC; KEYNOTE-018). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02014636">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02014636</a>	Nicht E3
(211)	NCT02089685	Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089685">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089685</a>	Nicht E2
(212)	NCT02133742	A Dose Finding Study To Evaluate Safety, Drug Interaction, Tumor Markers Of Axitinib In Combination With MK-3475 In Adult Patients With Previously Untreated Advanced Renal Cell Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02133742">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02133742</a>	Nicht E2
(213)	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722</a>	Nicht E2
(214)	NCT02212730	A Study Evaluating the Effect of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Renal Cell Cancer (MK-3475-031). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02212730">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02212730</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(215)	NCT02298959	Testing the PD-1 Antibody, MK3475, Given With Ziv-aflibercept in Patients With Advanced Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298959">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298959</a>	Nicht E2
(216)	NCT02318771	Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318771">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318771</a>	Nicht E2
(217)	NCT02348008	Phase Ib and Phase II Studies of MK-3475 in Combination + for Renal Cell Carcinoma:. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02348008">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02348008</a>	Nicht E2
(218)	NCT02419495	Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419495">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419495</a>	Nicht E2
(219)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432963">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432963</a>	Nicht E1
(220)	NCT02501096	A Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Participants With Selected Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501096">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501096</a>	Nicht E6
(221)	NCT02599324	A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599324">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599324</a>	Nicht E2
(222)	NCT02599779	A Proof of Principle Study of Pembrolizumab With SBRT in TKI mRCC Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599779">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599779</a>	Nicht E2
(223)	NCT02619253	Phase I/Ib Study of Pembrolizumab With Vorinostat for Patients With Advanced Renal or Urothelial Cell Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02619253">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02619253</a>	Nicht E2
(224)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748</a>	Nicht E2
(225)	NCT02721732	Pembrolizumab in Treating Patients With Rare Tumors That Cannot Be Removed by Surgery or Are Metastatic. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02721732">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02721732</a>	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(226)	NCT02799095	A Study of the Effects of ALKS 4230 (Nemvaleukin Alfa) on Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02799095">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02799095</a>	Nicht E2
(227)	NCT02811861	Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811861">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811861</a>	Nicht E2
(228)	NCT02853331	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (MK-3475-426/KEYNOTE-426). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02853331">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02853331</a>	Nicht E2
(229)	NCT02853344	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy in Locally Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma (MK-3475-427/KEYNOTE-427). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02853344">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02853344</a>	Nicht E6
(230)	NCT02855203	Stereotactic Radiotherapy and Anti-PD1 Antibody (Pembrolizumab) for Oligometastatic Renal Tumours. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02855203">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02855203</a>	Nicht E2
(231)	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903914">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903914</a>	Nicht E2
(232)	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989</a>	Nicht E2
(233)	NCT02964078	Interleukin-2 and Pembrolizumab for Metastatic Kidney Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02964078">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02964078</a>	Nicht E2
(234)	NCT03050060	Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050060">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050060</a>	Nicht E6
(235)	NCT03111901	Low-dose Interleukin-2 and Pembrolizumab in Melanoma and Renal Cell Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03111901">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03111901</a>	Nicht E2
(236)	NCT03115801	A Phase II Randomized Trial of Immunotherapy Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115801">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115801</a>	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(237)	NCT03149822	Study of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149822">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149822</a>	Nicht E2
(238)	NCT03189186	Phase-I Trial of Pembrolizumab and Percutaneous Cryoablation Combination Followed by Nephron-Sparing Surgery or Cytoreductive Nephrectomy in Locally Advanced and Metastatic Renal Cell Carcinomas. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03189186">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03189186</a>	Nicht E6
(239)	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667</a>	Nicht E6
(240)	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278</a>	Nicht E2
(241)	NCT03244384	Testing MK-3475 (Pembrolizumab) After Surgery for Localized Muscle-Invasive Bladder Cancer and Locally Advanced Urothelial Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03244384">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03244384</a>	Nicht E1
(242)	NCT03260504	Aldesleukin and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced or Metastatic Kidney Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03260504">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03260504</a>	Nicht E2
(243)	NCT03260894	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epcadostat vs Standard of Care in mRCC (KEYNOTE-679/ECHO-302). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03260894">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03260894</a>	Nicht E2
(244)	NCT03280667	Denosumab and Pembrolizumab in Clear Cell Renal Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280667">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280667</a>	Nicht E2
(245)	NCT03311334	A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311334">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311334</a>	Nicht E2
(246)	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950</a>	Nicht E2
(247)	NCT03345134	Pembrolizumab in Combination With BCG After Ablation in Patients With UUTCC Without Nephroureterectomy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03345134">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03345134</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(248)	NCT03390504	A Study of Erdafitinib Compared With Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Participants With Advanced Urothelial Cancer and Selected Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Gene Aberrations. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03390504">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03390504</a>	Nicht E1
(249)	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451</a>	Nicht E2
(250)	NCT03474497	UCDCC#272: IL-2, Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474497">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474497</a>	Nicht E2
(251)	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391</a>	Nicht E3
(252)	NCT03621982	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982</a>	Nicht E2
(253)	NCT03633110	Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633110">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633110</a>	Nicht E2
(254)	NCT03637803	Live Biotherapeutic Product MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study in Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637803">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637803</a>	Nicht E2
(255)	NCT03693014	A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03693014">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03693014</a>	Nicht E6
(256)	NCT03755739	Trans-Artery/Intra-Tumor Infusion of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755739">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755739</a>	Nicht E3
(257)	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850</a>	Nicht E1
(258)	NCT03809624	Study of INBRX-105 in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809624">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809624</a>	Nicht E2
(259)	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(260)	NCT03849469	A Study of XmAb@22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469</a>	Nicht E2
(261)	NCT03872947	A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872947">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872947</a>	Nicht E2
(262)	NCT04060342	GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04060342">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04060342</a>	Nicht E1
(263)	NCT04107168	Microbiome Immunotherapy Toxicity and Response Evaluation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04107168">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04107168</a>	Nicht E6
(264)	NCT04114136	Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04114136">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04114136</a>	Nicht E3
(265)	NCT04140526	Safety, PK and Efficacy of ONC-392 in Monotherapy and in Combination of Anti-PD-1 in Advanced Solid Tumors and NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526</a>	Nicht E2
(266)	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187872">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187872</a>	Nicht E2
(267)	NCT04198766	Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (Hexavalent OX40 Agonist). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198766">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198766</a>	Nicht E2
(268)	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113</a>	Nicht E2
(269)	NCT04262427	The CAPER Trial: A Phase Ib Clinical Trial of Cyclophosphamide And PEmbrolizumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04262427">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04262427</a>	Nicht E2
(270)	NCT04267120	Lenvatinib (LEN) in Combination With Pembrolizumab (KEYtruda) in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (The LENKYN Trial). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04267120">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04267120</a>	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(271)	NCT04370509	Pembrolizumab With or Without Axitinib for Treatment of Locally Advanced or Metastatic Clear Cell Kidney Cancer in Patients Undergoing Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04370509">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04370509</a>	Nicht E3
(272)	NCT04374877	Study of SRF388 in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04374877">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04374877</a>	Nicht E6
(273)	NCT04393350	Lenvatinib and Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Locally Advanced Non-Metastatic Kidney Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04393350">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04393350</a>	Nicht E6
(274)	NCT04555603	Axitinib Therapy Management Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04555603">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04555603</a>	Nicht E6
(275)	NCT04626479	Substudy 03A: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With First Line (1L) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03A). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04626479">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04626479</a>	Nicht E2
(276)	NCT04626518	Substudy 03B: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With Second Line Plus (2L+) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03B). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04626518">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04626518</a>	Nicht E1
(277)	NCT04682587	To Examine the Effects of Axitinib Dose Reduction and Interruption for Adverse Event Management Among Patients Receiving Axitinib in for the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04682587">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04682587</a>	Nicht E6
(278)	NCT04691375	A Study of PY314 in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04691375">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04691375</a>	Nicht E2
(279)	NCT04704219	Pembrolizumab Plus Lenvatinib for First-line Advanced/Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (1L nccRCC) (MK-3475-B61). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04704219">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04704219</a>	Nicht E6
(280)	NCT04736706	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) in Combination With Lenvatinib, Versus Pembrolizumab and Lenvatinib, for Treatment of Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (MK-6482-012). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04736706">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04736706</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(281)	NCT04848519	Propranolol Hydrochloride and Pembrolizumab for the Treatment of Recurrent or Metastatic Urothelial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04848519">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04848519</a>	Nicht E1
(282)	NCT04902040	Plinabulin in Combination With Radiation/Immunotherapy in Patients With Select Advanced Cancers After Progression on PD-1 or PD-L1 Targeted Antibodies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04902040">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04902040</a>	Nicht E2
(283)	NCT04913025	REduced Frequency ImmuNE Checkpoint Inhibition in Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913025">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913025</a>	Nicht E2
(284)	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337</a>	Nicht E6
(285)	NCT04955743	Pembrolizumab and Lenvatinib in Patients With Brain Metastases From Melanoma or Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04955743">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04955743</a>	Nicht E6
(286)	NCT04977453	GI-101 as a Single Agent or in Combination With Pembrolizumab, Lenvatinib or Local Radiotherapy in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04977453">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04977453</a>	Nicht E2
(287)	NCT04995016	Pembrolizumab and Axitinib as Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Non-metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04995016">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04995016</a>	Nicht E2
(288)	NCT05024318	NeoAdjuvant Pembrolizumab and STereotactic Radiotherapy Prior to Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05024318">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05024318</a>	Nicht E1
(289)	NCT05030506	A Study of Belzutifan (MK-6482) as Monotherapy and in Combination With Lenvatinib (E7080/MK-7902) With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in China Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma (MK-6482-010). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05030506">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05030506</a>	Nicht E2
(290)	NCT05072600	Pembrolizumab Monotherapy Following Tri-modality Treatment for Selected Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05072600">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05072600</a>	Nicht E1
(291)	NCT05098132	Phase 1a/1b Study of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05098132">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05098132</a>	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(292)	NCT05155033	Phase II Trial of Combination Anti-PD-1 and Aldesleukin for Metastatic Melanoma and Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05155033">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05155033</a>	Nicht E6
(293)	NCT05215574	Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215574">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215574</a>	Nicht E6
(294)	NCT05239728	A Study of Belzutifan (MK-6482) Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo Plus Pembrolizumab in Participants With Clear Cell Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (MK-6482-022). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05239728">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05239728</a>	Nicht E2
(295)	NL9473	Administration of immune checkpoint inhibitors through an elastomeric pump. A patient preference study and cost analysis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL9473">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL9473</a>	Nicht E6

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-89 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 4-89 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 564

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das <b>primäre Studienziel</b> der Studie ist der Vergleich des DFS beurteilt durch den Prüfarzt bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden gegenüber denen, die Placebo erhielten bei der adjuvanten Behandlung von Nierenzellkarzinomen nach Nephrektomie.</p> <p><b>Sekundäre Studienziele</b> für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Pembrolizumab gegenüber Placebo bei Patienten bei der adjuvanten Behandlung von Nierenzellkarzinomen nach Nephrektomie sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Sicherheit und Toleranz</li> <li>• Rezidivspezifisches Überleben</li> <li>• Ereignisfreies Überleben</li> <li>• EORTC-QLQ-C30</li> <li>• FKSI-DRS</li> </ul> <p><b>Explorative Studienziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pharmakokinetik/gegen den Wirkstoff gerichtete Antikörper (antidrug antibodies, ADA)</li> <li>• Identifizierung molekularer (genomischer, metabolischer und/oder proteomischer) Biomarker, die auf klinisches Ansprechen/Resistenz, Sicherheit, pharmakodynamische Aktivität und/oder den Wirkmechanismus von Pembrolizumab hinweisen können.</li> <li>• Alle (Sub-)Skalen der EORTC-QLQ-C30, FKSI-DRS und EQ-5D-5L</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie</p> <p>Geeignete Patienten wurden mit Zuteilungsverhältnis 1:1 in folgende Behandlungsgruppen randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen</li> <li>• Placebo i. v. alle drei Wochen</li> </ul>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 vom 09.11.2017:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausschluss von Dialysepatienten und Ausschluss von Patienten mit vorbestehenden Hirn- oder Knochenmetastasen wurde hinzugefügt zur Klärung der Rückfragen der Prüfer.</li> <li>• Es wurde bei der Fallzahlberechnung eine Formulierung hinzugefügt, die klarstellt, dass die</li> </ul>

		<p>Aussagekraft für OS davon abhängt, dass die Nullhypothese des DFS zurückgewiesen wird.</p> <p>Amendment 2 vom 04.09.2019:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das sekundäre Studienziel der Pharmakokinetik/ ADA wurde zu einem explorativem Studienziel angepasst.</li> <li>• Es werden statt 4 nur noch 3 Zwischenanalysen durchgeführt. Die erste Interimsanalyse wurde gestrichen, da die Mindestdauer der Nachbeobachtung aufgrund des verlängerten Einschreibezitraums unzureichend war.</li> <li>• Aktualisierung der Gesamtzahl der nach 48 Monaten erwarteten DFS-Ereignisse (von 297 zu 282) mit mindestens 91,7 % Power zum Nachweis einer HR von 0,67, wenn der Studieneinschluss von 18 Monaten auf 25 Monate verlängert wird.</li> <li>• Abschnitt gelöscht, um sicherzustellen, dass alle SUE-Informationen im entsprechenden Abschnitt enthalten sind</li> <li>• Update der Zensierungsregel für DFS auf den aktuellen onkologischen Standard</li> </ul> <p>Amendment 3 vom 11.05.2020:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusätzlicher sekundärer Endpunkt hinzugefügt für den Vergleich des ereignisfreien Überlebens (EFS), bewertet durch die verblindete, unabhängige radiologische, um einen Endpunkt zu definieren, der die zu erwartenden Ereignisse bei der adjuvanten Behandlung von RCC besser repräsentiert.</li> <li>• Änderung der zur Erreichung des primären Ziels erforderlichen Studiendauer von 48 Monaten auf etwa 50 Monate. Die geplante Studiendauer wurde aufgrund einer höheren Gesamtzahl von DFS-Ereignissen bei der zweiten Interimsanalyse verlängert.</li> <li>• Anpassung der zu erwartenden DFS-Ereignisse bei der finalen Analyse von 282 zu 332 Ereignissen</li> <li>• Es wurden Anweisungen für die Entblindung bei Nicht-Notfällen hinzugefügt, um die Unterscheidung zwischen Notentblindung und Nicht-Notentblindung zu gewährleisten.</li> <li>• Der Zeitpunkt der Interimsanalysen und der finalen Analyse wurden angepasst, um den verlängerten Einschreibungszeitraum und die tatsächliche Anzahl der randomisierten Patienten zu berücksichtigen.</li> <li>• Die Power wird für die DFS- und OS-Endpunkte aktualisiert.</li> <li>• Hinzufügung einer Sensitivitätsanalyse für das primäre DFS, stratifiziert nach dem Krankheitsstatus nach BICR, um die Robustheit der Ergebnisse der primären Analyse nach Anpassung des</li> </ul>
--	--	--

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>potenziell verzerrenden Effekts des Krankheitsstatus zu bewerten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subgruppe hinzugefügt: Baseline-Krankheitsstatus nach BICR</li> </ul> <p>Amendment 4 vom 13.10.2020:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Formulierung wurde dahingehend aktualisiert, dass ein Teilnehmer nach Abbruch der Studie aus der Studie aussteigen kann.</li> <li>• Aktualisierte Zensierungsregeln für die Primäre Analyse und die Sensitivitätsanalyse. Die neue Primäre Analyse entspricht der alten Sensitivitätsanalyse und die neue Sensitivitätsanalyse entspricht der alten Primären Analyse.</li> </ul> <p>Amendment 5 vom 05.04.2022:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurde auf Anfrage der amerikanischen Zulassungsbehörde eine zusätzliche Interimsanalyse hinzugefügt, welche nach ca. 100 Todesfällen geplant ist.</li> <li>• Für das europäische Zulassungsverfahren wurde eine zusätzliche Interimsanalyse sechs Monate nach der ersten Interimsanalyse hinzugefügt, falls DFS nicht überlegen war in der ersten Interimsanalyse.</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden/Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Patient muss eine histologisch bestätigte Diagnose von RCC mit klarzelliger Komponente mit oder ohne sarkomatoide Merkmale vorweisen. Die Diagnose eines Nierenzellkarzinoms mit klarzelliger Komponente ist vom Prüfarzt zu stellen und erfordert keine zentrale histologische Überprüfung.</li> <li>• Der Patient muss am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung <math>\geq 18</math> Jahre alt sein.</li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter müssen innerhalb von 72 Stunden vor der Randomisierung einen negativen Urin- oder Serumschwangerschaftstest vorweisen. Wenn der Urintest positiv ist oder nicht als negativ bestätigt werden kann, wird ein Serumschwangerschaftstest verlangt.</li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter müssen bereit sein, während der gesamten Studiendauer bis 120 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments eine angemessene Verhütungsmethode anzuwenden (Hinweis: Abstinenz ist akzeptabel, wenn dies der übliche Lebensstil und die bevorzugte Verhütungsmethode der Patientin ist).</li> <li>• Männer im zeugungsfähigen Alter müssen sich verpflichten, eine angemessene Methode der Empfängnisverhütung, ab der ersten Dosis der Studientherapie bis 120 Tage nach der letzten Dosis</li> </ul>

		<p>der Studientherapie anzuwenden (Hinweis: Abstinenz ist akzeptabel, wenn dies der übliche Lebensstil und die bevorzugte Verhütungsmethode des Patienten ist).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Patient gibt eine schriftliche, nach Aufklärung erteilte Einwilligung/Zustimmung für die Studie ab. Der Patient kann auch sein Einverständnis für die künftige biomedizinische Forschung geben; der Patient kann jedoch an der Hauptstudie teilnehmen, ohne an der künftigen biomedizinischen Forschung teilzunehmen.</li> <li>• RCC mit intermediär-hohem Risiko, hohem Risiko oder M1 NED, definiert durch den folgenden pathologischen Tumorknoten-Metastasen- und Fuhrman-Grading-Status: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ RCC mit intermediär-hohem Risiko <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pT2, Gr. 4 oder sarkomatoid, N0, M0</li> <li>▪ pT3, beliebiger Grad, N0, M0</li> </ul> </li> <li>○ RCC mit hohem Risiko <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pT4, jeder Grad N0, M0</li> <li>▪ pT jedes Stadium, jeder Grad, N+, M0</li> </ul> </li> <li>○ M1 NED RCC – Patienten, die nicht nur den primären Nierentumor, sondern auch solide, isolierte Weichteilmetastasen aufweisen, die bei einem der folgenden Verfahren vollständig reseziert werden können: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zum Zeitpunkt der Nephrektomie (synchron) oder,</li> <li>▪ ≤1 Jahr nach Nephrektomie (metachron)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Keine vorherige systemische Therapie für fortgeschrittenen Nierenkrebs erhalten</li> <li>• Der Patient hat sich einer partiellen nephroprotektiven oder radikalen vollständigen Nephrektomie unterzogen (und einer vollständigen Resektion von soliden, isolierten Weichteilmetastasen bei M1 NED-Patienten) mit negativen Operationsrändern.</li> <li>• Muss sich einer Nephrektomie und/oder Metastasektomie <math>\geq 28</math> Tage vor der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung und <math>\leq 12</math> Wochen vor der Randomisierung unterzogen haben.</li> <li>• Muss nach Einschätzung des Prüfarztes tumorfrei sein und durch eine CT- oder MRT-Untersuchung des Gehirns, Brustkorb, Abdomen und Becken sowie eine Knochenuntersuchung <math>\leq 28</math> Tage nach der Randomisierung bestätigt werden. Alle Baseline-Scans müssen an den zentralen Bildgebungsanbieter geschickt werden und der Erhalt muss vor der Randomisierung bestätigt werden.</li> <li>• Die Patienten müssen ein angemessenes Gewebe gemäß den folgenden Angaben zur Verfügung gestellt haben:</li> </ul>
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nur Nephrektomie: Gewebe aus der Nephrektomie (erforderlich)</li> <li>○ Synchrone M1 NED: Gewebe aus der Nephrektomie (erforderlich) UND Gewebe aus der Metastasektomie (falls vorhanden)</li> <li>○ Metachrone M1 NED: Gewebe aus der Metastasektomie (erforderlich) UND Gewebe aus der Nephrektomie (falls verfügbar)</li> </ul> <p>Die Eignung der Proben für die Biomarkeranalyse wird von einem zentralen Labor bewertet. (Hinweis: Wenn ungefärbte Gewebeschnitte eingereicht werden, sollten neu geschnittene Gewebeschnitte innerhalb von 14 Tagen nach dem Schneiden an das Testlabor geschickt werden).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1</li> <li>● Die Proben müssen innerhalb von 10 Tagen vor der Randomisierung entnommen werden. Sie müssen über eine angemessene Organfunktion verfügen, wie in der folgenden Tabelle definiert:</li> </ul> <table border="1" data-bbox="826 862 1398 1998"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">System</th> <th style="text-align: left;">Laborwert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><b>Hämatologisch</b></td> </tr> <tr> <td>Absolute Neutrophilenzahl</td> <td><math>\geq 1.500/\mu\text{l}</math></td> </tr> <tr> <td>Blutplättchen</td> <td><math>\geq 100.000/\mu\text{l}</math></td> </tr> <tr> <td>Hämoglobin</td> <td><math>\geq 9,0 \text{ g/dl}</math> oder <math>\geq 5,6 \text{ mmol/l}^a</math></td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Nieren</b></td> </tr> <tr> <td>Kreatinin ODER Gemessene oder berechnete<sup>b</sup> Kreatinin-Clearance (GFR kann auch verwendet werden anstelle von Kreatinin oder CrCl)</td> <td><math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math> ODER <math>\geq 30 \text{ ml/min}</math> für Patienten mit Kreatininwerten <math>&gt; 1,5 \times \text{institutionelle ULN}</math></td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Leber</b></td> </tr> <tr> <td>Gesamt-Bilirubin</td> <td><math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math> ODER direktes Bilirubin <math>\leq \text{ULN}</math> bei Patienten mit Gesamtbilirubinwerten <math>&gt; 1,5 \times \text{ULN}</math></td> </tr> <tr> <td>AST und ALT</td> <td><math>\leq 2,5 \times \text{ULN}</math></td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Blutgerinnung</b></td> </tr> <tr> <td>Internationales normalisiertes (INR) Verhältnis ODER Prothrombinzeit (PT)</td> <td><math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math> es sei denn, der Patient erhält eine gerinnungshemmende Therapie, solange INR oder Preferred Terms</td> </tr> </tbody> </table>	System	Laborwert	<b>Hämatologisch</b>		Absolute Neutrophilenzahl	$\geq 1.500/\mu\text{l}$	Blutplättchen	$\geq 100.000/\mu\text{l}$	Hämoglobin	$\geq 9,0 \text{ g/dl}$ oder $\geq 5,6 \text{ mmol/l}^a$	<b>Nieren</b>		Kreatinin ODER Gemessene oder berechnete <sup>b</sup> Kreatinin-Clearance (GFR kann auch verwendet werden anstelle von Kreatinin oder CrCl)	$\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ODER $\geq 30 \text{ ml/min}$ für Patienten mit Kreatininwerten $> 1,5 \times \text{institutionelle ULN}$	<b>Leber</b>		Gesamt-Bilirubin	$\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ODER direktes Bilirubin $\leq \text{ULN}$ bei Patienten mit Gesamtbilirubinwerten $> 1,5 \times \text{ULN}$	AST und ALT	$\leq 2,5 \times \text{ULN}$	<b>Blutgerinnung</b>		Internationales normalisiertes (INR) Verhältnis ODER Prothrombinzeit (PT)	$\leq 1,5 \times \text{ULN}$ es sei denn, der Patient erhält eine gerinnungshemmende Therapie, solange INR oder Preferred Terms
System	Laborwert																									
<b>Hämatologisch</b>																										
Absolute Neutrophilenzahl	$\geq 1.500/\mu\text{l}$																									
Blutplättchen	$\geq 100.000/\mu\text{l}$																									
Hämoglobin	$\geq 9,0 \text{ g/dl}$ oder $\geq 5,6 \text{ mmol/l}^a$																									
<b>Nieren</b>																										
Kreatinin ODER Gemessene oder berechnete <sup>b</sup> Kreatinin-Clearance (GFR kann auch verwendet werden anstelle von Kreatinin oder CrCl)	$\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ODER $\geq 30 \text{ ml/min}$ für Patienten mit Kreatininwerten $> 1,5 \times \text{institutionelle ULN}$																									
<b>Leber</b>																										
Gesamt-Bilirubin	$\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ODER direktes Bilirubin $\leq \text{ULN}$ bei Patienten mit Gesamtbilirubinwerten $> 1,5 \times \text{ULN}$																									
AST und ALT	$\leq 2,5 \times \text{ULN}$																									
<b>Blutgerinnung</b>																										
Internationales normalisiertes (INR) Verhältnis ODER Prothrombinzeit (PT)	$\leq 1,5 \times \text{ULN}$ es sei denn, der Patient erhält eine gerinnungshemmende Therapie, solange INR oder Preferred Terms																									

			<p>(PT) innerhalb des therapeutischen Bereichs der beabsichtigten Verwendung von Gerinnungshemmern liegen</p>
			<p>a: Kriterium muss ohne Erythropoetin-Therapie und ohne Infusion mit Erythrozyten-Konzentrat erreicht werden  b: Die Kreatinin-Clearance soll nach institutionellem Standard berechnet werden.  Note: Diese Tabelle enthält Anforderung für Laborparameter, die für den Einschluss wichtig sind; Anforderung für Laborparameter sollen entsprechend lokaler Vorschriften und Leitlinie der Behandlungen angepasst werden.</p>
			<p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hat innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung einen größeren chirurgischen Eingriff gehabt, mit Ausnahme einer Nephrektomie und/oder Resektion bereits vorhandener Metastasen bei Patienten mit M1 NED (Hinweis: Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterzogen haben, müssen sich vor Beginn der Studienbehandlung von der Toxizität und/oder den Komplikationen des Eingriffs ausreichend erholt haben).</li> <li>• Hat eine vorherige Strahlentherapie für RCC erhalten</li> <li>• Vorbestehende metastatische Läsionen im Gehirn oder Knochen</li> <li>• Hat nach einer Nephrektomie einen Restthrombus in der Vena renalis oder Vena cava</li> <li>• Diagnose einer Immunschwäche oder chronische systemische Steroidtherapie (in einer Dosierung von mehr als 10 mg Prednisonäquivalent pro Tag) oder eine andere Form der immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung.</li> <li>• Eine aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten 2 Jahren eine systemische Behandlung erfordert hat (d. h. mit krankheitsmodifizierenden Mitteln, Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten). Eine Ersatztherapie (z. B. Thyroxin, Insulin oder physiologische Kortikosteroidersatztherapie bei Nebennieren- oder Hypophyseninsuffizienz) gilt nicht als Form der systemischen Behandlung und ist zulässig.</li> <li>• Eine weitere bekannte bösartige Erkrankung, die fortschreitet oder vor <math>\leq 3</math> Jahren eine aktive Behandlung erforderte. Zu den Ausnahmen gehören Krebserkrankungen im Frühstadium (Carcinoma in situ oder Stadium 1), die mit kurativer Absicht behandelt wurden, Basalzellkarzinome der Haut, Plattenepithelkarzinome der Haut, In-situ-Zervixkarzinome, In-situ-Prostatakarzinome oder In-</li> </ul>

		<p>situ-Brustkrebs, die einer potenziell kurativen Therapie unterzogen wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hat eine (nicht-infektiöse) Lungenentzündung in der Vorgeschichte, die Steroide erforderte, oder hat derzeit eine Lungenentzündung.</li> <li>• Aktive Infektion, die eine systemische Therapie erfordert.</li> <li>• Dialyse in der Vorgeschichte oder derzeitige Dialysebehandlung</li> <li>• Eine bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus hat. Ein Test auf das humane Immundefizienz-Virus ist nicht erforderlich, es sei denn, er wird von der örtlichen Gesundheitsbehörde vorgeschrieben.</li> <li>• Hat eine bekannte aktive Hepatitis B (Hepatitis-B-Oberflächenantigen reaktiv) oder Hepatitis-C-Virus (z. B. wird Hepatitis-C-Virus [HCV] RNA [qualitativ] nachgewiesen) (Hinweis: Ein HCV-RNA-Test ist in den Ländern nicht erforderlich, in denen nach den örtlichen Standards nur ein Hepatitis-C-Antikörpertest als Nachweis für den Hepatitis-C-Status verwendet wird).</li> <li>• Es ist eine aktive Tuberkulose (<i>Bacillus tuberculosis</i>) in der Vorgeschichte bekannt</li> <li>• Eine Vorgeschichte oder aktuelle Anzeichen einer Erkrankung, Therapie oder Laboranomalie, die die Ergebnisse der Studie verfälschen, die Teilnahme des Patienten während der gesamten Dauer der Studie beeinträchtigen könnte oder die nach Ansicht des behandelnden Prüfers nicht im besten Interesse des Patienten liegt.</li> <li>• Eine bekannte psychiatrische Störung oder eine Störung des Drogenmissbrauchs, die nach Ansicht des Prüfers die Zusammenarbeit mit den Anforderungen der Studie beeinträchtigen würde.</li> <li>• Hatte bereits eine Transplantation eines Organs.</li> <li>• Schwere Überempfindlichkeit (<math>\geq</math> Grad 3) gegen Pembrolizumab und/oder einen seiner Hilfsstoffe</li> <li>• Eine Frau im gebärfähigen Alter (WOCBP), die innerhalb von 72 Stunden vor der Randomisierung einen positiven Schwangerschaftstest im Urin hat. Wenn der Urintest positiv ist oder nicht als negativ bestätigt werden kann, wird ein Serumschwangerschaftstest verlangt. Bei einem positiven oder grenzwertig positiven Testergebnis müssen die Patientinnen von der Studie ausgeschlossen bzw. aus der Studie ausgeschlossen werden.</li> <li>• Schwanger oder stillend oder innerhalb der geplanten Studiendauer, beginnend mit dem Screening-Besuch bis 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung, ein Kind erwartet oder zeugt</li> <li>• Vorangegangene Therapie mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Wirkstoff oder mit</li> </ul>
--	--	--

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einem Wirkstoff, der gegen einen anderen koinhibitorischen T-Zell-Rezeptor (d. h. CTLA-4, OX-40, CD137) gerichtet ist, oder frühere Teilnahme an einer klinischen Studie von MSD mit Pembrolizumab (MK-3475)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hat innerhalb von 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vor der ersten Dosis der Studienbehandlung eine frühere Krebstherapie, einen monoklonalen Antikörper, eine Chemotherapie oder ein Prüfpräparat erhalten oder hat sich nicht von UE aufgrund früher verabreichter Wirkstoffe erholt (d. h., er muss <math>\leq</math> Grad 1 oder bei Studienbeginn sein).</li> </ul> <p>Hinweis: Nach Rücksprache mit dem Sponsor kann Denosumab für knochenschützende Zwecke zugelassen werden, wenn die Dosierung vor dem Screening seit <math>\geq</math> 2 Wochen stabil war.</p> <p>Hinweis: Patienten mit einer Neuropathie <math>\leq</math> Grad 2 sind eine Ausnahme und können für die Studie in Frage kommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung einen Lebendimpfstoff erhalten. Saisonale Grippeimpfstoffe zur Injektion sind in der Regel Impfstoffe mit abgetöteten Viren und zugelassen; intranasale Grippeimpfstoffe (z. B. FluMist®) sind jedoch abgeschwächte Lebendimpfstoffe und nicht zugelassen.</li> <li>• Derzeitige und frühere Teilnahme an einer Studie mit einem Prüfpräparat oder innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung Verwendung eines Prüfpräparats.</li> </ul> <p>Hinweis: Patienten, die sich in der Nachbeobachtungsphase einer klinischen Prüfung befinden, können teilnehmen, sofern 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten nach der letzten Dosis des vorherigen Prüfpräparats vergangen sind.</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 212 Zentren in 21 Ländern durchgeführt: Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Deutschland, Finnland, Frankreich, Irland, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Korea, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Taiwan, Tschechische Republik, USA, Vereinigtes Königreich
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Arm A: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen Arm B: Placebo i. v. alle drei Wochen
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden	<b>Primärer Endpunkt</b> Der primäre Endpunkt ist das Krankheitsfreie Überleben nach Einschätzung des Prüfarztes

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<b>Sekundäre Endpunkte:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Rezidivspezifisches Überleben</li> <li>• Ereignisfreies Überleben</li> <li>• Krankheitssymptomatik (Symptomskalen EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS)</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30)</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Im Rahmen der Studie werden die Patienten im Verhältnis 1:1 in den Pembrolizumab- und den Placebo-Arm randomisiert. DFS und OS sind der primäre Endpunkt bzw. der wichtigste sekundäre Endpunkt.</p> <p>Für den Endpunkt DFS hat die Studie auf der Grundlage einer geplanten Anzahl von 297 Ereignissen und zwei Interimsanalysen bei etwa 60 % und 80 % der geplanten Anzahl an Ereignissen eine Power von etwa 93 %, um eine HR von 0,67 bei einem allgemeinen Alpha-Niveau von 2,5 % (1-seitig) zu ermitteln.</p> <p>Für den Endpunkt OS ist die Power abhängig von der Ablehnung der Nullhypothese des DFS. Basierend auf einer geplanten Anzahl von 163 Ereignissen und drei Interimsanalysen bei ca. 50 %, 71 % und 85 % der geplanten Anzahl von Ereignissen, hat die Studie eine Power von ca. 71 %, um eine HR von 0,67 nachzuweisen, oder eine Power von ca. 80 %, um eine HR von 0,635 nachzuweisen, bei einem allgemeinen Alpha-Niveau von 2,5 % (1-seitig).</p> <p>Bei den obigen Berechnungen der Fallzahl und der Power für DFS und OS wird von folgenden Annahmen ausgegangen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die DFS folgt einem Poisson-Modell mit einer angenommenen Rate von 0,3. Die Rate von 0,3 wird auf der Grundlage historischer Daten geschätzt</li> <li>• Für die nicht geheilten Patienten der Kontrollgruppe wird ein medianes DFS von 45 Monaten angenommen</li> <li>• Das OS folgt einer Exponentialverteilung mit einem Median von 145 Monaten für die Kontrollgruppe</li> <li>• Einschreibungszeitraum von 18 Monaten mit einem monatlichen Zuwachs von 38 Patienten in den ersten 4 Monaten und einem monatlichen Zuwachs von 57 Patienten danach</li> <li>• Eine jährliche Drop-out-Rate von 10 %</li> </ul>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie sind neben der finalen Analyse vier Interimsanalysen geplant. Die Ergebnisse der Interimsanalysen werden von einem eDMC überprüft. Wenn die Nullhypothesen für DFS und OS vor der finalen Analyse verworfen werden, kann das eDMC empfehlen, die Studie zur

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																		
		<p>Wirksamkeit vorzeitig zu beenden. Bei jeder Interimsanalyse kann das eDMC auch empfehlen, die Studie wegen Aussichtslosigkeit vorzeitig abubrechen.</p> <p>Die geplanten Analysen, die bewerteten Endpunkte und die Faktoren, die den Zeitpunkt der Interimsanalysen bestimmen, sind in folgender Tabelle zusammengefasst:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Analyse</th> <th>Endpunkt</th> <th>Zeitpunkt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IA1</td> <td>DFS</td> <td>Patientenaufnahme abgeschlossen und 178 DFS-Ereignisse</td> </tr> <tr> <td>IA2</td> <td>DFS, OS</td> <td>238 DFS-Ereignisse; wenn DFS bei IA1 abgelehnt wird, wird der Zeitpunkt durch 82 OS-Ereignisse bestimmt</td> </tr> <tr> <td>IA3</td> <td>DFS, OS</td> <td>297 DFS-Ereignisse; wenn DFS vor IA3 abgelehnt wird, wird der Zeitpunkt durch 116 OS-Ereignisse bestimmt</td> </tr> <tr> <td>IA4</td> <td>OS</td> <td>138 OS-Ereignisse</td> </tr> <tr> <td>Finale Analyse</td> <td>OS</td> <td>163 OS-Ereignisse</td> </tr> </tbody> </table>	Analyse	Endpunkt	Zeitpunkt	IA1	DFS	Patientenaufnahme abgeschlossen und 178 DFS-Ereignisse	IA2	DFS, OS	238 DFS-Ereignisse; wenn DFS bei IA1 abgelehnt wird, wird der Zeitpunkt durch 82 OS-Ereignisse bestimmt	IA3	DFS, OS	297 DFS-Ereignisse; wenn DFS vor IA3 abgelehnt wird, wird der Zeitpunkt durch 116 OS-Ereignisse bestimmt	IA4	OS	138 OS-Ereignisse	Finale Analyse	OS	163 OS-Ereignisse
Analyse	Endpunkt	Zeitpunkt																		
IA1	DFS	Patientenaufnahme abgeschlossen und 178 DFS-Ereignisse																		
IA2	DFS, OS	238 DFS-Ereignisse; wenn DFS bei IA1 abgelehnt wird, wird der Zeitpunkt durch 82 OS-Ereignisse bestimmt																		
IA3	DFS, OS	297 DFS-Ereignisse; wenn DFS vor IA3 abgelehnt wird, wird der Zeitpunkt durch 116 OS-Ereignisse bestimmt																		
IA4	OS	138 OS-Ereignisse																		
Finale Analyse	OS	163 OS-Ereignisse																		
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge																			
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wird zentral über ein interaktives Sprachdialogsystem/integriertes Web Response System (IVRS/IWRS) erfolgen																		
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung wurde nach den folgenden Faktoren stratifiziert:</p> <p>Metastasen-Status (M0 vs. M1 NED)</p> <p>Innerhalb der M0-Gruppe gibt es 2 Stratifikationsfaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)</li> <li>• Region (USA vs. Nicht-USA)</li> </ul>																		
<b>9</b>	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen/Randomisierung erfolgt zentral über IVRS/IWRS im Zuteilungsverhältnis 1:1 in die Behandlungsarme.																		
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Sponsor generiert die randomisierte Zuteilungssequenz für die Zuordnung der Behandlung. Die Randomisierung wird in IVRS/IWRS implementiert.																		

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>11</b>	Verblindung	Pembrolizumab und Placebo werden verblindet von einem nicht verblindeten Apotheker oder qualifizierten Mitarbeitern des Prüfzentrums vorbereitet und/oder verabreicht. Der Patient und der Prüfarzt, der an der Verabreichung der Studienbehandlung oder der klinischen Bewertung der Patienten beteiligt ist, kennen die Gruppenzuordnung nicht.
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) ja</li> <li>b) nein</li> <li>c) ja</li> </ul>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Diese Studie ist verblindet, aber die Arzneimittel werden als Open-Label-Präparate abgegeben; daher wird ein nicht verblindeter Apotheker oder qualifiziertes Personal des Prüfzentrums zur Verblindung der Präparate eingesetzt. Die Kennzeichnung der Studienbehandlung ist im Etikettentext enthalten; Umschläge mit Zufallscodes bzw. Listen zur Offenlegung werden nicht zur Verfügung gestellt.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Efficacy-Analysis-Population</u></p> <p>Die Intention-To-Treat-Population wird als Population für die primären und wichtigen sekundären Wirksamkeitsanalysen dienen. Alle randomisierten Patienten werden in diese Population aufgenommen. Die Patienten werden in der Behandlungsgruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden.</p> <p><u>Safety-Analysis-Population</u></p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden dem Behandlungsarm zugeordnet, dessen Studienmedikation tatsächlich verabreicht wurde. Dies ist das Analyse-Set für alle Sicherheitsanalysen.</p> <p><u>Statistische Analysen</u></p> <p>Die primären und sekundären Hypothesen zu DFS und OS werden durch den Vergleich von Pembrolizumab mit Placebo mithilfe eines stratifizierten Log-Rank-Tests bewertet. Die Schätzung der Hazard Ratio erfolgt mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell. Die Ereignisraten im Zeitverlauf werden innerhalb jeder Behandlungsgruppe anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.</p> <p>Die nicht-parametrische Kaplan-Meier-Methode wird zur Schätzung der DFS-Kurve in jeder Behandlungsgruppe verwendet. Die Hypothesen, die einen Behandlungsunterschied für DFS betreffen, werden mit dem stratifizierten Log-Rank-Test getestet. Zur Schätzung des Ausmaßes des Behandlungsunterschieds zwischen den</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsgruppen wird ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Efron-Methode zur Berücksichtigungen von Bindungen verwendet. Die für die Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren werden sowohl auf den stratifizierten Log-Rank-Test als auch auf das stratifizierte Cox-Modell angewendet.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für die folgenden Variablen durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)</li> <li>• Metastasenstatus (M0 vs. M1 NED)</li> <li>• Art der Nephrektomie (radikal vs. partiell)</li> <li>• Region (USA vs. Nicht-USA)</li> <li>• PD-L1-Status (CPS &lt; 1 vs. CPS ≥ 1)</li> <li>• Alter (&lt; 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)</li> <li>• Geschlecht (männlich vs. weiblich)</li> <li>• Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)</li> <li>• Krankheitsstatus zu Baseline gemäß BICR (M0/M1 NED, M1)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Pembrolizumab vs. Placebo a) 496 vs. 498 b) 488 vs. 496 c) 496 vs. 498
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/ Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Visite des ersten Patienten: 30. Juni 2017 Letzte Visite des letzten Patienten: Laufende Studie
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufende Studie
<b>a: nach CONSORT 2010</b>		

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

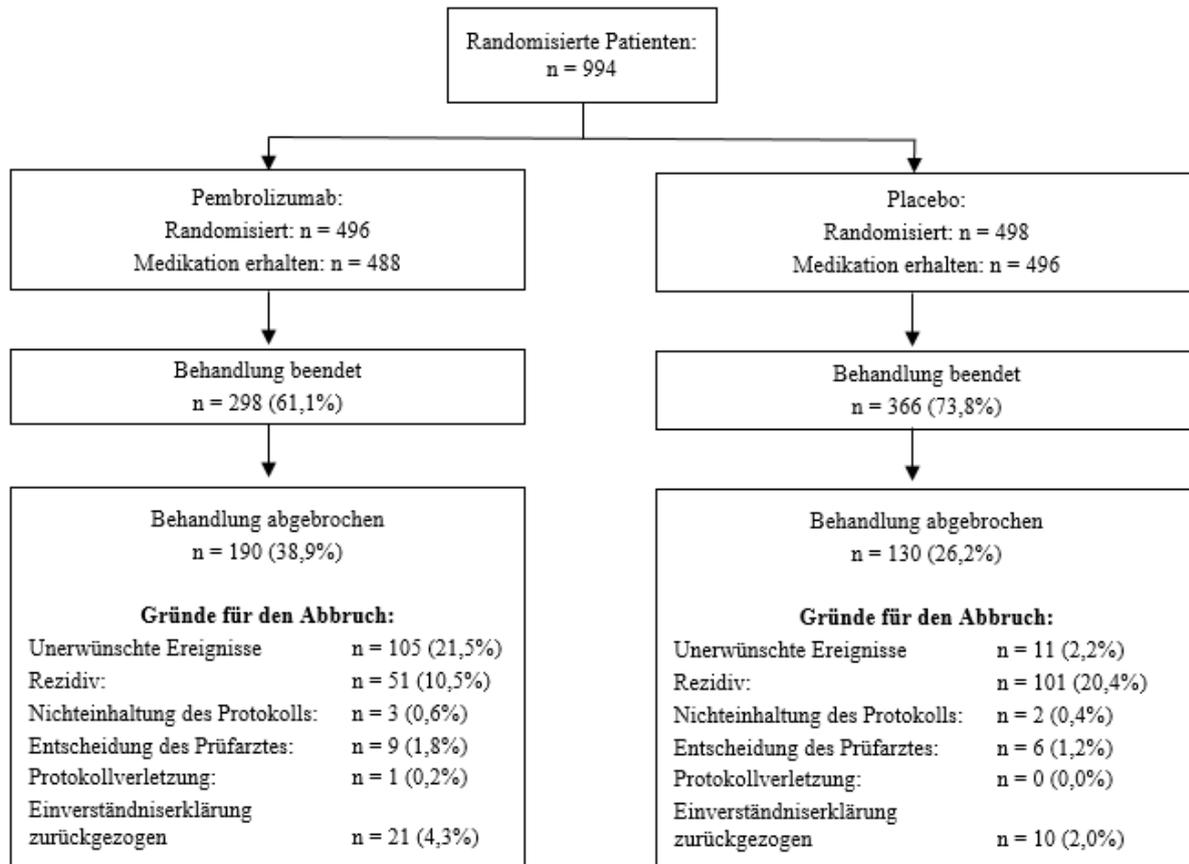


Abbildung 74: Flow-Chart der Studie KEYNOTE 564

**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 4-90 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 564

**Studie: KEYNOTE 564**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Merck & Co. Inc., Kenilworth NJ, USA. Clinical Study Report: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (KEYNOTE-564). 2021.	CSR

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

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

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

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---



---

2.

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

**ja**     **unklar**     **nein**

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

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

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

---

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 564 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser doppelblinden Studie waren Patienten und behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 564 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

---

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

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung bzw. Erhebung des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte verblindet. Der Endpunkt wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit als niedrig anzusehen.

---

**Endpunkt: Krankheitsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung bzw. Erhebung des Endpunkts Krankheitsfreies Überleben erfolgte verblindet. Der Endpunkt wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben ist somit als niedrig anzusehen.

---

**Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Vor dem Hintergrund, dass eine Folgetherapie in der Regel erst nach Auftreten eines Rezidivs initiiert wird, erfolgte die Auswertung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) größtenteils nicht verblindet, da in der Studie KEYNOTE 564 eine Entblindung stattfand, sobald ein Rezidiv auftrat.

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Vor dem Hintergrund, dass eine Folgetherapie in der Regel erst nach Auftreten eines Rezidivs initiiert wird, erfolgte die Auswertung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) größtenteils nicht verblindet, da in der Studie KEYNOTE 564 eine Entblindung stattfand, sobald ein Rezidiv auftrat. Allerdings ist davon auszugehen, dass bei einem Rezidiv häufig eine zeitnahe Therapieanpassung erfolgt und somit nicht von einer hohen Verzerrung auszugehen ist. Der Endpunkt wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgeoperation****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Vor dem Hintergrund, dass eine Folgeoperation in der Regel erst nach Auftreten eines Rezidivs initiiert wird, erfolgte die Auswertung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgeoperation größtenteils nicht verblindet, da in der Studie KEYNOTE 564 eine Entblindung stattfand, sobald ein Rezidiv auftrat.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       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:

---

Vor dem Hintergrund, dass eine Folgeoperation in der Regel erst nach Auftreten eines Rezidivs initiiert wird, erfolgte die Auswertung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgeoperation größtenteils nicht verblindet, da in der Studie KEYNOTE 564 eine Entblindung stattfand, sobald ein Rezidiv auftrat. Der Endpunkt wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgeoperation als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**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       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgte durch den verblindeten Patienten. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9-Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Rücklaufquoten betragen bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS, EQ-5D VAS) zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen über 90 %. Bis Woche 36 im Interventionsarm, bzw. bis Woche 48 im Kontrollarm lag die Rücklaufquote für alle Fragebögen über 70 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5D VAS, befindet sich in Anhang 4-G. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch den verblindeten Patienten. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Rücklaufquoten betragen beim EORTC QLQ-C30 Fragebogen zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen über 90 %. Bis Woche 36 im Interventionsarm, bzw. bis Woche 48 im Kontrollarm lag die Rücklaufquote für alle Fragebögen über 70 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 befindet sich in Anhang 4-G. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Nebenwirkungen (Gesamtraten, gegliedert nach SOC und PT, AEOSI, CSE)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung Nebenwirkungen erfolgte verblindet. Die Nebenwirkungen wurden innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Nebenwirkungen ist somit als niedrig anzusehen.

---

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

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---

2.

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

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

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

---

---

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

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

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

---

---

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

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

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

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

*Beispiele zu a und b:*

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

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

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

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

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

*Zulässige Gründe sind:*

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

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

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---



---

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

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

---



---

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

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

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

*z. B.*

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

**ja**

**nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

---

---

#### **Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse**

Siehe separates Dokument.