

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Pembrolizumab (KEYTRUDA<sup>®</sup>)*

MSD Sharp & Dohme GmbH

## **Modul 4A**

*Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1)*

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>11</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>17</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>21</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	22
4.2 Methodik.....	34
4.2.1 Fragestellung.....	34
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	37
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	42
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	42
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	42
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	43
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	45
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	47
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	48
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	48
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	49
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	50
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	50
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden.....	60
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	62
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	64
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	64
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	69
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	71
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	71
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	74
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	77
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	78
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	81
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	93
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	93

4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	94
4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT .....	98
4.3.1.3.1.1.1	Gesamtüberleben – RCT .....	98
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT .....	101
4.3.1.3.1.2.1	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) – RCT .....	101
4.3.1.3.1.2.2	Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – RCT .....	107
4.3.1.3.1.2.3	Ergänzende Morbiditätsendpunkte – RCT .....	183
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT .....	188
4.3.1.3.1.3.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT .....	188
4.3.1.3.1.4	Nebenwirkungen – RCT .....	242
4.3.1.3.1.4.1	Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – RCT .....	242
4.3.1.3.1.4.2	Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) - RCT 249	
4.3.1.3.1.4.3	Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – RCT	275
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	281
4.3.1.3.2.1	Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen.....	286
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ).....	297
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	312
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	313
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	313
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	313
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	313
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	314
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	314
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	316
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	316
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	317
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	317
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	317
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	318
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	318
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	320
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	320
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	320
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	320
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	321
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	321
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	321
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	322
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	322
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	323
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	323

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	324
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	328
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	328
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	328
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	329
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	329
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	329
4.6	Referenzliste.....	331
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>337</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>340</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>342</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>343</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>365</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>380</b>
<b>Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse .....</b>		<b>399</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.....	40
Tabelle 4-2: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten.....	50
Tabelle 4-3: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) .....	62
Tabelle 4-4: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.1 .....	67
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	78
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Subpopulation (PD-L1 CPS $\geq$ 1) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	86
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Subpopulation (PD-L1 CPS $\geq$ 1) (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Subpopulation (PD-L1 CPS $\geq$ 1) (Rationale für die Auswahl der Chemotherapie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	88
Tabelle 4-15 Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 826.....	91
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben .....	98
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	98
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod).....	101
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-25: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien (PD-L1 CPS $\geq$ 1) in der Studie KEYNOTE 826.....	106
Tabelle 4-26: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien (PD-L1 CPS $\geq$ 1) in der Studie KEYNOTE 826.....	106
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand.....	107
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24) (PD-L1 CPS $\geq$ 1) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-30: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-31: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-32: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-33: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-34: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-35: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-36: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151

Tabelle 4-37: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	155
Tabelle 4-38: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Symptomerleben des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	159
Tabelle 4-39: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Lymphödeme des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	163
Tabelle 4-40: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Periphere Neuropathie des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	167
Tabelle 4-41: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Menopausale Symptome des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	171
Tabelle 4-42: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	175
Tabelle 4-43: Auswertung über den Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitszustand: EQ-5D VAS (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Tabelle 4-44: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte .....	183
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Morbiditätsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	185
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (BICR) (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	186
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrage (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	187
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	188
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	190
Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24) (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	191
Tabelle 4-51: Auswertung über den Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	201
Tabelle 4-52: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	206

Tabelle 4-53: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	210
Tabelle 4-54: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	214
Tabelle 4-55: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	218
Tabelle 4-56: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	222
Tabelle 4-57: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	226
Tabelle 4-58: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Sexueller Genuss des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	230
Tabelle 4-59: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Sexuelle/vaginale Funktionsfähigkeit des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	234
Tabelle 4-60: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	238
Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ..	242
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	244
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	245
Tabelle 4-64: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT).....	250
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	251
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	252
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	268
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	270



Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	272
Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI).....	276
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	277
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	278
Tabelle 4-73: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	283
Tabelle 4-74: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen.....	285
Tabelle 4-75: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 826 für den Endpunkt Gesamtüberleben.....	288
Tabelle 4-76: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 826 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod .....	289
Tabelle 4-77: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 826 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-CX24) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) .....	290
Tabelle 4-78: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 826 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24).....	291
Tabelle 4-79: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 826 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten.....	292
Tabelle 4-80: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 826 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) 293	
Tabelle 4-81: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 826 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) .....	296
Tabelle 4-82: 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 (KEYNOTE 826) .....	298
Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Symptomerleben des EORTC QLQ-CX24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 826) ....	298
Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Lymphödem des EORTC QLQ-CX24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 826) ....	299
Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Periphere Neuropathie des EORTC QLQ-CX24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 826) ....	300

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Menopausale Symptome des EORTC QLQ-CX24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 826) ....	301
Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik anhand des EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 826).....	302
Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 826). 303	303
Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 826) .....	304
Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 826) .....	305
Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Sexuelle/vaginale Funktionsfähigkeit des EORTC QLQ-CX24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 826) .....	306
Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-CX24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 826) ....	307
Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 826).....	308
Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 826).....	308
Tabelle 4-95: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	314
Tabelle 4-96: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	314
Tabelle 4-97: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	315
Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	315
Tabelle 4-99: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	315
Tabelle 4-100: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	318
Tabelle 4-101: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	318

Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	319
Tabelle 4-103: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	319
Tabelle 4-104: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	321
Tabelle 4-105: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	321
Tabelle 4-106: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....	328
Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 826 .....	365
Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 826 .....	381

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen (Eigene Darstellung).....	66
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	100
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826 .....	104
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	105
Abbildung 6: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	113
Abbildung 7: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	114
Abbildung 8: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	115
Abbildung 9: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	116
Abbildung 10: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	117
Abbildung 11: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	118
Abbildung 12: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	119
Abbildung 13: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	120
Abbildung 14: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Symptomerleben des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	121

Abbildung 15: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Lymphödeme des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	122
Abbildung 16: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Periphere Neuropathie des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	123
Abbildung 17: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Menopausale Symptome des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	124
Abbildung 18: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	125
Abbildung 19: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitszustand: EQ-5D VAS (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	126
Abbildung 20: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	130
Abbildung 21: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	134
Abbildung 22: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerz zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	138
Abbildung 23: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	142
Abbildung 24: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	146
Abbildung 25: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	150
Abbildung 26: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	154

Abbildung 27: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	158
Abbildung 28: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Symptomerleben zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	162
Abbildung 29: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Lymphödem zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	166
Abbildung 30: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Periphere Neuropathie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	170
Abbildung 31: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Menopausale Symptome zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	174
Abbildung 32: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	178
Abbildung 33: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Gesundheitszustand: EQ-5D VAS (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	182
Abbildung 34: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	187
Abbildung 35: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	192
Abbildung 36: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	193
Abbildung 37: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	194
Abbildung 38: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	195
Abbildung 39: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	196

Abbildung 40: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	197
Abbildung 41: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	198
Abbildung 42: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Sexueller Genuss des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	199
Abbildung 43: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Sexuelle/vaginale Funktionsfähigkeit des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826 .....	200
Abbildung 44: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	201
Abbildung 45: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	205
Abbildung 46: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	209
Abbildung 47: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	213
Abbildung 48: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	217
Abbildung 49: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	221
Abbildung 50: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	225
Abbildung 51: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexuelle Aktivität zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	229

Abbildung 52: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexueller Genuss zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	233
Abbildung 53: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexuelle/vaginale Funktionsfähigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	237
Abbildung 54: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperbild zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS $\geq$ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	241
Abbildung 55: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826 .....	246
Abbildung 56: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826 .....	247
Abbildung 57: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	248
Abbildung 58: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	249
Abbildung 59: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Eosinophilie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	258
Abbildung 60: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	259
Abbildung 61: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	260
Abbildung 62: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thyroiditis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	261
Abbildung 63: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Kolitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	262
Abbildung 64: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Schuettelfrost für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	263



Abbildung 65: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Pneumonie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	264
Abbildung 66: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Muskelspasmen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	265
Abbildung 67: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	266
Abbildung 68: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Beckenschmerz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	267
Abbildung 69: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Tiefe Venenthrombose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	268
Abbildung 70: 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) (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	272
Abbildung 71: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826 .....	279
Abbildung 72: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) (PD-L1 CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826.....	280
Abbildung 73: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 826 .....	379

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse)
AMIce/AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APaT	All-Participants-as-Treated
AUC	Area Under the Curve
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BICR	Blinded Independent Central Review
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPS	Combined Positive Score
CRF	Case Report Form
CRT	Radiochemotherapie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T Lymphocyte-associated Antigen 4
dFDR	Double False Discovery Rate
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOR	Dauer des Ansprechens
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eDMC	Externes Datenüberwachungskomitee
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EOC	Executive Oversight Committee
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-CX24	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
EQ-5D-5L	EuroQoL-5 Dimensions-5 Levels
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full-Analysis-Set

FDR	False Discovery Rate
FFPE	Formalinfixiert, paraffineingebettet
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HBsAg	Hepatitis B Surface Antigen (Hepatitis-B-Oberflächenantigen)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-Related Quality of Life (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
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
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
Max	Maximum
mg	Milligramm
Min	Minimum
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl der Patientinnen
n	Patientinnen mit Ereignis
n.a.	Not applicable (nicht anwendbar)
n.c.	Not calculated (nicht berechnet)

NCCN	National Comprehensive Cancer Network
n.d.	Nicht durchgeführt
n.s.	Nicht signifikant
ORR	Objektive Ansprechrage
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	Progression-Free Survival (Progressionsfreie Überleben)
PRO	Patient-Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte)
PT	Preferred Terms
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
Q3W	Alle 3 Wochen
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
iRECIST	(Immune-related) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TB	Tuberkulose
TTE	Time-To-Event
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WOCBP	Woman of Childbearing Potential (Frau im gebärfähigen Alter)
ZNS	Zentralnervensystem

zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
-----	--------------------------------

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS]  $\geq 1$ ) bei Erwachsenen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) definierte die folgenden beiden Patientengruppen mit entsprechenden zVT im Anwendungsgebiet:

- a) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumore PD-L1 mit CPS  $\geq 1$  exprimieren; Erstlinie
- b) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumore PD-L1 mit CPS  $\geq 1$  exprimieren; nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

##### *Patientengruppe a) Erstlinie*

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ für die unter Patientengruppe a) betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Folgende Therapien wurden vom G-BA als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet:

- Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel  $\pm$  Bevacizumab
- Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel  $\pm$  Bevacizumab (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder für Cisplatin ungeeignete Patientinnen)
- Cisplatin in Kombination mit Topotecan
- Carboplatin in Kombination mit Topotecan (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder für Cisplatin ungeeignete Patientinnen)
- Paclitaxel in Kombination mit Topotecan  $\pm$  Bevacizumab (nur für Patientinnen, die für eine Platin-haltige Chemotherapie ungeeignet sind).

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) gegenüber Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab sowie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder für Cisplatin ungeeignete Patientinnen).

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

***Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt***

Der G-BA benennt „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ für die unter Patientengruppe b) betrachtete Patientenpopulation als zVT. Folgende Therapien wurden vom G-BA als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet:

- Nab-Paclitaxel
- Vinorelbin
- Ifosfamid
- Topotecan
- Pemetrexed
- Irinotecan
- Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1-positivem metastasiertem Zervixkarzinom)

MSD legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit der zVT für die unter Patientengruppe b) betrachtete Patientenpopulation keine Daten vor.

**Datenquellen**

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



***Patientengruppe a) Erstlinie***

Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Zulassungsstudie KEYNOTE 826 identifiziert werden. Diese dient als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet.

***Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt***

Es konnte keine relevante Studie identifiziert werden.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien*****Patientengruppe a) Erstlinie***

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

***Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt***

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

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

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1) Patientengruppe a) Patientinnen in der Erstlinie Patientengruppe b) Patientinnen nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA <sup>®</sup> ) Therapie 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion in Kombination mit Chemotherapie $\pm$ Bevacizumab	Nicht E2

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E3 Vergleichsintervention	<p>Patientengruppe a) Patientinnen in der Erstlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab</li> <li>• Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder für Cisplatin ungeeignete Patientinnen)</li> <li>• Cisplatin in Kombination mit Topotecan</li> <li>• Carboplatin in Kombination mit Topotecan (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder für Cisplatin ungeeignete Patientinnen)</li> <li>• Paclitaxel in Kombination mit Topotecan ± Bevacizumab (nur für Patientinnen, die für eine Platin-haltige Chemotherapie ungeeignet sind)</li> </ul> <p>Patientengruppe b) Patientinnen nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nab-Paclitaxel</li> <li>• Vinorelbin</li> <li>• Ifosfamid</li> <li>• Topotecan</li> <li>• Pemetrexed</li> <li>• Irinotecan</li> <li>• Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1-positivem metastasiertem Zervixkarzinom)</li> </ul>	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	<p>Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien:</p> <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>a</sup>

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
a: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden. CPS: Combined Positive Score; mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

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

### *Patientengruppe a) Erstlinie*

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 Subpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Merkmale betrachtet. Time-To-Event-Analysen bezüglich der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität 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.

Zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren werden ergänzend 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, Krankheitsschwere und Region dargestellt. Darüber hinaus werden für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zusätzlich die präspezifizierten Subgruppen berichtet. Zudem werden alle a priori definierten Subgruppenmerkmale für den primären Endpunkt Gesamtüberleben untersucht.

### *Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt*

Es wurde keine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert.

## Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

### *Patientengruppe a) Erstlinie*

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 826 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 826 ist eine doppelt verblindete, multizentrische, randomisierte und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin) ± Bevacizumab gegenüber der Therapie mit Chemotherapie ± Bevacizumab in Kombination mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab betrachtet und erfüllt somit die vom G-BA bestimmte zVT. In der Studie KEYNOTE 826 wurden sowohl Patientinnen mit PD-L1-Expression als auch Patientinnen ohne PD-L1-exprimierende Tumore eingeschlossen. Für diese Nutzenbewertung wird gemäß der Zulassung ausschließlich die Subpopulation der Patientinnen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $\text{CPS} \geq 1$ ) betrachtet und erfüllt somit die vom G-BA bestimmte Patientenpopulation der Patientengruppe a). Ein Großteil (81,2 %) der Patientinnen (PD-L1  $\text{CPS} \geq 1$ ) erhielt Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab. Diese Therapiewahl des Arztes wurde mehrheitlich getroffen, weil die Patientinnen (PD-L1  $\text{CPS} \geq 1$ ) bereits eine Cisplatin Vortherapie, welche laut Einschlusskriterien nur als radiosensibilisierendes Mittel im Rahmen einer Radiochemotherapie erlaubt war, erhalten haben (46,9 %) oder eine dokumentierte medizinische Rationale gegen eine Therapie mit Cisplatin spricht (18,8 %). 85 von den 548 randomisierten Patientinnen (PD-L1  $\text{CPS} \geq 1$ ) (15,5 %) hatten weder Cisplatin Vortherapie noch eine dokumentierte medizinische Rationale gegen eine Therapie mit Cisplatin (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1 und Tabelle 4-14). In der Studie KEYNOTE 826 wurden sowohl Patientinnen mit PD-L1-Expression als auch Patientinnen ohne PD-L1-exprimierende Tumore eingeschlossen.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) (2009) Stadium IVB zum Zeitpunkt der Diagnose (Ja vs. Nein), Entscheidung des Prüfarztes Bevacizumab anzuwenden (Ja vs. Nein) und PD-L1-Status ( $\text{CPS} < 1$  vs.  $1 \leq \text{CPS} < 10$  vs.  $\text{CPS} \geq 10$ ) in die zwei Studienarme.

Es liegen Ergebnisse des zulassungsbegründeten Datenschnitts vor (03. Mai 2021).

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

Tabelle 4-B: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 826

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab <sup>b</sup>			Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab <sup>b</sup>			Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab <sup>b</sup> vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab <sup>b</sup>	
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c,d</sup> [95 %-KI]	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c,d</sup> [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e,f,g</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f,h</sup>
<b>Mortalität</b>								
Gesamtüberleben	273 <sup>i</sup>	118 (43,2)	Nicht erreicht [19,8; -]	275 <sup>i</sup>	154 (56,0)	16,3 [14,5; 19,4]	0,64 [0,50; 0,81]	< 0,001
<b>Morbidität</b>								
<i>Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod</i>								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	273 <sup>i</sup>	147 (53,8)	17,1 [14,8; 22,3]	275 <sup>i</sup>	200 (72,7)	11,5 [10,1; 12,7]	0,57 [0,46; 0,71]	< 0,001
<b>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</b>								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	246 <sup>j</sup>	159 (64,6)	3,7 [2,8; 4,6]	253 <sup>j</sup>	151 (59,7)	3,6 [2,9; 4,9]	1,06 [0,85; 1,33]	0,613
Übelkeit und Erbrechen	246 <sup>j</sup>	170 (69,1)	2,9 [2,4; 3,7]	253 <sup>j</sup>	171 (67,6)	2,7 [2,1; 3,9]	0,99 [0,80; 1,22]	0,912
Schmerzen	246 <sup>j</sup>	155 (63,0)	4,5 [3,4; 5,8]	253 <sup>j</sup>	164 (64,8)	3,4 [2,3; 4,7]	0,94 [0,76; 1,18]	0,607
Atemnot (Dyspnoe)	246 <sup>j</sup>	164 (66,7)	3,6 [2,8; 4,6]	253 <sup>j</sup>	140 (55,3)	6,2 [3,6; 8,3]	1,30 [1,03; 1,63]	0,025
Schlaflosigkeit	246 <sup>j</sup>	141 (57,3)	5,5 [3,7; 7,6]	253 <sup>j</sup>	137 (54,2)	6,3 [4,9; 8,7]	1,08 [0,85; 1,36]	0,544
Appetitverlust	246 <sup>j</sup>	144 (58,5)	5,5 [4,2; 8,3]	253 <sup>j</sup>	139 (54,9)	5,9 [4,5; 7,6]	0,99 [0,78; 1,25]	0,925
Verstopfung	246 <sup>j</sup>	142 (57,7)	4,1 [2,2; 6,9]	253 <sup>j</sup>	148 (58,5)	4,7 [3,0; 7,0]	0,99 [0,78; 1,25]	0,924
Diarrhö	246 <sup>j</sup>	146 (59,3)	4,2 [2,9; 7,0]	253 <sup>j</sup>	131 (51,8)	6,5 [4,9; 9,9]	1,21 [0,95; 1,54]	0,116
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte in den EORTC QLQ-CX24 Symptomskalen								
Symptomerleben	244 <sup>j</sup>	70 (28,7)	Nicht erreicht [-; -]	251 <sup>j</sup>	63 (25,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,74; 1,46]	0,831
Lymphödem	244 <sup>j</sup>	123 (50,4)	9,7 [6,3; 17,4]	251 <sup>j</sup>	112 (44,6)	11,1 [6,2; -]	1,06 [0,82; 1,37]	0,654
Periphere Neuropathie	244 <sup>j</sup>	207 (84,8)	1,4 [1,0; 1,6]	251 <sup>j</sup>	197 (78,5)	1,7 [1,4; 2,1]	1,22 [1,00; 1,49]	0,049
Menopausale Symptome	244 <sup>j</sup>	134 (54,9)	5,5 [3,0; 9,1]	251 <sup>j</sup>	126 (50,2)	6,9 [5,0; 12,1]	1,14 [0,89; 1,46]	0,285
Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben	234 <sup>j</sup>	73 (31,2)	Nicht erreicht [-; -]	244 <sup>j</sup>	65 (26,6)	Nicht erreicht [16,3; -]	1,02 [0,73; 1,43]	0,918
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS (15 Punkte)	248 <sup>j</sup>	116 (46,8)	14,7 [8,0; -]	254 <sup>j</sup>	133 (52,4)	7,3 [5,0; 13,1]	0,76 [0,59; 0,98]	0,034
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte des EORTC QLQ-C30 im Globalen Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	246 <sup>j</sup>	156 (63,4)	4,1 [3,1; 6,3]	253 <sup>j</sup>	172 (68,0)	3,5 [2,8; 4,6]	0,85 [0,68; 1,06]	0,149
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Körperliche Funktion	246 <sup>j</sup>	135 (54,9)	6,9 [5,0; 9,3]	253 <sup>j</sup>	136 (53,8)	7,0 [5,0; 10,5]	0,99 [0,78; 1,26]	0,942

Studie: KEYNOTE 326 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab <sup>b</sup>			Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab <sup>b</sup>			Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab <sup>b</sup> vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab <sup>b</sup>	
	Patientinnen mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit <sup>c,d</sup>	Patientinnen mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit <sup>c,d</sup>	Hazard Ratio <sup>e,f,g</sup>	
	N	n (%)	[95 %-KI]	N	n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f,h</sup>
Rollenfunktion	246 <sup>j</sup>	189 (76,8)	2,1 [1,5; 2,9]	253 <sup>j</sup>	188 (74,3)	2,8 [2,1; 3,3]	1,00 [0,81; 1,23]	0,983
Emotionale Funktion	246 <sup>j</sup>	130 (52,8)	6,9 [5,4; 12,9]	253 <sup>j</sup>	128 (50,6)	7,0 [5,7; 13,9]	1,02 [0,80; 1,31]	0,860
Kognitive Funktion	246 <sup>j</sup>	180 (73,2)	2,8 [2,1; 3,8]	253 <sup>j</sup>	166 (65,6)	3,5 [2,8; 4,4]	1,10 [0,89; 1,36]	0,394
Soziale Funktion	246 <sup>j</sup>	173 (70,3)	2,8 [2,1; 4,1]	253 <sup>j</sup>	163 (64,4)	3,5 [2,7; 4,2]	1,12 [0,90; 1,39]	0,322
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte in den EORTC QLQ-CX24 Funktionsskalen								
Sexuelle Aktivität	236 <sup>j</sup>	41 (17,4)	Nicht erreicht [-; -]	248	33 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,73; 1,85]	0,520
Sexueller Genuss	109 <sup>j</sup>	23 (21,1)	Nicht erreicht [16,8; -]	115	17 (14,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [0,72; 2,62]	0,339
Sexuelle / vaginale Funktionsfähigkeit	112 <sup>j</sup>	23 (20,5)	Nicht erreicht [19,8; -]	118	31 (26,3)	Nicht erreicht [11,6; -]	0,83 [0,48; 1,45]	0,520
Körperbild	244 <sup>j</sup>	131 (53,7)	5,4 [4,1; 11,8]	251	137 (54,6)	5,6 [3,3; 7,3]	0,94 [0,74; 1,19]	0,591
<b>Nebenwirkungen</b>								
<b>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</b>								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	272 <sup>k</sup>	137 (50,4)	68,6 [31,3; -]	275 <sup>k</sup>	117 (42,5)	Nicht erreicht [57,4; -]	1,20 [0,94; 1,54]	0,148
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	272 <sup>k</sup>	222 (81,6)	9,1 [7,1; 11,4]	275 <sup>k</sup>	206 (74,9)	11,9 [9,1; 13,4]	1,19 [0,99; 1,44]	0,067
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	272 <sup>k</sup>	106 (39,0)	Nicht erreicht [66,1; -]	275 <sup>k</sup>	69 (25,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,54 [1,14; 2,09]	0,005
<p>a: Datenschnitt: 03.05.2021</p> <p>b: Chemotherapie: Paclitaxel + Cisplatin ± Bevacizumab oder Paclitaxel + Carboplatin ± Bevacizumab</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>d: Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen.</p> <p>e: Für die Endpunktkategorie Gesamtüberleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach FIGO (2009) Stadium IVB zum Zeitpunkt der Diagnose (Ja, Nein), Entscheidung des Prüfarztes Bevacizumab anzuwenden (Ja, Nein) und PD-L1-Status (<math>1 \leq \text{CPS} &lt; 10</math>, <math>\text{CPS} \geq 10</math>)</p> <p>f: Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)</p> <p>g: Für die Sicherheitsendpunkte: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate</p> <p>h: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>i: Anzahl der Patientinnen: Intention-To-Treat, Subpopulation mit <math>\text{CPS} \geq 1</math></p> <p>j: Anzahl der Patientinnen: Full-Analysis-Set, Subpopulation mit <math>\text{CPS} \geq 1</math></p> <p>k: Anzahl der Patientinnen: All-Participants-as-Treated, Subpopulation mit <math>\text{CPS} \geq 1</math></p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala, CPS: Combined Positive Score, PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1, FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics</p>								

**Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt**

Es liegen keine Daten vor, da keine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert wurde.

## Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen Patientengruppe a) Erstlinie

### *Mortalität*

#### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,50; 0,81];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patientinnen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 36,0 %. Die mediane Überlebenszeit wurde bei Patientinnen im Interventionsarm nicht erreicht und bei Patientinnen im Kontrollarm lag sie bei 16,3 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 53,0 % im Interventionsarm und 41,7 % im Kontrollarm.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist das Verzerrungspotential als niedrig zu bewerten und es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab.

### *Morbidität*

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

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,46; 0,71];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patientinnen im Interventionsarm bei 17,1 Monaten und bei Patientinnen im Kontrollarm bei 11,5 Monaten.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist das Verzerrungspotential als niedrig zu bewerten und es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab.

#### *Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand*

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) in der Symptomskala Dyspnoe (HR [95 %-KI]: 1,30 [1,03; 1,63];  $p = 0,025$ ) und beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module (EORTC QLQ-CX24) in der Symptomskala Periphere Neuropathie (HR [95 %-KI]: 1,22 [1,00; 1,49];  $p = 0,049$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab. Alle anderen

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-CX24 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Demgegenüber lässt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte bei der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,59; 0,98];  $p = 0,034$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab feststellen.

Es liegen Vor- und Nachteile in den Endpunkten Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand vor, jedoch zeigen sich über den Studienverlauf keine gravierenden Unterschiede in den Symptomskalen und das Niveau ist gleichbleibend. Im Kontext einer Placebo-kontrollierten Studie sind die Ergebnisse als positiv zu bewerten. Für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24) und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS) ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und in der Gesamtschau ist somit ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab als **nicht belegt** anzusehen.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte weder im globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-CX24 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab und Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24) ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und in der Gesamtschau ist somit ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab als **nicht belegt** anzusehen.

### ***Nebenwirkungen***

#### *Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten*

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (HR [95 %-KI]: 1,54 [1,14; 2,09];  $p = 0,005$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab.

Es zeigen sich bei den Endpunkten Unerwünschte Ereignisse gesamt, schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse sowie Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) keine



statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Interventions- und Kontrollarm. Dies ist besonders bemerkenswert, da es trotz einer Hinzunahme einer aktiven Wirksubstanz und einer längeren medianen Behandlungsdauer zu keiner Häufung an Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) bei Patientinnen kommt, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab erhalten. Lediglich für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab. Insgesamt sind die beobachteten unerwünschten Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führen, als vorübergehend einzustufen bzw. mittels präventiver und symptomlindernder Maßnahmen gut behandelbar. Zudem wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis in beiden Studienarmen nicht erreicht. Es ist festzuhalten, dass das bei Patientinnen in der Studie KEYNOTE 826 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab übereinstimmt und keine neuen Sicherheitssignale beobachtet wurden.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und in der Gesamtschau ist somit ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab als **nicht belegt** anzusehen.

### Fazit

Die Ableitung des Zusatznutzens für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab bei erwachsenen Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1); Erstlinie basiert auf einer randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab kann von einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patientinnen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab erheblich verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden. Diese große Verbesserung spiegelt sich auch in der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wider, da die Patientinnen erheblich länger vor einer Verschlechterung der Symptomatik, welche mit einer Folgetherapie einhergeht, geschützt werden. Auch die Ergebnisse bei Krankheitssymptomatik, Lebensqualität und Nebenwirkungen sind vor dem Hintergrund der Hinzunahme einer weiteren Wirksubstanz im Vergleich zu Placebo als positiv zu betrachten. Das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab ist mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab vergleichbar.

Zusammenfassend handelt es sich bei Pembrolizumab um eine wirksame und verträgliche Therapieoption bei erwachsenen Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1); Erstlinie. In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von

Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab.

**Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt**

In der systematischen Suche nach Studien für einen Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab mit der vom G-BA festgelegten zVT bei erwachsenen Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ), nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, wurden keine relevanten Studien identifiziert. Es liegen daher keine Daten für einen Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab bei erwachsenen Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ), nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, gegenüber der zVT vor. MSD weist darauf hin, dass die EMA die therapeutische Situation als Erstlinientherapie, analog zu Bevacizumab, sieht. Aufgrund der therapeutischen Situation ist keine Aufteilung der Patientengruppe erforderlich. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT in der Patientengruppe b) ist **nicht belegt**.

## 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 in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1) bei Erwachsenen im Vergleich zur zVT.

#### **Patientenpopulation**

Im vorliegenden Anwendungsgebiet A handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1) bei Erwachsenen. Eine Intervention mit kurativer Zielsetzung ist für diese Patientinnen nicht angezeigt; die Patientinnen befinden sich im palliativen Setting.

## Intervention

Im vorliegenden Anwendungsgebiet 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 Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) sollte gemäß Fachinformation bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität erfolgen (1).

Im Rahmen der Kombination mit einer Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab soll die Dosierung dieser Therapien gemäß Fachinformationen und/oder Fachliteratur erfolgen.

## Vergleichstherapie

### *Patientengruppe a) Erstlinie*

Am 27. April 2022 informierte der G-BA MSD schriftlich über die Änderung der zVT für Pembrolizumab zur Behandlung des Zervixkarzinoms (2, 3).

Demnach hat der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA in seiner Sitzung am 26.04.2022 die zVT infolge der Veröffentlichung des Zulassungstextes geändert und wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumore PD-L1 mit CPS  $\geq$  1 exprimieren; Erstlinie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Der G-BA führt weiterhin aus, dass er im Rahmen einer klinischen Studie folgende Wirkstoffe als adäquate Komparatoren erachtet:

- Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel  $\pm$  Bevacizumab
- Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel  $\pm$  Bevacizumab (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder für Cisplatin-ungeeignete Patientinnen)
- Cisplatin in Kombination mit Topotecan
- Carboplatin in Kombination mit Topotecan (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder für Cisplatin-ungeeignete Patientinnen)
- Paclitaxel in Kombination mit Topotecan  $\pm$  Bevacizumab (nur für Patientinnen die für eine Platin-haltige Chemotherapie ungeeignet sind).

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ für die unter Anwendungsgebiet A betrachtete Patientenpopulation als zVT. Dies entspricht einem direkten Vergleich zum Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der vom G-BA benannten zVT unter Berücksichtigung der Therapieoptionen Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab sowie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

***Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt***

Zusätzlich zum Ergebnis der Beratung am 22. Dezember 2021 bestimmt der G-BA Patientengruppe b)

- b) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumore PD-L1 mit  $CPS \geq 1$  exprimieren; nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Der G-BA führt weiterhin aus, dass im Rahmen einer klinischen Studie für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe folgende Monotherapien als geeignete Komparatoren erachtet werden:

- Nab-Paclitaxel
- Vinorelbin
- Ifosfamid
- Topotecan
- Pemetrexed
- Irinotecan
- Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom)

MSD legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit der zVT für erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom deren Tumore PD-L1 mit  $CPS \geq 1$  exprimieren nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt; keine RCT vor.

**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“ (4). 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“ (5).

## Studientypen

### *Patientengruppe a) Erstlinie*

Die Bewertung wird auf Grundlage einer RCT (Studie KEYNOTE 826) zur oben genannten Fragestellung vorgenommen.

### *Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt*

Es wurde keine RCT identifiziert.

## 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.*

## Begründung der Wahl der Selektionskriterien

### *Patientengruppe a) Erstlinie*

Das untersuchte Anwendungsgebiet A umfasst die bewertungsrelevante *Patientenpopulation* der erwachsenen Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1); Erstlinie.

Die *Prüfintervention* ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Therapie, die gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion angewendet werden muss (1) in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab.

Die *Vergleichsintervention* ist gemäß der zVT des G-BA (2, 3):

- Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab
- Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder für Cisplatin ungeeignete Patientinnen)
- Cisplatin in Kombination mit Topotecan
- Carboplatin in Kombination mit Topotecan (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder für Cisplatin ungeeignete Patientinnen)
- Paclitaxel in Kombination mit Topotecan ± Bevacizumab (nur für Patientinnen, die für eine Platin-haltige Chemotherapie ungeeignet sind)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zVT erfolgt anhand der *patientenrelevanten Endpunkte* aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2).

Die *Studiendauer* bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, da eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt werden sollte (1).

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

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

***Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt***

Das untersuchte Anwendungsgebiet A umfasst die bewertungsrelevante *Patientenpopulation* der erwachsenen Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ); nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt. Dies umschließt die Patientengruppe a) Erstlinie und die Patientengruppe b) Nach Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt.

Die *Prüfintervention* ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Therapie, die gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion angewendet werden muss (1) in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab.

Die *Vergleichsintervention* ist gemäß der zVT des G-BA (3):

- Nab-Paclitaxel
- Vinorelbin
- Ifosfamid
- Topotecan
- Pemetrexed
- Irinotecan
- Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1-positivem metastasiertem Zervixkarzinom)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zVT erfolgt anhand der *patientenrelevanten Endpunkte* aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2).

Die *Studiendauer* bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, da eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt werden sollte (1).

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

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



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

<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1) Patientengruppe a) Patientinnen in der Erstlinie Patientengruppe b) Patientinnen nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Therapie 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion in Kombination mit Chemotherapie $\pm$ Bevacizumab (1)	Nicht E2

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E3 Vergleichsintervention	<p>Patientengruppe a) Patientinnen in der Erstlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab</li> <li>• Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder für Cisplatin ungeeignete Patientinnen)</li> <li>• Cisplatin in Kombination mit Topotecan</li> <li>• Carboplatin in Kombination mit Topotecan (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder für Cisplatin ungeeignete Patientinnen)</li> <li>• Paclitaxel in Kombination mit Topotecan ± Bevacizumab (nur für Patientinnen, die für eine Platin-haltige Chemotherapie ungeeignet sind)</li> </ul> <p>Patientengruppe b) Patientinnen nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nab-Paclitaxel</li> <li>• Vinorelbin</li> <li>• Ifosfamid</li> <li>• Topotecan</li> <li>• Pemetrexed</li> <li>• Irinotecan</li> <li>• Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1-positivem metastasiertem Zervixkarzinom)</li> </ul>	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	<p>Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien:</p> <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>a</sup>

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
a: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden. mg: Milligramm; CPS: Combined Positive Score; PD-L1, Programmed Cell Death-Ligand 1	

### 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 (6). Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

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

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

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

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

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

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

Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

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

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

- [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov)
- EU-CTR
- ICTRP

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 dem Jahr 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.

---

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

*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 genannten 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 Studien werden im Abschnitt 4.3.1.1.4 aufgeführt.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

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

#### **Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche**

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

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

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

---

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

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 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.*

---

<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.

#### 4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die vollständigen Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studie werden in Tabelle 4-12 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“ (4). 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“ (5).

Die folgende Tabelle 4-2 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 4-2: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten

Endpunktkategorien	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Gesamtüberleben</u></li> </ul>
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod</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>– Symptomskalen des EORTC QLQ-CX24</li> <li>– EQ-5D VAS</li> </ul> </li> <li>• <u>Ergänzende Morbiditätsendpunkte<sup>b</sup></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Progressionsfreies Überleben<sup>c</sup></li> <li>– Objektive Ansprechrates</li> <li>– Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens</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> <li>– Funktionsskalen des EORTC QLQ-CX24</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> </ul>

Endpunktkategorien	Endpunkte
	<ul style="list-style-type: none"> <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 (7). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.</p> <p>b: Diese Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.</p> <p>c: In der Fachinformation auch als Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bezeichnet.</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (8). Entsprechend wird dieser Endpunkt auch im Sozialgesetzbuch (SGB) V als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt (4, 5).

## Morbidität

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

Eine Folgetherapie wird nur dann eingeleitet, wenn sich der Gesundheitszustand der Patientin verschlechtert. Daher ist die Zeit bis zur ersten Folgetherapie ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit einer Therapie. Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie für die Patientinnen bedeutet eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen und ist damit in hohem Maße patientenrelevant. Bei erwachsenen Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ) spielt die Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik eine große Rolle, da sie sich in einem palliativen Setting befinden. Als erste Folgetherapie werden systemische Therapien und/oder Radiotherapien berücksichtigt. Neben der primären Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wird ergänzend die Zeit bis zur ersten Folgetherapie dargestellt.

### *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 (9). Bei Patientinnen mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken können. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten einer Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar. Die Erfassung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgt über die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (10), EORTC QLQ-CX24 (11) und die EQ-5D VAS (12).

### 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 (10, 13-15). Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, von denen jeweils bis zu 5 verschiedene Fragen zu 5 Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion), zu 9 Symptomskalen/Einzelsymptomen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) und zur Skala Globaler Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen. Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.

Für die Symptomskalen und Einzelsymptome kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (16). Aufgrund der methodischen Vorgaben des G-BA wird die Analyse mit 15 % der Skalenspannweite, entsprechend 15 Punkte, dargestellt (17).

### 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 (18). Die Erschöpfung ist durch verminderte Körperkraft oder Belastbarkeit sowie vom Gefühl der Zermürbtheit, gesteigerter Irritation oder totalem Kräfteverschleiß gekennzeichnet (18, 19). Bei Tumorpatienten kann es zu einer besonders ausgeprägten Form der Erschöpfung kommen, die sich auch durch ausreichend Schlaf oder Schonung nicht bessert (20). 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 (20). Die Erschöpfung ist damit ein sehr belastendes Symptom bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen, welche die Lebensqualität und auch die Therapieadhärenz schwer beeinträchtigt (19, 21-23).

#### *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 (24). Auch die Krebserkrankung selbst kann zu Unwohlsein führen (25). 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 (26). Während die Kontrolle der Übelkeit eine große Herausforderung darstellt, sind sogenannte Antiemetika auch im Rahmen einer Prophylaxe gegen Erbrechen mittlerweile fester Bestandteil einer Krebstherapie (25).

#### *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 (27). 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 (27). Obwohl Schmerzen behandelt werden können, fürchtet sich jede Krebspatientin davor. Besonders starke und chronische Schmerzen können die Lebensqualität sehr beeinträchtigen und sogar das Auftreten einer psychischen Störung begünstigen (27, 28).

#### *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 (29). Die Atemnot gehört zu den Symptomen, die von Krebspatienten als schlimm wahrgenommen werden und zu einer starken Beeinträchtigung des Alltags und der Lebensqualität führt.

#### *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 (30). Schätzungen zu Folge leiden 30 bis 60 % der Krebspatienten unter einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus in der Zeit der Diagnose, der Behandlung und dem Verlauf der Erkrankung (31, 32).

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

Viele Krebspatienten leiden während einer Therapie unter gastrointestinalen Komplikationen wie z. B. Diarrhö (33). 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 (24, 34). In der Folge wird die Patientin in ihren 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 Patientinnen eingeschränkt (24).

#### *EORTC QLQ-CX24*

Der EORTC QLQ-CX24 stellt einen krankheitsspezifischen Fragebogen dar, welcher als Zusatzmodul zum EORTC-QLQ-C30 bei Patientinnen mit Zervixkarzinom angewandt wird und dessen Validität bestätigt wurde (11). Er ist somit auf die Belange und Bedürfnisse von Patientinnen mit Zervixkarzinom ausgerichtet und fokussiert auf die krankheitsspezifischen körperlichen, emotionalen und sozialen Probleme. Der Fragebogen umfasst 24 Fragen, von denen bis zu 5 Fragen in 5 Symptomskalen/Einzelsymptomen (Symptomerleben, Lymphödeme, Periphere Neuropathie, menopausale Symptome, Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben) zusammengefasst werden (35). Der EORTC QLQ-CX24 wurde in Studien getestet und hinsichtlich der Reliabilität und Validität überprüft (11).

Für die Symptomskalen und Einzelsymptome kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei einer Patientin der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (16). Aufgrund der methodischen Vorgaben des G-BA wird die Analyse mit 15 % der Skalenspannweite, entsprechend 15 Punkte, dargestellt (17).

#### *Symptomskalen des EORTC QLQ-CX24*

Im Folgenden werden die einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-CX24 und deren Patientenrelevanz näher erläutert.

### *Symptomerleben*

Das Zervixkarzinom geht mit einer Vielzahl von Symptomen einher, die den Alltag der Patientinnen stark einschränken können und die Lebensqualität stark beeinträchtigen. Im Frühstadium sind für gewöhnlich lokale Symptome spürbar. Hierzu gehören Beschwerden des Genitaltrakts, z. B. Blutungen, Ausfluss, Harnstau, Blut im Urin, Harnwegsinfektionen, Lymphödeme, lumbosakrale oder Unterleibsschmerzen und allgemeine Symptome einer Krebserkrankung (z. B. Fatigue oder Gewichtsverlust). Im metastasierenden Stadium können aufgrund der Invasion benachbarter oder ferner gelegener Organe auch z. B. Rückenschmerzen eintreten, die mit einer deutlichen Beeinträchtigung der Mobilität einhergehen können und somit den Alltag der Patientinnen stark einschränken (36-38).

### *Lymphödeme*

Das Lymphödem ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des Interstitiums als Folge einer primären (anlagebedingten) oder sekundären (z. B. als Folge einer Arzneimitteltherapie erworbenen) Schädigung des Lymphdrainagesystems. Unbehandelt ist das Lymphödem eine progrediente, chronifizierende Erkrankung. Ein insuffizient gewordenes Lymphdrainagesystem führt zur konsekutiven Vermehrung und Veränderung der interstitiellen Gewebsflüssigkeit. Im weiteren Verlauf ist die Erkrankung durch trophische Störungen von Geweben und Organen unabhängig von ihrer Lokalisation gekennzeichnet, einhergehend mit einer Zunahme von Bindegewebe (Fibrose, Sklerose) und Fettgewebe, sowie Veränderungen in der Zusammensetzung der extrazellulären Matrix (Kollagen-Typen, Elastin, Glykosaminoglykane wie z. B. Hyaluronan). Neben sichtbaren Veränderungen im Körperbild verursachen Lymphödeme mitunter auch starke Schmerzen und schränken somit die Lebensqualität der Patientinnen stark ein (39).

### *Periphere Neuropathie*

Die periphere Neuropathie ist eine häufige, nicht selten dosislimitierende Nebenwirkung einer Tumorbehandlung mit neurotoxischen Tumorthapeutika, zu denen unter anderem und insbesondere Platinderivate zählen. Die Symptome der peripheren Neuropathie sind vielfältig. Im Bereich des sensiblen Nervensystems können Hypästhesien, Parästhesien oder Hyperästhesien auftreten. Dazu kommen Beeinträchtigungen des Vibrationsempfindens oder des Lagesinnes (Tiefensensibilität) und insbesondere auch neuropathische Schmerzen. Typisch sind an den Fingerspitzen und Zehen beginnende Symptome, die sich im Verlauf handschuh- bzw. strumpfförmig ausbreiten. Paresen, Muskelkrämpfe oder abgeschwächte Reflexe sind Störungen des motorischen Nervensystems. Seltener kommt es zur Schädigung des autonomen Nervensystems mit möglicher orthostatischer Hypotension, kardiovaskulären oder urogenitalen Störungen oder Veränderung der Magen-Darmmotilität im Sinne einer Gastroparese (24).

### *Menopausale Symptome*

Vasomotorische Symptome wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche werden in der Peri- und Postmenopause am häufigsten angegeben und sind als wichtigste klinische Parameter zu verstehen. Schlafstörungen, Niedergeschlagenheit, Stimmungsschwankungen, Ängste, sexuelle Probleme und Gelenkbeschwerden sind Symptome, deren Zusammenhang mit den hormonellen Veränderungen in der Peri- und Postmenopause nicht eindeutig belegt ist, aber



auch nicht ausgeschlossen werden kann. Die Häufigkeit und Dauer sämtlicher Symptome schwankt und ist von einer Reihe von Faktoren abhängig (unter anderem kulturelle Einflüsse, Ethnie, familiäres und soziales Netzwerk, allgemeine Gesundheit und Wohlergehen, Sozialstatus und das gesellschaftliche Verständnis der Menopause). Auch der individuell empfundene Leidensdruck unterliegt diesen Einflussgrößen (40). Im Rahmen des EORTC QLQ-CX24-Fragebogens wird der Status der Hitzewallungen und Schweißausbrüche erhoben.

#### *Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuelles Erleben*

Störungen der Sexualfunktionen stehen bei Patientinnen mit Zervixkarzinom im Vordergrund, da diese sich auf das Selbstwertgefühl, das Körperbild und die wahrgenommene sexuelle Attraktivität, und damit auch die Lebensqualität der Patientinnen auswirken. Beim Zervixkarzinom ist die Sexualität der Patientinnen besonders beeinträchtigt, wenn eine umfassende Operation oder Bestrahlung bzw. Radiochemotherapie durchgeführt werden musste und es zu Verwachsungen im Behandlungsbereich oder zu einer Verkürzung der Scheide gekommen ist. Zudem können therapiebedingte Nervenverletzungen die Lubrikation stören. Eine Bestrahlung bzw. Radiochemotherapie kann zu Strahlenfibrosen oder Fistelbildung führen und das Scheidengewebe anfälliger für Infektionen machen. Alle diese Behandlungen können den Geschlechtsverkehr, unter anderem durch Schmerzen, sehr erschweren, wenn nicht unmöglich machen (36, 41, 42).

#### 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 (43). 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 die Patientin seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einer Patientin der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (44). 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 (45). In der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wird die EQ-5D VAS allerdings nicht der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, sondern der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Daher werden die Ergebnisse des EQ-5D VAS im vorliegenden Dossier unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt. Aufgrund der methodischen Vorgaben des G-BA wird die Analyse mit 15 % der Skalenspannweite, entsprechend 15 Punkte, dargestellt (17).

#### ***Ergänzende Morbiditätsendpunkte***

Das Progressionsfreie Überleben, die Objektive Ansprechrate, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen werden von der EMA neben dem Endpunkt Gesamtüberleben als wichtige Endpunkte in onkologischen Studien anerkannt. Die Progression des Tumors hat in

der Regel eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Damit ermöglicht der Endpunkt Progressionsfreies Überleben über die Ermittlung einer Progression eine frühzeitige Anpassung der Therapie (8, 9, 46). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden das Progressionsfreie Überleben, die Objektive Ansprechrate, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen als ergänzende Morbiditätsendpunkte 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 (9). Bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken können. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten der Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt über den validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24 (10).

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 bspw. 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 (47).

#### *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 (48). 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 (28, 49).

#### *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 (50). 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 (51), 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 (28).

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

Viele Krebspatienten oder Remissionspatienten leiden unter kognitiven Veränderungen und Beeinträchtigungen (52). Dabei sind die am häufigsten identifizierten kognitiven Bereiche, die von Krebs betroffen sind, das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit (Konzentration und Erinnerung) und die exekutive Funktion (28, 53). Diese Dysfunktion steht im Zusammenhang mit einer verminderten Produktivität, sowie eingeschränkten sozialen Aktivitäten (54). Patienten berichten außerdem von Schwierigkeiten beim Autofahren oder beim Lesen, was deren Lebensqualität schwer beeinträchtigt (55).

#### *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 (28). In der Folge wird die Patientin in ihren Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld beeinträchtigt werden kann.

### Funktionsskalen des EORTC QLQ-CX24

Im Folgenden werden die einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-CX24 und deren Patientenrelevanz näher erläutert:

#### *EORTC QLQ-CX24: Funktionsskala Sexuelle Aktivität*

Siehe Funktionsskala „*Sexuelle/vaginale Funktionsfähigkeit*“.

#### *EORTC QLQ-CX24: Funktionsskala Sexueller Genuss*

Siehe Funktionsskala „*Sexuelle/vaginale Funktionsfähigkeit*“.

#### *EORTC QLQ-CX24: Funktionsskala Sexuelle/vaginale Funktionsfähigkeit*

Störungen der Sexualfunktionen stehen bei Patientinnen mit Zervixkarzinom im Vordergrund, da diese sich auf das Selbstwertgefühl, das Körperbild und die wahrgenommene sexuelle Attraktivität, und damit auch die Lebensqualität der Patientinnen auswirken. Beim Zervixkarzinom ist die Sexualität der Patientinnen besonders beeinträchtigt, wenn eine umfassende Operation oder Bestrahlung bzw. Radiochemotherapie durchgeführt werden musste und es zu Verwachsungen im Behandlungsbereich oder zu einer Verkürzung der Scheide gekommen ist. Zudem können therapiebedingte Nervenverletzungen die Lubrikation stören. Eine Bestrahlung bzw. Radiochemotherapie kann zu Strahlenfibrosen oder Fistelbildung führen und das Scheidengewebe anfälliger für Infektionen machen. Alle diese Behandlungen können den Geschlechtsverkehr, unter anderem durch Schmerzen, sehr erschweren, wenn nicht unmöglich machen (36, 41, 42).

#### *EORTC QLQ-CX24: Funktionsskala Körperbild*

Das Körperbild ist ein entscheidendes psychosoziales Problem bei Krebspatienten (56). Sowohl die Krebserkrankung als auch ihre Behandlung können das Körperbild tiefgreifend beeinträchtigen und verursachen dadurch große Herausforderungen bei der Behandlung. Das Körperbild beinhaltet Wahrnehmungen, Gedanken, Gefühle und Verhaltensweisen, die sich auf den Körper und seine Funktionen beziehen. Probleme mit dem Körperbild beeinflussen die Lebensqualität negativ und können psychotherapeutische Behandlungen wie kognitive Verhaltenstherapie erforderlich machen (56).

### **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 [SOC] und Preferred Terms [PT]), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden 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 4-3 genannten Kriterien.

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

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

#### **4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden**

##### **Auswertungspopulationen**

###### ***Intention-To-Treat (ITT)***

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

Die FAS-Population wurde für die Analysen sämtlicher Patientenberichteter Endpunkte herangezogen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24 und EQ-5D VAS).

##### **Datenschnitte**

Die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bildet der zulassungsbegründende Datenschnitt (03. Mai 2021). Eine detaillierte Übersicht der geplanten bzw. durchgeführten Datenschnitte aus der Studie KEYNOTE 826 bieten Abschnitt 4.3.1.2.1 und Tabelle 4-15.

## 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. Die Analysemethode innerhalb von Subgruppenkategorien wird analog zu der Analysemethode des jeweiligen dazugehörigen Endpunkts durchgeführt. Hiervon abzugrenzen ist die Analysemethode des Interaktionstests zwischen den Subgruppenkategorien selbst, die im Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben wird.

### *Dichotome Endpunkte*

Der Endpunkt Objektive Ansprechrate wird mit Hilfe der Mantel-Haenszel-Methode ausgewertet. Zum Vergleich der Objektiven Ansprechraten zwischen den Behandlungsarmen wird das Relative Risiko (RR) mit zugehörigen 95 %-KI- und p-Wert stratifiziert nach FIGO (2009) Stadium IVB zum Zeitpunkt der Diagnose (Ja vs. Nein), Entscheidung des Prüfarztes Bevacizumab anzuwenden (Ja vs. Nein) und PD-L1-Status ( $CPS < 1$  vs.  $1 \leq CPS < 10$  vs.  $CPS \geq 10$ ) dargestellt. Bei Ereigniszahlen  $\leq 1$  % oder  $\geq 99$  % in mindestens einer Zelle wird das Peto-Odds Ratio anstatt des RR angegeben. Zusätzlich dazu wird die adjustierte Differenz mit zugehörigem 95 %-KI gezeigt, die mit Hilfe der Miettinen und Nurminen-Methode ausgewertet wird (57). Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).

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

Alle im Dossier dargestellten Hauptanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und 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-Wertes (Wald-Statistik; Score-Test im Fall von 0 Ereignissen in einem der Studienarme) basiert auf der Anwendung eines Cox-Regressionsmodells, stratifiziert nach FIGO (2009) Stadium IVB zum Zeitpunkt der Diagnose (Ja vs. Nein), Entscheidung des Prüfarztes Bevacizumab anzuwenden (Ja vs. Nein) und PD-L1-Status ( $CPS < 1$  vs.  $1 \leq CPS < 10$  vs.  $CPS \geq 10$ ) mit Behandlung als Kovariable. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird ein unstratifiziertes Modell verwendet.

Für die Schätzung der medianen Ereigniszeit wird die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Zusätzlich werden 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 4-3 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 4-3: 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 Patientinnen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patientinnen UND bei mindestens 1 % der Patientinnen 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 Patientinnen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patientinnen UND bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	Ereignisse bei > 0 % der Patientinnen in einem Studienarm werden deskriptiv dargestellt
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; 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 (58) bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik (59) 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.

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

Für die geforderten Nebenanalysen zu den Patientenberichteten Endpunkten wird ergänzend eine deskriptive Übersicht zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten für alle Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24 und EQ-5D VAS) dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inklusive Standardabweichung), der Median (inklusive erstes und drittes Quartil), sowie Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung der Mittelwerte (inklusive Standardfehler) über den Zeitverlauf.

### **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.*

---

<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.



Auf eine Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen wird verzichtet, da in der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine relevante Studie vorliegt und daher keine Meta-Analyse durchgeführt wird.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionsen 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 Gesamtüberleben auf mögliche Effektmodifikationen berücksichtigt. Zudem werden präspezifizierte Subgruppenmerkmale 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 Patientinnen in einem Studienarm)
- ODER**
- (Ereignisse bei mindestens 10 Patientinnen UND bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Studienarm)

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5):

(Ereignisse bei mindestens 5 % der Patientinnen in einem Studienarm)

#### **ODER**

(Ereignisse bei mindestens 10 Patientinnen UND bei mindestens 1 % der Patientinnen 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 (5). Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mit Hilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 1).

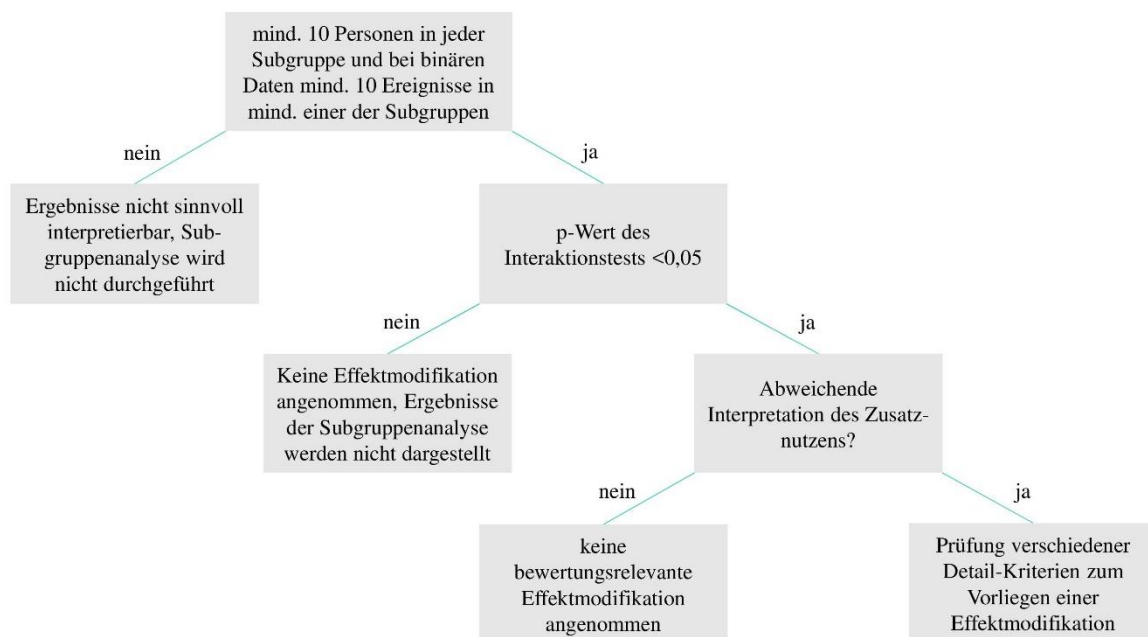


Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen (Eigene Darstellung)

Vor Durchführung des Interaktionstests wird geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patientinnen 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 (5) – sollten diese nicht erfüllt sein, erfolgt lediglich eine deskriptive Darstellung der Subgruppe:

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

	<b>Pembrolizumab + Chemotherapie</b>		<b>Placebo + Chemotherapie</b>	
	Anzahl der Patientinnen	Patientinnen mit Ereignis <sup>a</sup>	Anzahl der Patientinnen	Patientinnen 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 Patientinnen; n: Patientinnen mit Ereignis; TTE: Time-To-Event

- Es müssen mindestens 10 Patientinnen 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 Behandlung\*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 Subpopulation 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 Subpopulation 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 (60, 61):

- 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 Subgruppen nach

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Krankheitsschwere (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-Leistungsstatus 0 vs. ≥ 1)
- Region (Weltgesundheitsorganisation [World Health Organization, WHO] Stratum A vs. Rest der Welt)

dargestellt. Für alle patientenrelevanten Endpunkte und alle relevanten SOC/PT werden zusätzlich folgende präspezifizierten Subgruppen (Stratifikationsfaktoren) dargestellt:

- Anwendung von Bevacizumab (Ja vs. Nein)
- FIGO (2009) Stadium IVB zum Zeitpunkt der Diagnose (Ja vs. Nein)

- PD-L1-Status ( $1 \leq \text{CPS} < 10$  vs.  $\text{CPS} \geq 10$ )<sup>8</sup>

Für den primären Endpunkt Gesamtüberleben wird zudem folgende präspezifizierte Subgruppenanalyse durchgeführt:

- Abstammung (Weiß vs. Nicht-Weiß)

#### 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>9</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>10</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>11</sup> und Rücker (2012)<sup>12</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>13</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

---

<sup>8</sup> Im Rahmen der Zulassung kam es zu einer Einschränkung der Gesamtpopulation auf die Subpopulation der Patientinnen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $\text{CPS} \geq 1$ ), daher entfällt die Betrachtung der Patientinnen ohne PD-L1-exprimierenden Tumoren.

<sup>9</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>10</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>11</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>12</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>13</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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>14, 15, 16</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.*
- *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 Therapie nach ärztlicher Maßgabe identifiziert wurde, wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier abgesehen.

---

<sup>14</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>15</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>16</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.

### 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 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer <sup>b</sup> ggf. Datenschnitt	Therapiearme
KEYNOTE 826	ja	ja <sup>a</sup>	laufend	Geschätzte Studiendauer: 45 Monate  <u>Datenschnitt:</u> Interimsanalyse I: 03.05.2021	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen für 24 Monate UND Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. Infusion + Cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. Infusion alle drei Wochen für 6 Zyklen ± Bevacizumab 15 mg/kg i. v. Infusion alle drei Wochen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität ODER Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. Infusion alle drei Wochen für 6 Zyklen + Carboplatin AUC 5 i. v. Infusion alle drei Wochen für 6 Zyklen ± Bevacizumab 15 mg/kg i. v. Infusion alle drei

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer <sup>b</sup> ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					<p>Wochen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität</p> <p><u>Kontrollarm:</u></p> <p>Placebo i. v. Infusion alle drei Wochen für 24 Monate</p> <p>UND</p> <p>Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. Infusion alle drei Wochen für 6 Zyklen</p> <p>+ Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. Infusion alle drei Wochen für 6 Zyklen</p> <p>± Bevacizumab 15 mg/kg i. v. Infusion alle drei Wochen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität</p> <p>ODER</p> <p>Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. Infusion alle drei Wochen für 6 Zyklen</p> <p>+ Carboplatin AUC 5 i. v. Infusion alle drei Wochen für 6 Zyklen</p> <p>± Bevacizumab 15 mg/kg i. v. Infusion alle drei Wochen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität</p>
<p>a: Finanzieller Sponsor</p> <p>b: Die Dauer bezieht sich auf die Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen des primären Studienziels/der primären Studienziele</p> <p>AUC: Area Under the Curve; i. v.: Intravenös; kg: Kilogramm; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; KOF: Körperoberfläche; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 4-5 ist der 04. Mai 2022.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

#### **4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

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

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

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

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

#### **Patientengruppe a) Erstlinie**

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 04. Mai 2022 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab ergab insgesamt 134 Treffer. Nach automatisiertem und händischem

Ausschluss der Duplikate (n = 54) wurden die verbleibenden 80 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts, wurden 78 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Zwei verbleibende Publikationen wurden im Volltext gesichtet; eine davon wurde als nicht relevant eingestuft. Die bibliografische Literaturrecherche ergab für das zu bewertende Arzneimittel somit einen relevanten Treffer: Die Publikation von Colombo et. al über die Daten der Studie KEYNOTE 826 erfüllte die Einschlusskriterien für die im vorliegenden Dossier untersuchte Patientenpopulation (Abbildung 2).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A1 angegeben. Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

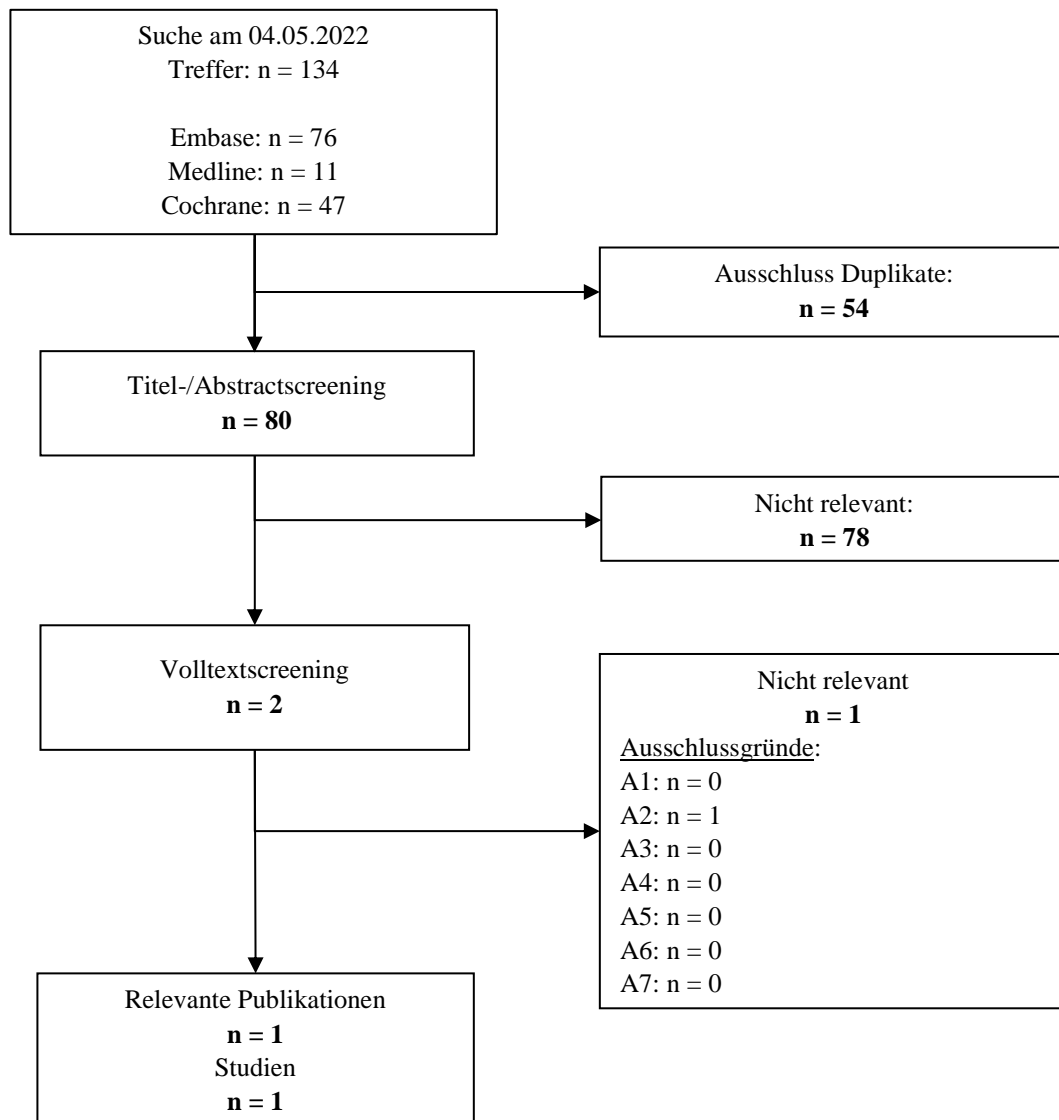


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

***Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt***

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 04. Mai 2022 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab ergab insgesamt 134 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 54) wurden die verbleibenden 80 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts, wurden 78 Publikationen als nicht relevant eingestuft und

ausgeschlossen. Die bibliografische Literaturrecherche ergab für das zu bewertende Arzneimittel somit keinen relevanten Treffer, der Einschlusskriterien für die im vorliegenden Dossier untersuchte Patientenpopulation erfüllt.

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A1 angegeben. Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

#### **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 4-5) 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.*

##### ***Patientengruppe a) Erstlinie***

Die Suche erfolgte am 04. Mai 2022 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde eine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-7). Über das Suchportal der EMA oder AMIce konnten bei der Suche am 04. Mai 2022 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation oder den Studienbericht identifiziert werden.

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B1 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-7: 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 826	ClinicalTrials.gov: NCT03635567 (62) EU-CTR: 2018-001440-53 (63) ICTRP: 2018-001440-53 (64)	ja	nein	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder – ergebnisse</p> <p>EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

***Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt***

Die Suche erfolgte am 04. Mai 2022 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B1 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 4-7 ist der 04. 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 4-5) 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.*

### ***Patientengruppe a) Erstlinie***

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierte, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Studie KEYNOTE 826, erfolgte am 04. Mai 2022 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- KEYNOTE 826
- 3475-826
- MK-3475-826
- NCT03635567 (NCT-Nummer)
- 2018-001440-53 (EudraCT-Nummer)

Die identifizierten Bewertungsverfahren mit den Verfahrensnummern

- 2019-10-01-D-473
- 2021-04-01-D-653

wurden auf relevante Informationen in Modulen 4, in der Nutzenbewertung des IQWiG und in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA durchsucht.

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie KEYNOTE 826 (siehe Tabelle 4-8).

### ***Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt***

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierte, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Studie KEYNOTE 826, erfolgte am 04. Mai 2022 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- KEYNOTE 826
- 3475-826
- MK-3475-826



- NCT03635567 (NCT-Nummer)
- 2018-001440-53 (EudraCT-Nummer)

Die identifizierten Bewertungsverfahren mit den Verfahrensnummern

- 2019-10-01-D-473
- 2021-04-01-D-653

wurden auf relevante Informationen in Modulen 4, in der Nutzenbewertung des IQWiG und in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA durchsucht.

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie KEYNOTE 826 (siehe Tabelle 4-8).

Tabelle 4-8: 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 / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-8 ist der 04. 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 4-9: 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>placebokontrolliert</b>						
<b>Patientengruppe a) Erstlinie</b>						
KEYNOTE 826	ja	ja	nein	ja (65)	ja (62-64)	ja (66)
<b>Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt</b>						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

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

#### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften*

*Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 826	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, Phase III, doppelblind, multizentrisch	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom <sup>a</sup>	<p><u>Studienpopulation:</u> Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie<sup>b</sup> ± Bevacizumab (N<sup>c</sup> = 308) Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab<sup>b</sup> (N<sup>c</sup> = 309)</p> <p><u>Relevante Subpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 1:</u> Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>b</sup> (N<sup>d</sup> = 273) Placebo + Chemotherapie<sup>b</sup> (N<sup>d</sup> = 275)</p>	<p><u>Screening:</u> Bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn</p> <p><u>Behandlung:</u> Bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität<sup>e</sup></p> <p><u>Nachbeobachtung:</u> 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen</p> <p><u>Datenschnitte:</u> Interimsanalyse I: 03.05.2021</p>	<p><u>151 Studienzentren in 19 Ländern:</u> Argentinien (6) Australien (5) Chile (5) Deutschland (9) Frankreich (5) Israel (7) Italien (6) Japan (15) Kanada (14) Kolumbien (7) Südkorea (4) Mexiko (7) Peru (7) Russland (10) Spanien (5) Taiwan (6) Türkei (7) Ukraine (6) USA (20)</p> <p><u>Studienperiode:</u></p>	<p><u>Primäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Objektive Ansprechrage, Komplette Remission, Dauer des Ansprechens, Nebenwirkungen,</p> <p><u>Explorative Endpunkte:</u> Krankheits-symptomatik und Gesundheitszustand (Symptomskalen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24, EQ-5D VAS), Gesundheits-bezogene Lebensqualität (Funktionsskalen</p>

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					Die Studie ist noch laufend	EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24)
<p>a: Die Studie KEYNOTE 826 umfasst alle Patientinnen, unabhängig der PD-L1-Expression. Die gemäß Zulassung für die Nutzenbewertung relevante Population lautet: Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1).</p> <p>b: Chemotherapie: Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin</p> <p>c: Anzahl der Patientinnen: Intention-To-Treat, Studienpopulation</p> <p>d: Anzahl der Patientinnen: Intention-To-Treat, Subpopulation mit CPS ≥ 1</p> <p>e: Weitere Gründe für das Ende einer Behandlung: Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes, administrative Gründe, Abschluss von 6 Zyklen Chemotherapie oder Abschluss einer 24-monatigen Therapie mit Pembrolizumab.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; N: Anzahl der Patientinnen; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

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

Studie	Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab	Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
KEYNOTE 826	<p>Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen für 24 Monate oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-10)</p> <p>UND</p> <p>Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. Infusion alle drei Wochen für 6 Zyklen + Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. Infusion alle drei Wochen für 6 Zyklen ± Bevacizumab 15 mg/kg i. v. Infusion alle drei Wochen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-10)</p> <p>ODER</p> <p>Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. Infusion alle drei Wochen für 6 Zyklen + Carboplatin AUC 5 i. v. Infusion alle drei Wochen für 6 Zyklen ± Bevacizumab 15 mg/kg i. v. Infusion alle drei Wochen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-10)</p>	<p>Placebo i. v. Infusion alle drei Wochen für 24 Monate oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-10)</p> <p>UND</p> <p>Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. Infusion alle drei Wochen für 6 Zyklen + Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. Infusion alle drei Wochen für 6 Zyklen ± Bevacizumab 15 mg/kg i. v. Infusion alle drei Wochen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-10)</p> <p>ODER</p> <p>Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. Infusion alle drei Wochen für 6 Zyklen + Carboplatin AUC 5 i. v. Infusion alle drei Wochen für 6 Zyklen ± Bevacizumab 15 mg/kg i. v. Infusion alle drei Wochen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-10)</p>	<p><u>Erlaubte Begleittherapien:</u> Die für das Wohlergehen der Patientinnen notwendig sind.</p> <p><u>Nicht erlaubte Begleittherapien</u> während der Screening- und Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere antineoplastische Therapien und klinische Prüfmedikationen</li> <li>• Andere Chemotherapien</li> <li>• Strahlentherapien</li> <li>• Lebendimpfstoffe</li> <li>• Glukokortikoide für andere Zwecke als die folgenden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Modulation von Unerwünschtes Ereignis Symptomen mit vermuteter immunologischer Ätiologie</li> <li>• Inhalative Steroide zur Behandlung von Asthma</li> <li>• Tägliche 10 mg physiologisches Prednison</li> <li>• Prophylaktische Kortikosteroide zur Vermeidung allergischer Reaktionen (z. B. auf Paclitaxel und/oder i. v. Kontrastmittel) oder als Prämedikation vor einer Chemotherapie</li> </ul> </li> </ul>
<p>AUC: Area under the Curve; i. v. intravenös; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Subpopulation (PD-L1 CPS  $\geq$  1) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 273	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 275
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Weiblich	273 (100,0)	275 (100,0)
<b>Alter (Jahre)</b>		
Mittelwert (SD)	51,2 (12,0)	50,7 (12,6)
Median (Q1; Q3)	51,0 (42,0; 60,0)	51,0 (40,0; 59,0)
Min, Max	25,0; 82,0	22,0; 78,0
<b>Alter (Jahre), n(%)</b>		
< 65	232 (85,0)	229 (83,3)
$\geq$ 65	41 (15,0)	46 (16,7)
<b>Abstammung, n (%)<sup>c</sup></b>		
Eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas	13 (4,8)	17 (6,2)
Asiaten	57 (20,9)	41 (14,9)
Schwarz oder Afroamerikaner	4 (1,5)	2 (0,7)
Eingeborener Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas und Schwarze oder Afroamerikaner	7 (2,6)	7 (2,5)
Eingeborener Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas und Weiß	15 (5,5)	13 (4,7)
Eingeborener Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas und Weiß und Asiatisch	0 (0,0)	1 (0,4)
Schwarz oder Afroamerikanisch und Weiß	6 (2,2)	6 (2,2)
Nicht zutreffend	17 (6,2)	16 (5,8)
Weiß	153 (56,0)	172 (62,5)
Fehlend	1 (0,4)	0 (0,0)
<b>Ethnie, n (%)</b>		
Hispanisch oder Latino	97 (35,5)	106 (38,5)
Nicht Hispanisch oder Latino	170 (62,3)	165 (60,0)
Nicht berichtet	5 (1,8)	4 (1,5)
Unbekannt	1 (0,4)	0 (0,0)
<b>Region, n (%)<sup>d</sup></b>		
WHO Stratum A	123 (45,1)	115 (41,8)
Rest der Welt	150 (54,9)	160 (58,2)
<b>ECOG-Leistungsstatus, n (%)</b>		
0	160 (58,6)	148 (53,8)
1	111 (40,7)	127 (46,2)
2	1 (0,4)	0 (0,0)
Fehlend	1 (0,4)	0 (0,0)
<b>Stadium bei Erstdiagnose, n (%)<sup>e</sup></b>		
I	55 (20,1)	48 (17,5)
II	76 (27,8)	85 (30,9)
III	5 (1,8)	7 (2,5)
IIIA	4 (1,5)	7 (2,5)
IIIB	41 (15,0)	37 (13,5)
IVA	6 (2,2)	3 (1,1)
IVB	86 (31,5)	88 (32,0)
<b>Krankheitsstatus bei Studienbeginn, n (%)<sup>f</sup></b>		
Metastasierend	56 (20,5)	59 (21,5)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 273	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 275
Persistierend oder rezidivierend mit Fernmetastasen bei Studienbeginn	170 (62,3)	156 (56,7)
Persistierend oder rezidivierend ohne Fernmetastasen bei Studienbeginn	47 (17,2)	60 (21,8)
<b>Histologie des Subtyps von Gebärmutterhalskrebs, n (%)</b>		
Adenokarzinom	47 (17,2)	66 (24,0)
Adenosquamoses Karzinom	13 (4,8)	12 (4,4)
Epidermoides Karzinom	1 (0,4)	0 (0,0)
Indifferentes Karzinom	1 (0,4)	0 (0,0)
Platteneithelkarzinom/ Platteneithelkarzinom	211 (77,3)	197 (71,6)
<b>Vorherige Therapie, n (%)</b>		
Radiochemotherapie (CRT) und Operation	43 (15,8)	48 (17,5)
Bestrahlung und Operation	18 (6,6)	21 (7,6)
Nur CRT	112 (41,0)	103 (37,5)
Ausschließlich Bestrahlung	28 (10,3)	21 (7,6)
Ausschließlich Operation	16 (5,9)	23 (8,4)
Keine Dokumentation einer Vortherapie innerhalb von 28 Tagen vor Studienbeginn	56 (20,5)	59 (21,5)
<b>Stratifizierungsfaktor: Metastasierend (FIGO [2009] Stadium IVB) zum Zeitpunkt der Diagnose, n (%)</b>		
Ja	104 (38,1)	106 (38,5)
Nein	169 (61,9)	169 (61,5)
<b>Stratifizierungsfaktor: PD-L1-Status, n (%)</b>		
CPS < 1	0 (0,0)	0 (0,0)
1 ≤ CPS < 10	115 (42,1)	116 (42,2)
CPS ≥ 10	158 (57,9)	159 (57,8)
<b>Stratifizierungsfaktor: Verwendung von Bevacizumab, n (%)</b>		
Ja	175 (64,1)	176 (64,0)
Nein	98 (35,9)	99 (36,0)
<p>a: Datenschnitt: 03. Mai 2021</p> <p>b: Anzahl der Patientinnen: Intention-to-Treat-Population mit CPS ≥ 1</p> <p>c: Patientinnen in Frankreich können per Gesetz keine Angaben zur Abstammung machen; in diesem Fall wird die Abstammung als nicht zutreffend angegeben.</p> <p>d: WHO Stratum A: Deutschland, Spanien, Frankreich, Italien, Israel, Australien, Japan, Kanada und die Vereinigten Staaten</p> <p>e: Stadium bei der Erstdiagnose nach den Kriterien der FIGO 2009/des NCCN 2017 bestimmt</p> <p>f: Metastasierend schließt Patientinnen mit Befall der paraaortalen Lymphknoten ein</p> <p>CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung</p>		

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Subpopulation (PD-L1 CPS ≥ 1) (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie n (%)	Chemotherapie n (%)
Patienten in der Population <sup>b</sup>	273	275
<b>Status der Studie</b>		
Abgebrochen	120 (44,0)	157 (57,1)
Todesfall	114 (41,8)	153 (55,6)



<b>Studie: KEYNOTE 826<sup>a</sup></b>	<b>Pembrolizumab + Chemotherapie</b>	<b>Chemotherapie</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Lost to follow-up	0 (0,0)	1 (0,4)
Rücknahme der Einverständniserklärung	6 (2,2)	3 (1,1)
Laufend	153 (56,0)	118 (42,9)
<b>Status der Studienmedikation in der Studie</b>		
Begonnen <sup>c</sup>	272	275
Vollständig	7 (2,6)	0 (0,0)
Abgebrochen	169 (62,1)	224 (81,5)
Unerwünschtes Ereignis	31 (11,4)	21 (7,6)
Klinische Progression	12 (4,4)	22 (8,0)
Komplettes Ansprechen	2 (0,7)	1 (0,4)
Ausgeschlossene Medikation	1 (0,4)	0 (0,0)
Entscheidung des Prüfarztes	4 (1,5)	4 (1,5)
Krankheitsprogression	106 (39,0)	156 (56,7)
Protokollverletzung	0 (0,0)	1 (0,4)
Rücknahme der Einverständniserklärung	13 (4,8)	19 (6,9)
Laufend	96 (35,3)	51 (18,5)
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021		
b: Anzahl der Patientinnen: Intention-to-Treat-Population mit CPS $\geq 1$		
c: Anzahl der Patientinnen: All-Participants-As-Treated mit CPS $\geq 1$		
CPS: Combined Positive Score		

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Subpopulation (PD-L1 CPS  $\geq 1$ ) (Rationale für die Auswahl der Chemotherapie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie: KEYNOTE 826<sup>a</sup></b>	<b>CPS <math>\geq 1</math> N=548 n (%)</b>
Randomisiert <sup>b</sup>	548
Behandelt	547 (99,8)
Therapie mit <sup>c</sup>	
Cisplatin + Paclitaxel	19 (3,5)
Cisplatin + Paclitaxel + Bevacizumab	64 (11,7)
Carboplatin + Paclitaxel	192 (35,0)
Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab	253 (46,2)
Therapie mit Carboplatin + Paclitaxel <sup>c,d</sup>	445 (81,2)
Mit Cisplatin Vortherapie <sup>e</sup>	257 (46,9)
Ohne Cisplatin Vortherapie <sup>e</sup>	188 (34,3)
Ohne Cisplatin Vortherapie UND mit medizinischer Rationale <sup>e,f</sup>	103 (18,8)
Ohne Cisplatin Vortherapie UND ohne medizinischer Rationale <sup>e,f</sup>	85 (15,5)
Die Berechnung der Prozentangaben bezieht sich auf die Gesamtzahl der randomisierten Patientinnen	
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021	
b: Anzahl der Patientinnen: Intention-to-Treat-Population mit CPS $\geq 1$	
c: Zu Tag 1 der Studie, basierend auf dem Prüfbogen zur Verabreichung der Studienmedikation	
d: Carboplatin + Paclitaxel +/- Bevacizumab	
e: Cisplatin Vortherapie ist definiert als Dokumentation einer vorherigen Cisplatin Verabreichung	
f: Medizinische Rationale ist definiert als Beobachtung, dass mindestens ein Grund auf die Frage „Wurde eine Behandlung mit Cisplatin + Paclitaxel + / - Bevacizumab vom Prüfarzt gewählt?“, der einem Nutzen-Risiko-Profil zugunsten der ausgewählten Behandlung entspricht,	

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	CPS ≥ 1 N=548 n (%)
im TEA (Treatment Eligibility Assessment) CRF angegeben wurde.	

*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 826 identifiziert.

Bei der Studie KEYNOTE 826 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab bei erwachsenen Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Metastasierung (FIGO [2009] Stadium IVB) zum Zeitpunkt der Diagnose (Ja vs. Nein), Verwendung von Bevacizumab (Ja vs. Nein) und PD-L1-Status (CPS < 1 vs.  $1 \leq \text{CPS} < 10$  vs.  $\text{CPS} \geq 10$ ) in die zwei Studienarme.

Die Studie KEYNOTE 826 umfasst alle Patientinnen, unabhängig der PD-L1-Expression. Für diese Nutzenbewertung wird gemäß Zulassung die Subpopulation der Patientinnen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $\text{CPS} \geq 1$ ) betrachtet. Daher werden im Folgenden ausschließlich die Ergebnisse des Vergleichs zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab und Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab der Subpopulation (PD-L1  $\text{CPS} \geq 1$ ) verwendet.

### **Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer**

Die Studie umfasst eine Screeningphase (bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn) und eine Behandlungsphase von bis zu 24 Monaten. Die Patientinnen, die ein komplettes Ansprechen gemäß RECIST 1.1 nach mindestens 8 Behandlungszyklen mit Pembrolizumab erreicht haben und mindestens zwei weitere Behandlungszyklen nach komplettem Ansprechen erhalten haben,

durften die Behandlung mit Pembrolizumab unterbrechen. Im Falle eines späteren bestätigten Fortschreitens der Krebserkrankung konnte die Behandlung mit Pembrolizumab für 17 weitere Zyklen fortgesetzt werden („Second Course Phase“). Darüber hinaus durften Patientinnen mit einer stabilen Erkrankung, einem kompletten Ansprechen nach 24 Monaten Behandlung mit Pembrolizumab, die ein bestätigtes Fortschreiten der Krebserkrankung ausweisen und keine andere Folgetherapie nach der Behandlung mit Pembrolizumab erhalten haben, ebenfalls die Behandlung mit 17 weiteren Zyklen Pembrolizumab aufnehmen. Im Interventionsarm befanden sich zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts (03. Mai 2021) keine Patientinnen in der Second Course Phase.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 10,3 Monate im Interventionsarm und 7,6 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben betrug 18,3 Monate im Interventionsarm und 16,3 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) betrug 12,5 Monate im Interventionsarm und 9,1 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand EORTC QLQ-CX24 betrug 12,7 Monate im Interventionsarm und 9,1 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand EQ-5D VAS betrug 11,7 Monate im Interventionsarm und 8,6 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer war mit 11,3 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen gesamt und mit 12,9 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Interventionsarm länger im Vergleich zum Kontrollarm mit 8,6 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und mit 10,5 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

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

### **Datenschnitte**

Für die KEYNOTE 826 liegt zum Zeitpunkt der Einreichung ein Datenschnitt vor.

#### ***Erster Datenschnitt vom 03. Mai 2021 (Interimsanalyse I – präspezifiziert)***

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse, welche ereignisgetrieben nach 182 Ereignissen in der Subpopulation (PD-L1 CPS  $\geq$  10) im primären Endpunkt

Progressionsfreies Überleben und ca. 28 Monate nach Randomisierung geplant war. Zu diesem Zeitpunkt wurden ca. 337 Ereignisse in der Subpopulation (PD-L1 CPS  $\geq$  1) erwartet.

Weitere geplante Datenschnitte sind wie folgt:

### **Finale Analyse (präspezifiziert)**

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse, welche ereignisgetrieben nach 184 Ereignissen in der Subpopulation (PD-L1 CPS  $\geq$  10) im primären Endpunkt Gesamtüberleben und ca. 44 Monate nach Randomisierung geplant ist.

Eine detaillierte Übersicht zu den Datenschnitten bietet Tabelle 4-15.

Tabelle 4-15 Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 826

<b>Datenschnitt<sup>a,b</sup></b>	<b>Zeitpunkt des Datenschnitts</b>	<b>Endpunkte/ Endpunktkategorien</b>	<b>Relevanz für Zusatznutzenableitung</b>
Erster Datenschnitt Interimsanalyse I (präspezifiziert)	03.05.2021	Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung
Finale Analyse	Geplant	Gesamtüberleben	Datenschnitt noch nicht erfolgt

a: Es gab keine Änderungen der geplanten Datenschnitte aufgrund der COVID-19-Pandemie.  
b: Der finale Datenschnitt findet ereignisgetrieben nach 184 Todesfällen in der Subpopulation (PD-L1 CPS  $\geq$  10) statt.  
CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

## **Patientencharakteristika**

### **Charakterisierung der Subpopulation (PD-L1 CPS $\geq$ 1)**

Insgesamt wurden in der Studie KEYNOTE 826 617 Patientinnen randomisiert, davon 308 Patientinnen in den Interventionsarm (Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab) und 309 Patientinnen in den Vergleichsarm (Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab). Im Rahmen der Zulassung kam es zu einer Einschränkung der Gesamtpopulation auf die Subpopulation der Patientinnen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1). Von den 308 Patientinnen im Interventionsarm hatten 273 Patientinnen PD-L1-exprimierende Tumoren (CPS  $\geq$  1) und im Vergleichsarm hatten 275 Patientinnen PD-L1-exprimierende Tumoren (CPS  $\geq$  1). Diese Subpopulation der Studie KEYNOTE 826, Patientinnen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1), wird in die APaT-Population eingeschlossen.

Das mittlere Alter der Patientinnen war 51,2 Jahre im Interventionsarm und 50,7 Jahre im Kontrollarm. In beide Studienarme wurden nur Frauen eingeschlossen. In Bezug auf die Region waren die Patientinnen in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (WHO Stratum A:

45,1 % im Interventionsarm und 41,8 % im Kontrollarm; Rest der Welt: 54,9 % im Interventionsarm und 58,2 % im Kontrollarm). Hinsichtlich der Abstammung wurden mehrheitlich Patientinnen mit weißer Hautfarbe eingeschlossen, 56,0 % im Interventionsarm und 62,5 % im Kontrollarm. Auch beim ECOG-Leistungsstatus zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (ECOG-Leistungsstatus von 0: 58,6 % im Interventionsarm und 53,8 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 1: 40,7 % im Interventionsarm und 46,2 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 2: 0,4 % im Interventionsarm und 0,0 % im Kontrollarm)

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Patientenmerkmale (siehe Tabelle 4-12). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patientinnen unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher ausgeschlossen werden.

### **Bewertung auf Grundlage der Subpopulation (PD-L1 CPS $\geq$ 1)**

Im Rahmen der Zulassung kam es zu einer Einschränkung der Gesamtpopulation auf die Subpopulation der Patientinnen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1). Die Verwendung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zulassungskonform und auch die zVT mit Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab im Kontrollarm wird vollständig abgebildet (siehe Tabelle 4-14).

### ***Umsetzung der zVT im Rahmen der KEYNOTE 826***

Von insgesamt 548 randomisierten Patientinnen (PD-L1 CPS  $\geq$  1) erhielten 445 Patientinnen (81,2 %) eine Carboplatin-haltige Therapie und 83 Patientinnen (15,2 %) eine Cisplatin-haltige Therapie. Die Carboplatin-haltige Therapiewahl des Arztes für Patientinnen (PD-L1 CPS  $\geq$  1) wurde mehrheitlich getroffen, weil die Patientinnen (PD-L1 CPS  $\geq$  1) bereits eine Cisplatin-haltige Vortherapie erhalten haben (46,9 %) oder eine dokumentierte medizinische Rationale gegen eine Therapie mit Cisplatin spricht (18,8 %). Eine medizinische Rationale ist dokumentiert, wenn im Treatment Eligibility Assessment Case Report Form (CRF) mindestens ein Grund für die Wahl einer Cisplatin-haltige Therapie vom Prüfarzt gewählt wurde, welcher einem Nutzen-Risiko-Profil zugunsten der Therapie mit Cisplatin entspricht. 85 von den 548 randomisierten Patientinnen (PD-L1 CPS  $\geq$  1) (15,5 %), welche in der KEYNOTE 826 eine Carboplatin-haltige Therapie erhielten, hatten weder eine Cisplatin-haltige Vortherapie noch eine durch den Prüfarzt dokumentierte medizinische Rationale, warum im Rahmen der Studie KEYNOTE 826 gegen eine Therapie mit Cisplatin entschieden wurde.

Die Subpopulation erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1) kann somit als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden.

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

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 826 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen

Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

#### 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 4-16: 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 826	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 826 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 826 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser doppelblinden Studie waren Patientinnen 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 826 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 4-17: 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 826	ja	ja	ja	ja
a: Mortalität: Gesamtüberleben b: Morbidität: Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod), Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) c: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24) d: Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; 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 4-18: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 826	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patientinnen, die im Verlauf der Studie nicht versterben, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patientinnen, die zum Datenschnitt vom 03. Mai 2021 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Nach Abbruch der Studienmedikation werden die Patientinnen 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 Datenschnitt vom 03. Mai 2021 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population mit PD-L1 CPS <math>\geq</math> 1.</p>
CPS: Combined Positive Score; ITT: Intention-To-Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

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

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

Tabelle 4-19: 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 826</b>						
Gesamtüberleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 826 als niedrig eingestuft. Die Patientinnen als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patientinne n mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patientinne n 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	273	118 (43,2)	Nicht erreicht [19,8; -]	275	154 (56,0)	16,3 [14,5; 19,4]	0,64 [0,50; 0,81]	< 0,001

a: Datenschnitt: 03. Mai 2021  
b: Anzahl der Patientinnen: Intention-to-Treat-Population mit CPS  $\geq$  1  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Metastasierend (FIGO [2009] Stadium IVB) zum Zeitpunkt der Diagnose, Entscheidung des Prüfarztes, Bevacizumab einzusetzen, und PD-L1-Status  
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall, FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics, PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (PD-L1 CPS  $\geq$  1) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,50; 0,81]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patientinnen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 36 %. Die mediane Überlebenszeit wurde bei Patientinnen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab behandelt wurden, nicht erreicht und lag bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhalten haben, bei 16,3 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 53,0 % im Interventionsarm und 41,7 % im Kontrollarm (Tabelle 4-20 und Abbildung 3).

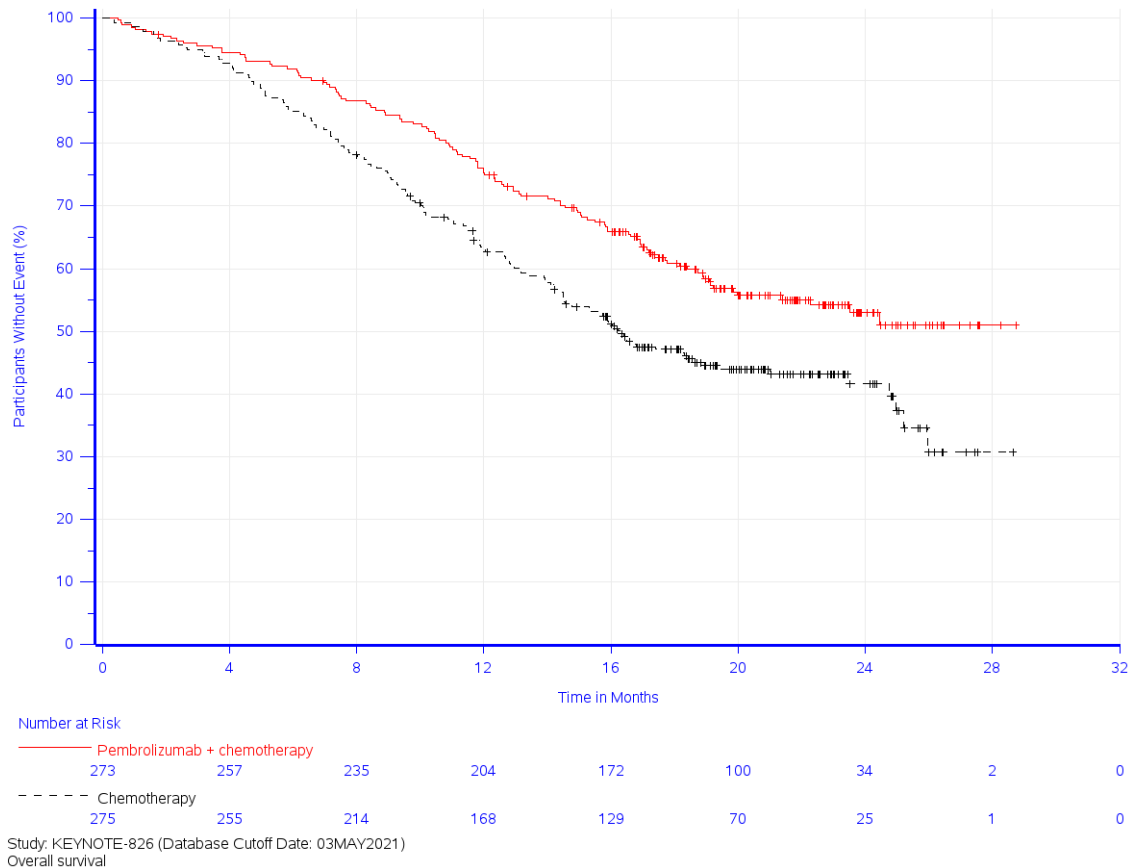


Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

*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 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 4-21: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 826	<p><b>Hauptanalyse</b></p> <p>Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Die onkologische Folgetherapie kann eine systemische Therapie und/oder eine Radiotherapie sein. Patientinnen ohne onkologische Folgetherapie oder Tod werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patientinnen ohne Ereignis (onkologische Folgetherapie oder Tod) zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts und die nach dem Datenschnitt vom 03. Mai 2021 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Onkologische Therapien mit fehlendem Startdatum, oder bei denen das Startdatum vor dem Ende der letzten Studienmedikation liegt, werden nicht als Folgetherapien betrachtet.</p> <p><b>Ergänzende Analyse</b></p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur oben genannten Operationalisierung die Zeit bis zur ersten Folgetherapie, definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie, dargestellt. Patientinnen ohne onkologische Folgetherapie werden zum Zeitpunkt des Todes oder, wenn sie im Verlauf der Studie nicht versterben, zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, zensiert. Patientinnen, die nach dem Datenschnitt vom 03. Mai 2021 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Onkologische Therapien mit fehlendem Startdatum, oder bei denen das Startdatum vor dem Ende der letzten Studienmedikation liegt, werden nicht als Folgetherapien betrachtet.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 03. Mai 2021 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population mit PD-L1 CPS <math>\geq 1</math>.</p>
CPS: Combined Positive Score; ITT: Intention-To-Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

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

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

Tabelle 4-22: 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 826</b>						
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Patientinnen als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patientinnen einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor, und es gibt 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 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie:	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignissen (%) N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignissen (%) N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>	
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod <sup>f</sup>	273	147 (53,8)	17,1 [14,8; 22,3]	275	200 (72,7)	11,5 [10,1; 12,7]	0,57 [0,46; 0,71]	< 0,001

a: Datenschnitt: 03. Mai 2021  
b: Anzahl der Patientinnen: Intention-to-Treat-Population mit CPS  $\geq$  1  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Metastasierend (FIGO [2009] Stadium IVB)

Studie:	KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
		Patientinne n mit N <sup>b</sup> Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patientinne n mit N <sup>b</sup> Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
zum Zeitpunkt der Diagnose, Entscheidung des Prüfarztes, Bevacizumab einzusetzen, und PD-L1-Status							
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)							
f: Die nachfolgende onkologische Therapie umfasst nachfolgende onkologische systemische antineoplastische Mittel, antineoplastische Strahlentherapien und eine zweite Behandlung mit Pembrolizumab für Patientinnen, die in den Pembrolizumab + Chemotherapie-Arm randomisiert wurden							
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall							

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (PD-L1 CPS  $\geq$  1) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,46; 0,71];  $p < 0,001$ ) von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patientinnen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab behandelt wurden, bei 17,1 Monaten und bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhalten haben, bei 11,5 Monaten (Tabelle 4-23 und Abbildung 4).



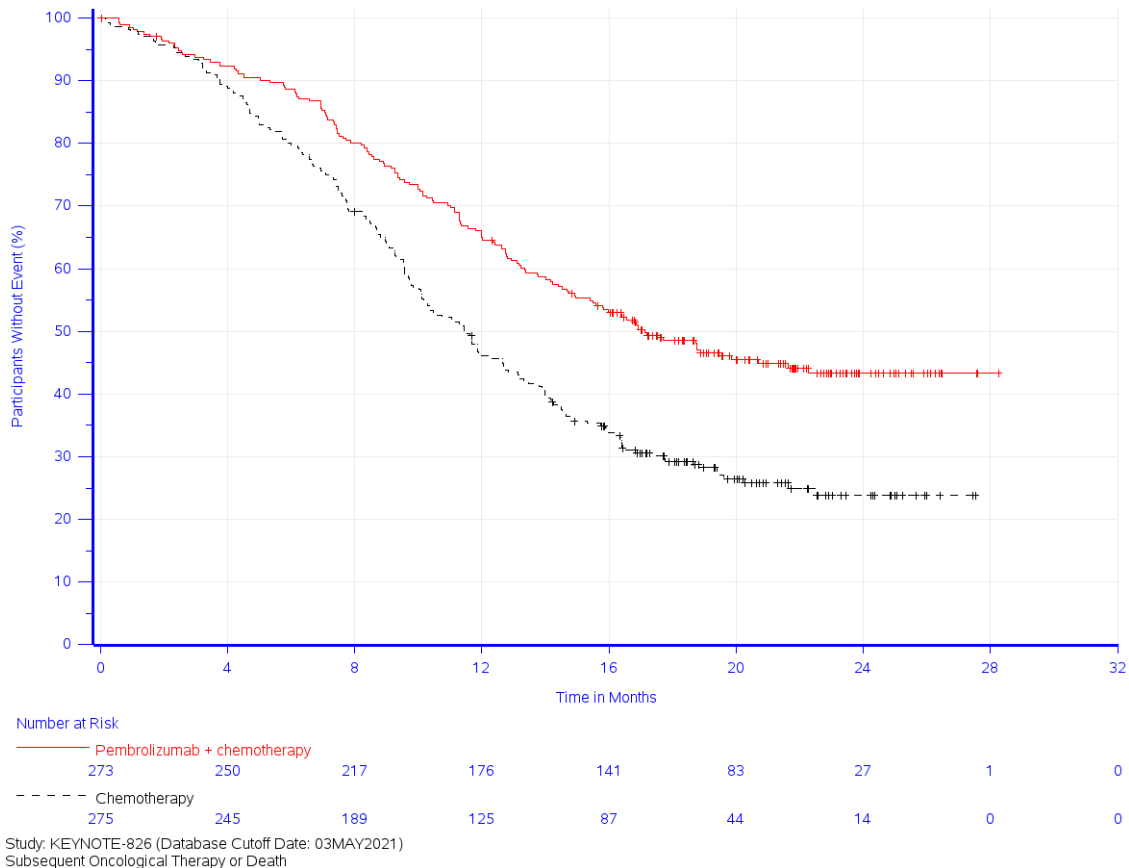


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (PD-L1 CPS ≥ 1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

**Ergänzende Analyse**

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (PD-L1 CPS ≥ 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patientinne n mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patientinne n 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>
Zeit bis zur ersten Folgetherapie <sup>f</sup>	273	75 (27,5)	Nicht erreicht [-; -]	275	96 (34,9)	21,7 [16,4; -]	0,62 [0,46; 0,84]	0,002

a: Datenschnitt: 03. Mai 2021

b: Anzahl der Patientinnen: Intention-to-Treat-Population mit CPS ≥ 1

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

d: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Metastasierend (FIGO [2009] Stadium IVB) zum Zeitpunkt der Diagnose, Entscheidung des Prüfarztes, Bevacizumab einzusetzen, und PD-L1-Status

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

f: Die nachfolgende onkologische Therapie umfasst nachfolgende onkologische systemische antineoplastische Mittel, antineoplastische Strahlentherapien und eine zweite Behandlung mit Pembrolizumab für Patientinnen, die in den Pembrolizumab + Chemotherapie-Arm randomisiert wurden

CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie (PD-L1 CPS  $\geq 1$ ) bestätigt dieses Ergebnis (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,46; 0,84];  $p = 0,002$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde bei Patientinnen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab behandelt wurden, nicht erreicht und lag bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhalten haben, bei 21,7 Monaten (Tabelle 4-24 und Abbildung 5).

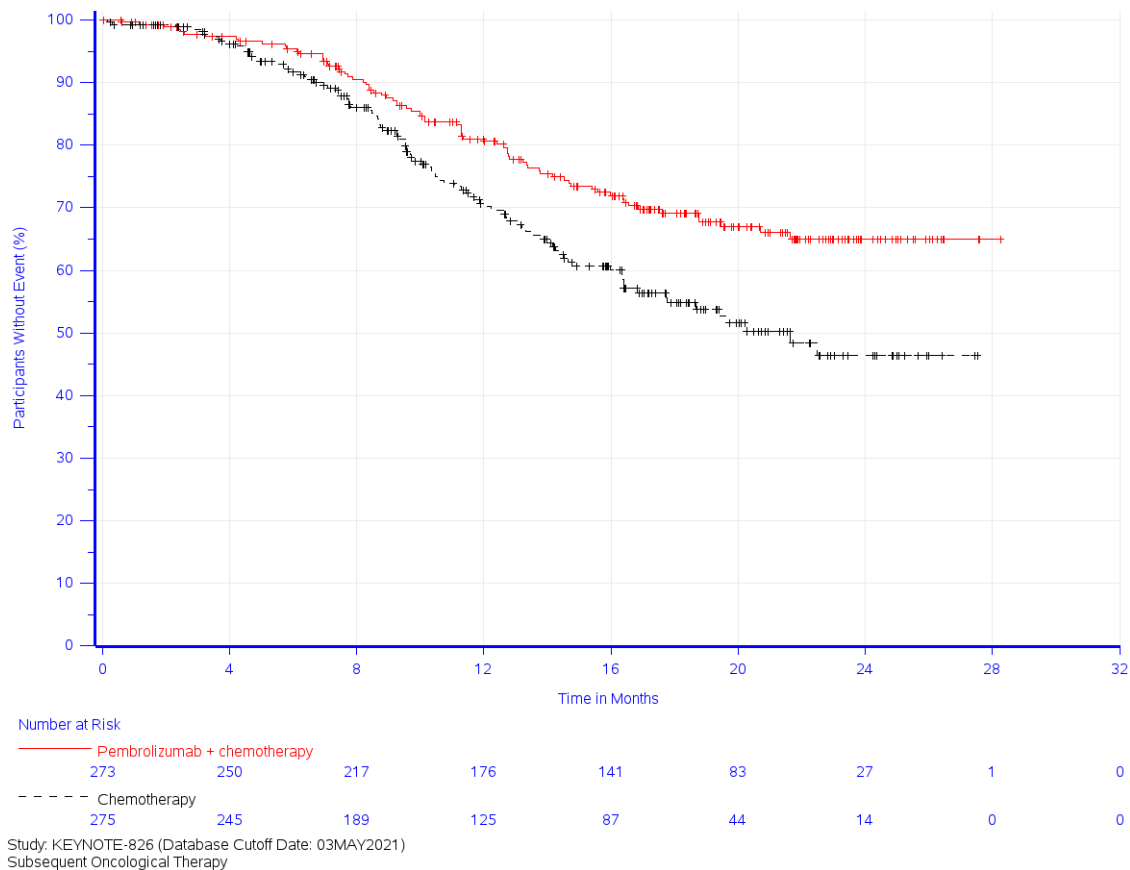


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (PD-L1 CPS  $\geq 1$ ) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

### Ergänzende Übersicht der ersten Folgetherapien

Nachfolgend sind die jeweiligen ersten onkologischen Folgetherapien (Tabelle 4-25) und die ersten onkologischen systemischen Folgetherapien (Tabelle 4-26) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie aufgeführt.

Tabelle 4-25: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien (PD-L1 CPS  $\geq$  1) in der Studie KEYNOTE 826

Erste onkologische Folgetherapie	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 273	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 275
<b>Erste onkologische Folgetherapie, n (%)</b>		
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie <sup>c</sup>	45 (16,5)	61 (22,2)
Erste Folgetherapie war eine Radiotherapie	14 (5,1)	18 (6,5)
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie und Radiotherapie <sup>d</sup>	16 (5,9)	17 (6,2)
Verstorben ohne eine Folgetherapie erhalten zu haben <sup>e</sup>	73 (26,7)	104 (37,8)
Haben keine Folgetherapie erhalten	125 (45,8)	75 (27,3)
<p>a: Datenschnitt: 03. Mai 2021</p> <p>b: Anzahl der Patientinnen: Intention-to-Treat-Population mit CPS <math>\geq</math> 1</p> <p>c: Nachfolgende onkologische systemische Therapien sind die Medikamente, die auf der Grundlage der Überprüfung aller Medikamente und therapeutischen Klassen auf der Seite "Onkologische Medikamente und Biologika während der Nachbeobachtung" des CRF von MSD-Deutschland identifiziert wurden.</p> <p>d: Patientinnen die sowohl eine systemische Therapie, als auch Radiotherapie erhalten haben, werden nur einmal in der kombinierten Kategorie gewertet.</p> <p>e: Es gab eine Patientin, der keine Behandlung im Rahmen der Studie erhielt; sie ist in der Kategorie "Gestorben, ohne eine anschließende Therapie erhalten zu haben" gelistet.</p> <p>CPS: Combined Positive Score</p>		

Tabelle 4-26: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien (PD-L1 CPS  $\geq$  1) in der Studie KEYNOTE 826

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Therapiekategorie <sup>b</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>d</sup> = 273)	Chemotherapie (N <sup>d</sup> = 275)
Therapiebegriff <sup>c</sup>		
Patientinnen, die als erstes eine systemische Folgetherapie erhalten haben	61 (22,3)	78 (28,4)
Anthracycline und verwandte Substanzen	1 (0,4)	0 (0,0)
Pegyliertes liposomales Doxorubicin-Hydrochlorid	1 (0,4)	0 (0,0)
Angiogenese-Hemmer	4 (1,5)	13 (4,7)
Bevacizumab	4 (1,5)	13 (4,7)
Folsäure Analoga	0 (0,0)	1 (0,4)
Pemetrexed	0 (0,0)	1 (0,4)
Monoklonale Antikörper	6 (2,2)	27 (9,8)
Bevacizumab	4 (1,5)	13 (4,7)
Pembrolizumab	1 (0,4)	9 (3,3)
Tisotumab Vedotin	0 (0,0)	2 (0,7)
Atezolizumab	0 (0,0)	1 (0,4)
Bintrafusp Alfa	0 (0,0)	1 (0,4)
Cemiplimab	0 (0,0)	1 (0,4)
Dostarlimab	0 (0,0)	1 (0,4)
Durvalumab	1 (0,4)	0 (0,0)
Naptumomab Estafenatox	1 (0,4)	0 (0,0)
Obinutuzumab	1 (0,4)	0 (0,0)
Stickstoffsenf-Analoga	0 (0,0)	1 (0,4)
Ifosfamide	0 (0,0)	1 (0,4)
Andere antineoplastische Wirkstoffe	13 (4,8)	16 (5,8)
Topotecan	5 (1,8)	7 (2,5)
Irinotecan	4 (1,5)	4 (1,5)
Irinotecan Hydrochlorid	2 (0,7)	3 (1,1)
Topotecan-Hydrochlorid	2 (0,7)	0 (0,0)
Alks 4230	0 (0,0)	1 (0,4)
Niraparib	0 (0,0)	1 (0,4)

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>d</sup> = 273)	Chemotherapie (N <sup>d</sup> = 275)
<b>Therapieklasse<sup>b</sup></b>		
<b>Therapiebegriff<sup>c</sup></b>		
Platinverbindungen	32 (11,7)	35 (12,7)
Carboplatin	23 (8,4)	22 (8,0)
Cisplatin	9 (3,3)	11 (4,0)
Nedaplatin	0 (0,0)	1 (0,4)
Oxaliplatin	0 (0,0)	1 (0,4)
Propofol	0 (0,0)	2 (0,7)
Cabozantinib	0 (0,0)	1 (0,4)
Selumetinib	0 (0,0)	1 (0,4)
Pyrimidin Analoga	18 (6,6)	22 (8,0)
Gemcitabin	10 (3,7)	18 (6,5)
Gemcitabin Hydrochlorid	3 (1,1)	1 (0,4)
Fluorouracil	2 (0,7)	2 (0,7)
Capecitabin	2 (0,7)	1 (0,4)
Tegafur	1 (0,4)	0 (0,0)
Taxane	21 (7,7)	17 (6,2)
Paclitaxel	20 (7,3)	16 (5,8)
Docetaxel	1 (0,4)	1 (0,4)
Vinca-Alkaloide und Analoga	3 (1,1)	2 (0,7)
Vinorelbin	3 (1,1)	2 (0,7)

a: Datenschnitt: 03. Mai 2021  
b: Eine bestimmte Therapieklasse erscheint nur dann, wenn das Inzidenzkriterium > 0 % (nach Rundung) in einer oder mehreren der Spalten erfüllt ist. Eine Patientin mit mehreren verabreichten systemischen Therapien einer Therapieklasse wird nur einmal zu dieser gerechnet.  
c: Jede Patientin wird nur einmal in der Kategorie der systemischen Therapien, in denen er ein Ereignis hatte, gewertet  
d: Anzahl der Patientinnen: Intention-to-Treat-Population mit CPS ≥1  
CPS: Combined Positive Score

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 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 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 826	<b>Krankheitssymptomatik:</b>

Studie	Operationalisierung
	<p>Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 8<sup>a</sup> Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Version 3.0 und die 5 Symptomskalen des EORTC QLQ-CX24 Fragebogens Version 1.0 herangezogen.</p> <p>Der <u>EORTC QLQ-C30</u> umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten<sup>a</sup>. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung.</p> <p>Der krankheitsspezifische <u>EORTC QLQ-CX24</u> ist ein validiertes Instrument und umfasst 24 Fragen, von denen bis zu 5 Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Symptomerleben, Lymphödeme, Periphere Neuropathie, Menopausale Symptome, Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben. 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 die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (67) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. Verändert sich bei einer Patientin der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (16). Aufgrund der methodischen Vorgaben des G-BA wird die Analyse mit 15 % der Skalenspannweite, entsprechend 15 Punkte, dargestellt (17).</p> <p><b>Gesundheitszustand:</b></p> <p>Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wird die VAS des EQ-5D herangezogen.</p> <p>Der <u>EQ-5D</u> ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes (12). 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 (45).</p> <p>Anhand der VAS schätzt die Patientin ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einer Patientin der Wert der VAS um mindestens 7 bzw. 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (44). Aufgrund der methodischen Vorgaben des G-BA wird die Analyse mit 15 % der Skalenspannweite, entsprechend 15 Punkte, dargestellt (17).</p> <p><b>Analyse</b></p> <p>Von einer ersten klinisch relevanten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich die Patientin von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um 15 Punkte beim EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-CX24 und bei der EQ-5D VAS verschlechtert.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Das Vorgehen der Analyse Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung basiert auf der Annahme der nicht-informativen Zensurierung. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der letzten Auswertung keine Verschlechterung erfahren haben, werden zensuriert. Patientinnen ohne Werte zu Studienbeginn werden an Tag 1 zensuriert (d. h. zum Tag der ersten Behandlungsexposition).</p> <p><b>Auswertung über den Studienverlauf</b></p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Auswertung über den Studienverlauf der einzelnen Symptomskalen und der VAS dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwertes und des Standardfehlers über den Zeitverlauf.</p> <p>Die EORTC QLQ-C30-, EORTC QLQ-CX24- und EQ-5D-Fragebögen wurden gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Woche 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 87, 93, und 99 erhoben.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 03. Mai 2021 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population mit PD-L1 CPS <math>\geq 1</math>.</p>
<p>a: Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des jeweiligen Lebensstandards abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist (7). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.</p>	<p>CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; VAS: Visuelle Analogskala</p>

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24) 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 826</b>						
EORTC QLQ-C30 <sup>b</sup>	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EORTC QLQ-CX24 <sup>c</sup>	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 Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung Patientenberichteter Endpunkte vorlag.</p> <p>b: Dies umfasst die Darstellung der acht Symptomskalen.</p> <p>c: Dies umfasst die Darstellung der fünf Symptomskalen.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 826 als niedrig eingestuft. Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgte durch die verblindeten Patientinnen. 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 Patientinnen, 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, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die Rücklaufquoten betragen bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24, EQ-5D VAS) bis Woche 15 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 18 betragen die Rücklaufquoten erstmals unter 70 % im Vergleichsarm und ab Woche 33 in beiden Behandlungsarmen. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24 und der EQ-5D VAS, befindet sich in Anhang 4-G.

Das Verzerrungspotenzial wird 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.*

## Hauptanalyse

Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24) (PD-L1 CPS  $\geq$  1) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	KEYNOTE	Patientinnen mit Ereignis <sup>c</sup> N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis <sup>c</sup> N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f</sup>	
EORTC QLQ-C30 Symptom-Skalen (15 Punkte)								
Erschöpfung	246	159 (64,6)	3,7 [2,8; 4,6]	253	151 (59,7)	3,6 [2,9; 4,9]	1,06 [0,85; 1,33]	0,613
Übelkeit und Erbrechen	246	170 (69,1)	2,9 [2,4; 3,7]	253	171 (67,6)	2,7 [2,1; 3,9]	0,99 [0,80; 1,22]	0,912
Schmerzen	246	155 (63,0)	4,5 [3,4; 5,8]	253	164 (64,8)	3,4 [2,3; 4,7]	0,94 [0,76; 1,18]	0,607
Dyspnoe	246	164 (66,7)	3,6 [2,8; 4,6]	253	140 (55,3)	6,2 [3,6; 8,3]	1,30 [1,03; 1,63]	0,025
Schlaflosigkeit	246	141 (57,3)	5,5 [3,7; 7,6]	253	137 (54,2)	6,3 [4,9; 8,7]	1,08 [0,85; 1,36]	0,544
Appetitverlust	246	144 (58,5)	5,5 [4,2; 8,3]	253	139 (54,9)	5,9 [4,5; 7,6]	0,99 [0,78; 1,25]	0,925
Verstopfung	246	142 (57,7)	4,1 [2,2; 6,9]	253	148 (58,5)	4,7 [3,0; 7,0]	0,99 [0,78; 1,25]	0,924
Diarrhö	246	146 (59,3)	4,2 [2,9; 7,0]	253	131 (51,8)	6,5 [4,9; 9,9]	1,21 [0,95; 1,54]	0,116
EORTC QLQ-CX24 Symptom-Skalen (15 Punkte)								
Symptomerleben	244	70 (28,7)	Nicht erreicht [-; -]	251	63 (25,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,74; 1,46]	0,831
Lymphödem	244	123 (50,4)	9,7 [6,3; 17,4]	251	112 (44,6)	11,1 [6,2; -]	1,06 [0,82; 1,37]	0,654
Periphere Neuropathie	244	207 (84,8)	1,4 [1,0; 1,6]	251	197 (78,5)	1,7 [1,4; 2,1]	1,22 [1,00; 1,49]	0,049
Menopausale Symptome	244	134 (54,9)	5,5 [3,0; 9,1]	251	126 (50,2)	6,9 [5,0; 12,1]	1,14 [0,89; 1,46]	0,285
Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben	234	73 (31,2)	Nicht erreicht [-; -]	244	65 (26,6)	Nicht erreicht [16,3; -]	1,02 [0,73; 1,43]	0,918
EQ-5D (15 Punkte)								
VAS	248	116 (46,8)	14,7 [8,0; -]	254	133 (52,4)	7,3 [5,0; 13,1]	0,76 [0,59; 0,98]	0,034
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021								
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS $\geq$ 1								



Studie: 826 <sup>a</sup>	KEYNOTE	Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
		Patientinnen mit Ereignis <sup>c</sup> N <sup>b</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis <sup>c</sup> N <sup>b</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f</sup>
<p>c: Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Behandlungsdosis bis zum ersten Auftreten eines Anstiegs der EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-CX24-Symptomwerte um 15 Punkte oder mehr gegenüber dem Ausgangswert bzw. bis zum ersten Auftreten eines Rückgangs des EQ-5D-VAS-Wertes um 15 Punkte oder mehr gegenüber dem Ausgangswert.</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>e: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Metastasierend (FIGO [2009] Stadium IVB) zum Zeitpunkt der Diagnose, Entscheidung des Prüfarztes, Bevacizumab einzusetzen, und PD-L1-Status</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire -Core 30; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala</p>							

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte beim EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) in der Symptomskala Dyspnoe (HR [95 %-KI]: 1,30 [1,03; 1,63]; p = 0,025) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab (Tabelle 4-29 und Abbildung 6 bis Abbildung 13). Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte lässt sich in der Symptomskala Periphere Neuropathie des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,22 [1,00; 1,49]; p = 0,049) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab feststellen (Tabelle 4-29 und Abbildung 14 bis Abbildung 18). Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-CX24 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand lässt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte bei der VAS des EQ-5D (PD-L1 CPS  $\geq$  1) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,59; 0,98]; p = 0,034) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab feststellen (Tabelle 4-29 und Abbildung 19).

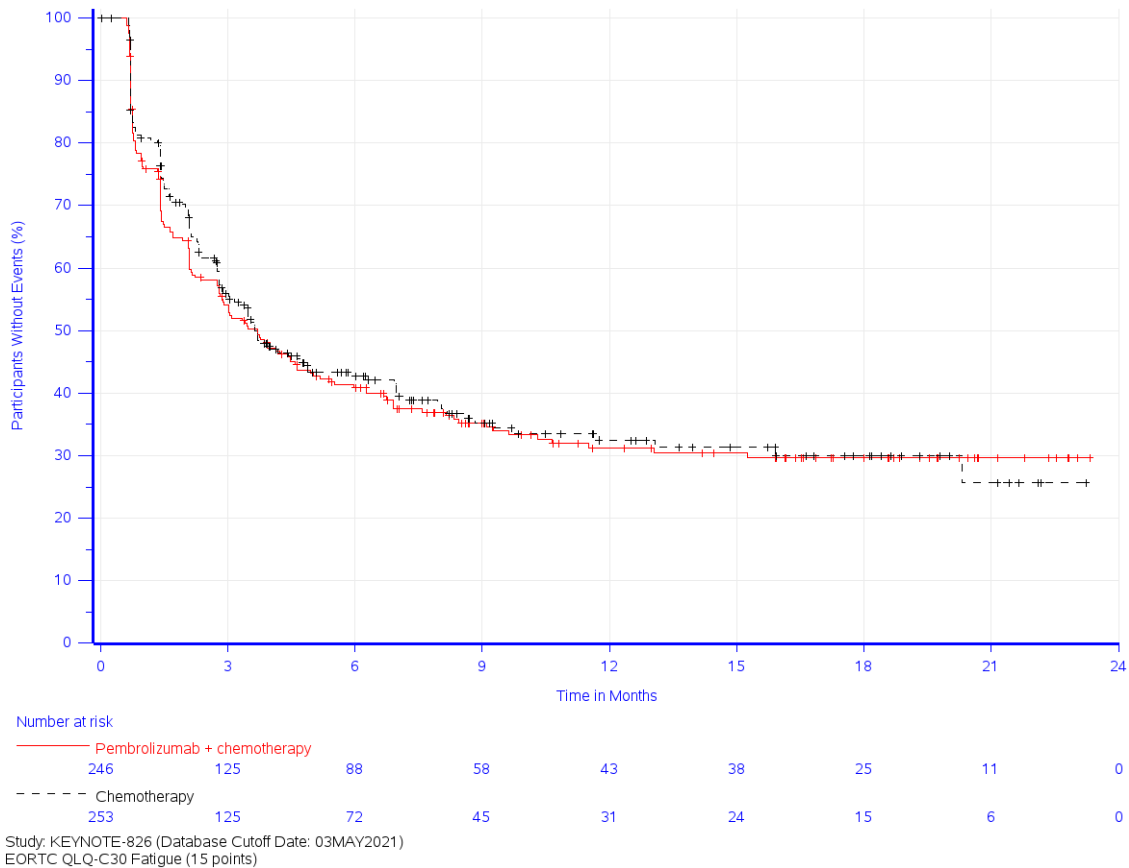


Abbildung 6: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

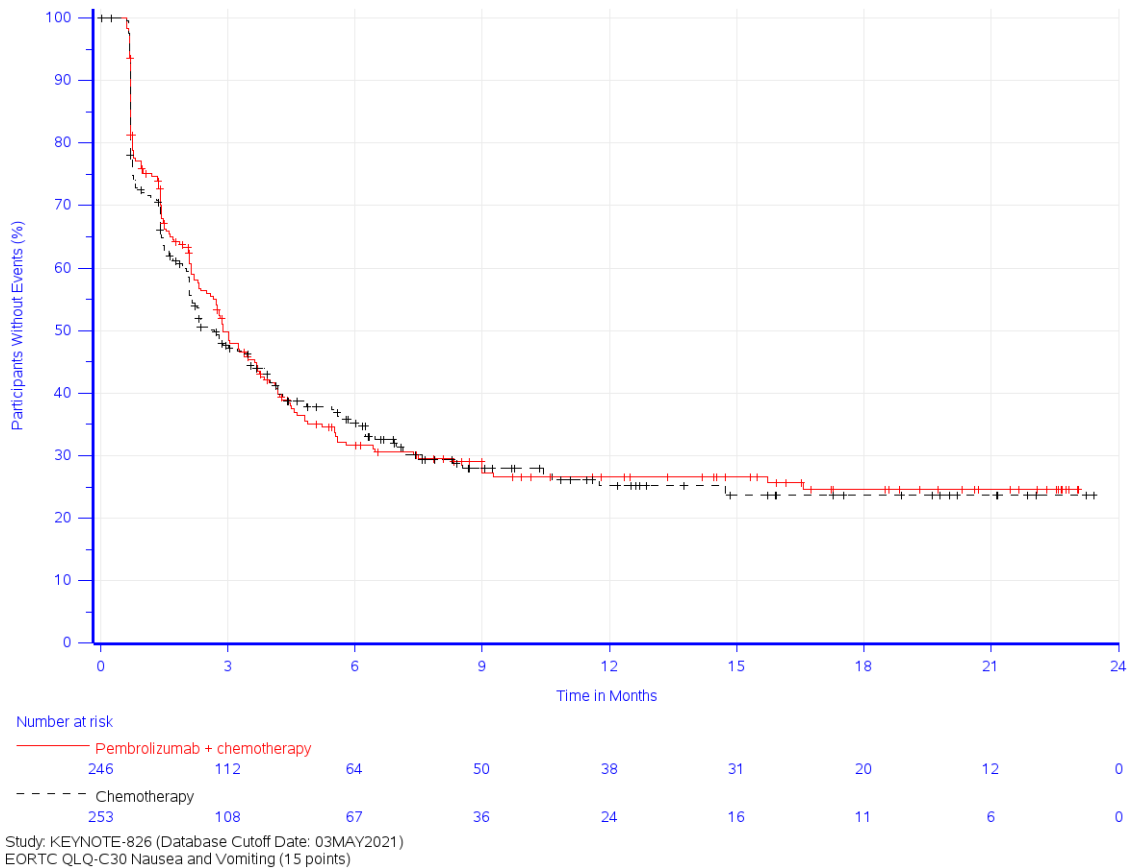


Abbildung 7: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

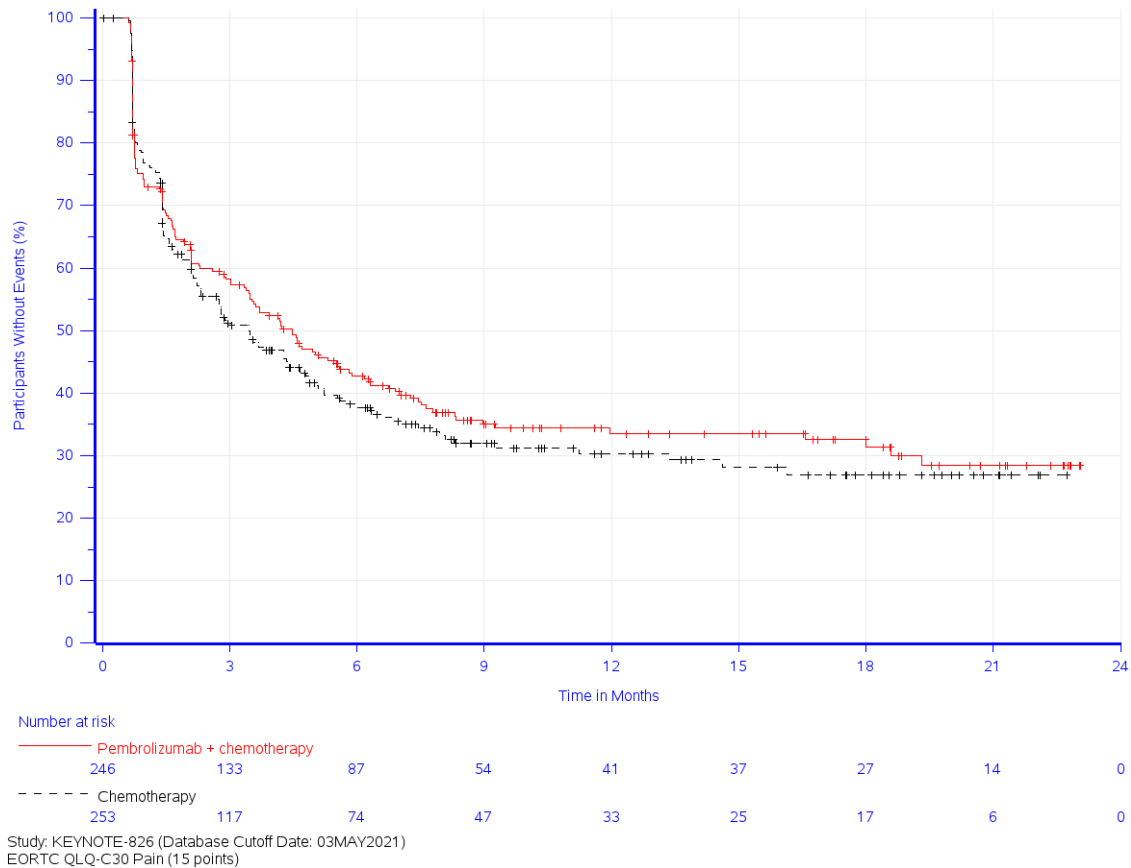


Abbildung 8: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

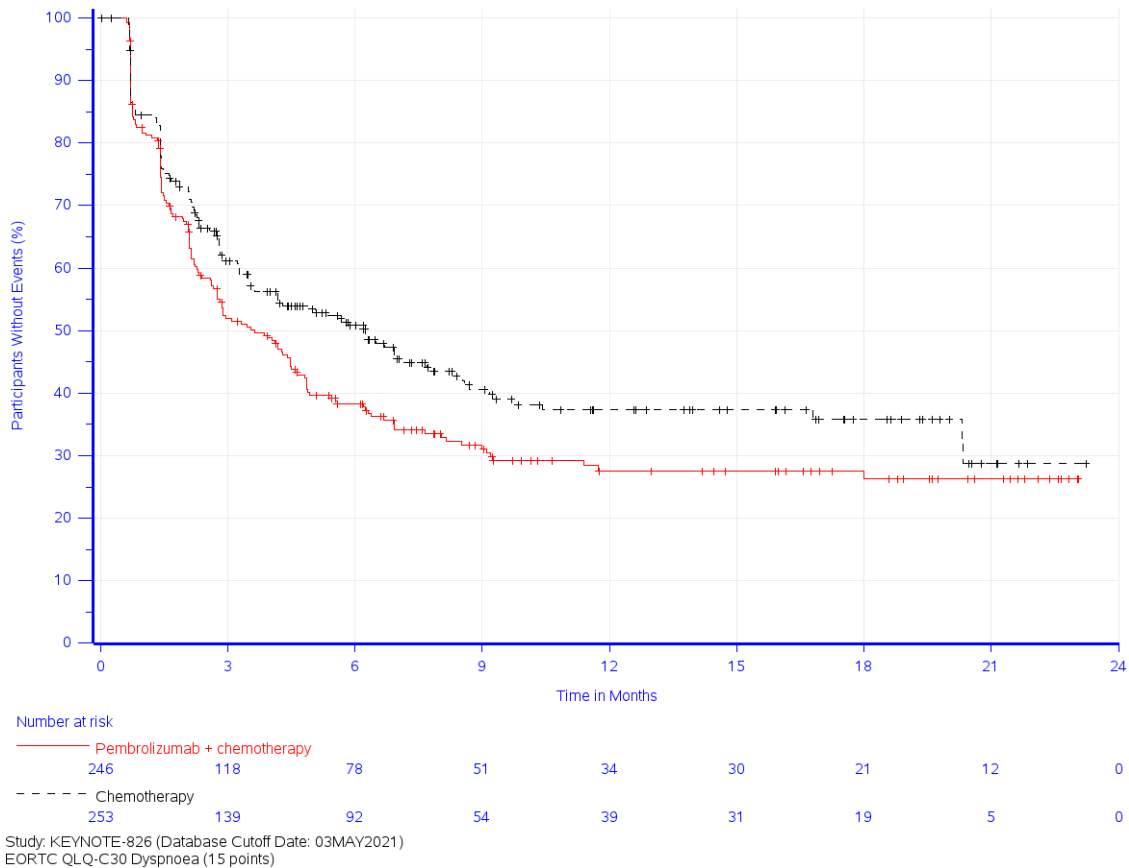


Abbildung 9: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

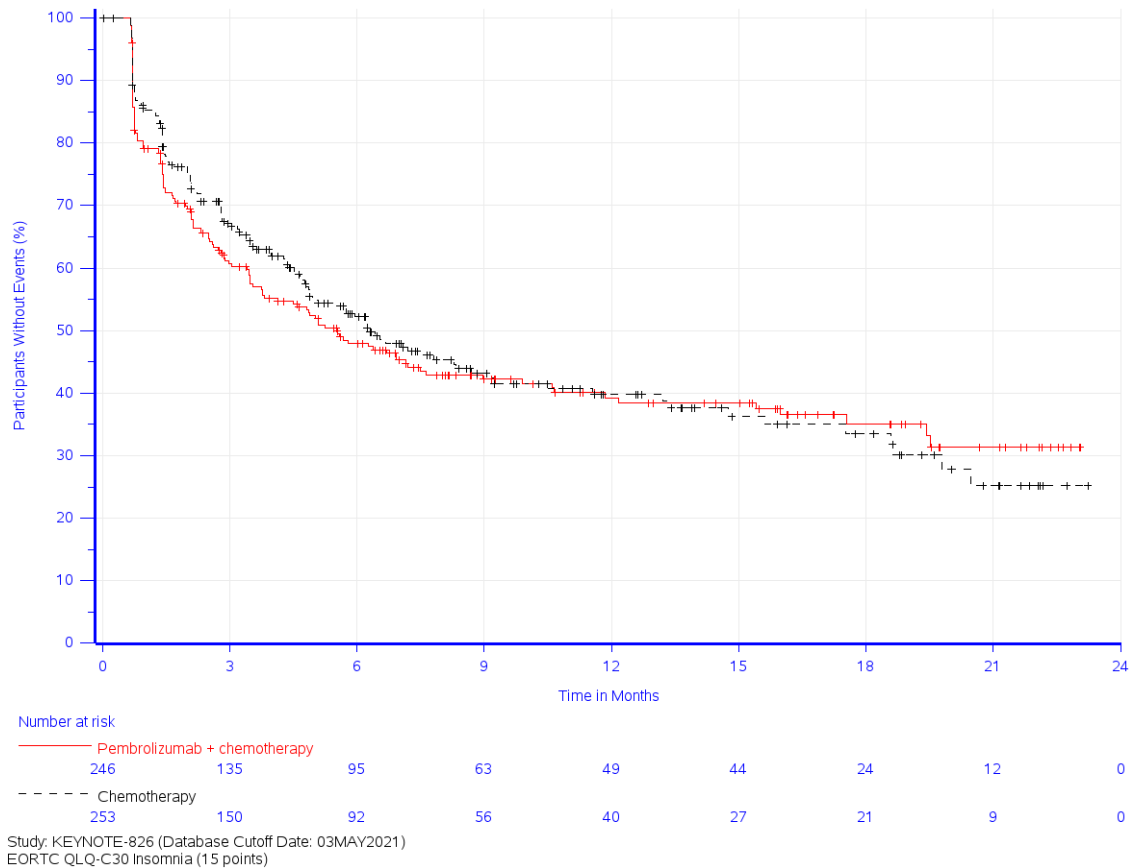


Abbildung 10: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

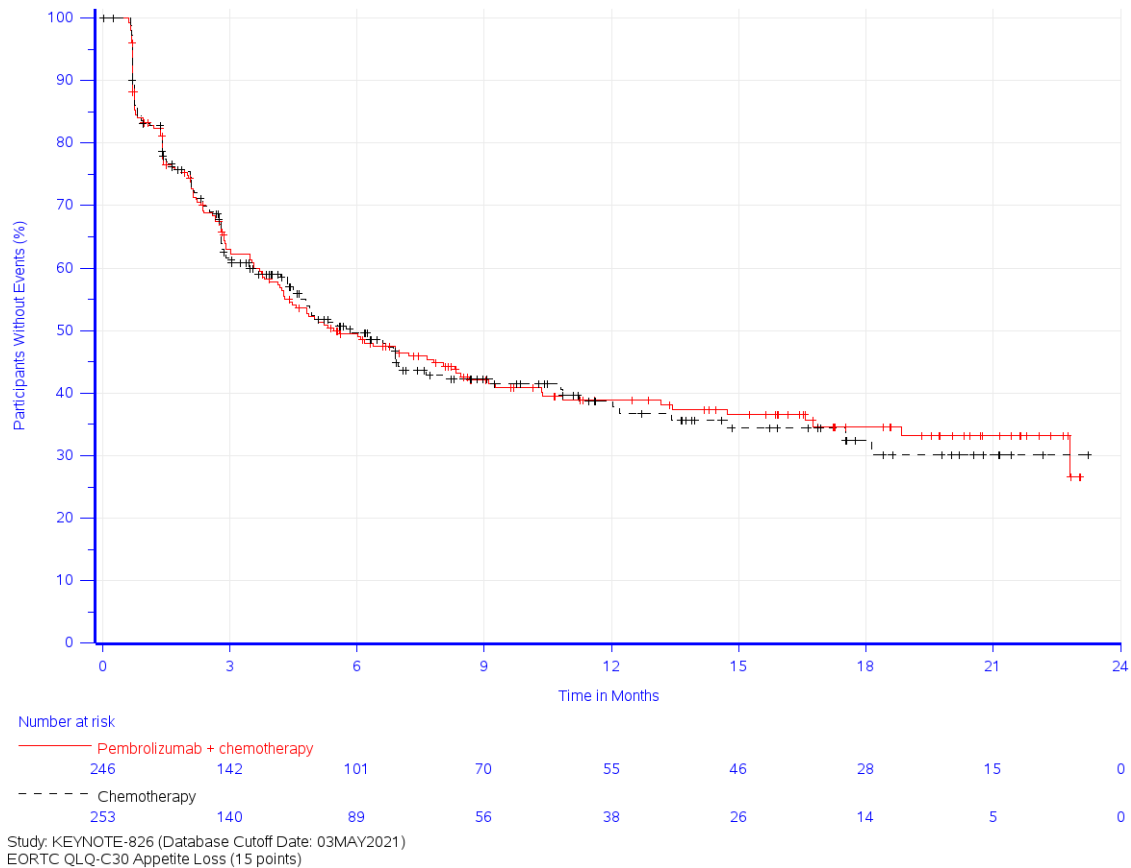


Abbildung 11: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

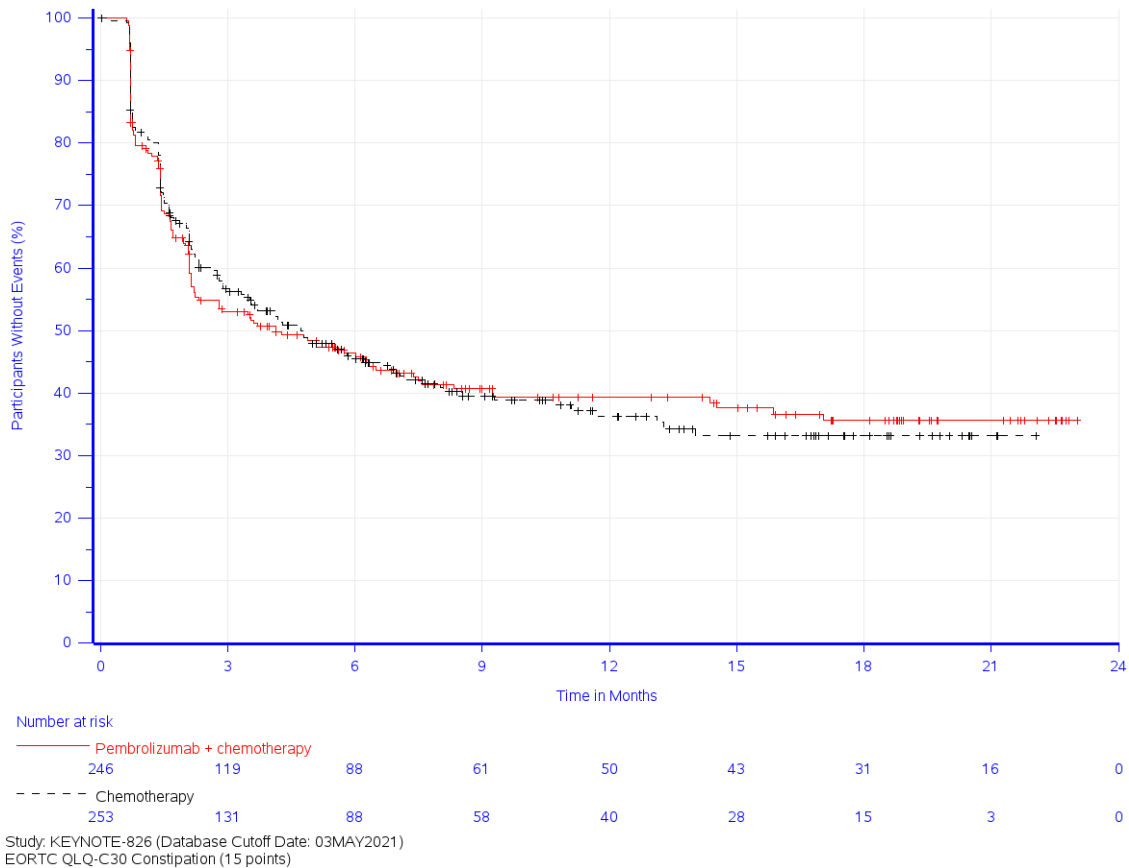


Abbildung 12: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1



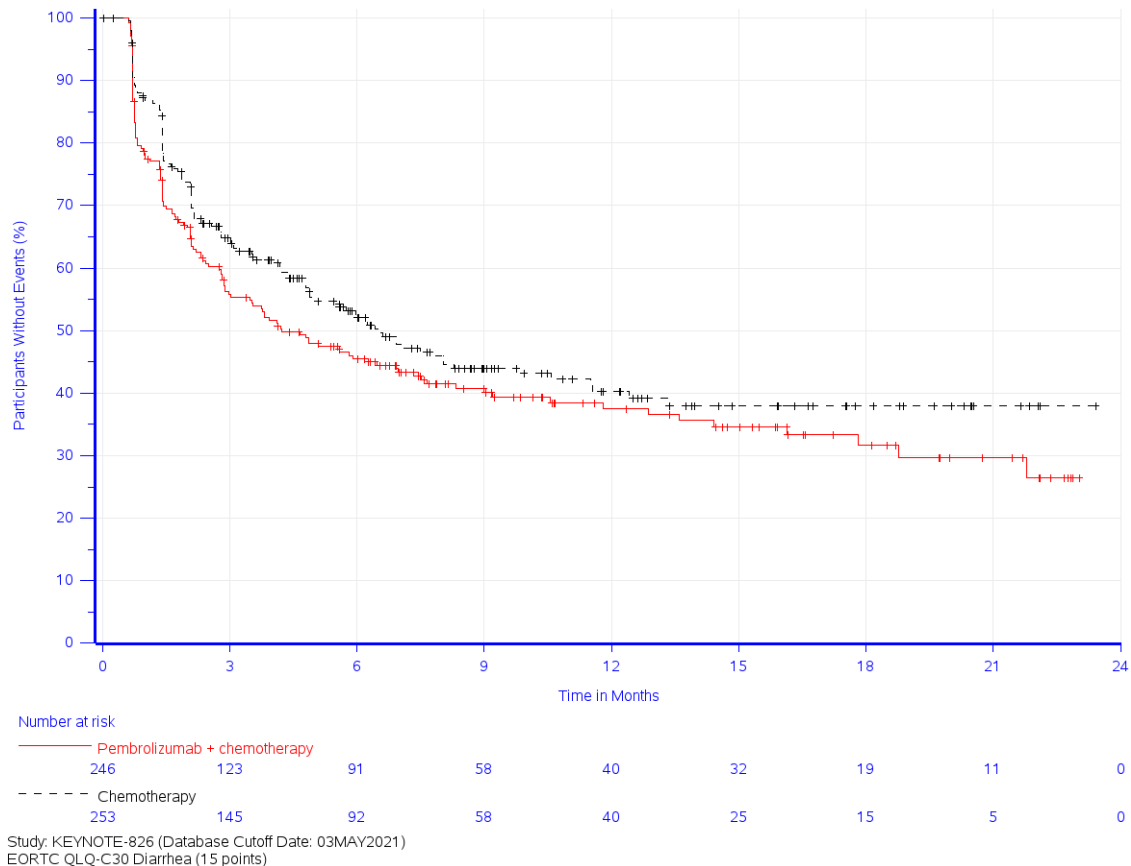


Abbildung 13: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

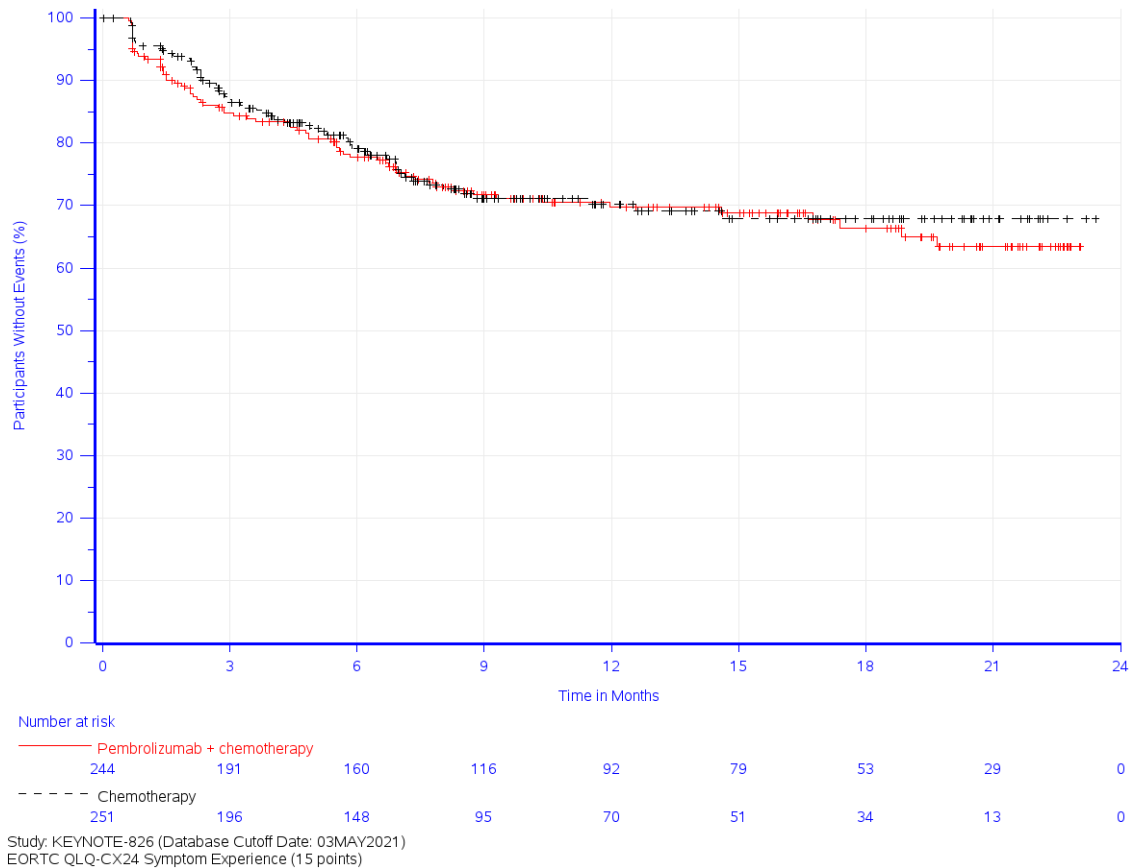


Abbildung 14: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Symptomerleben des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

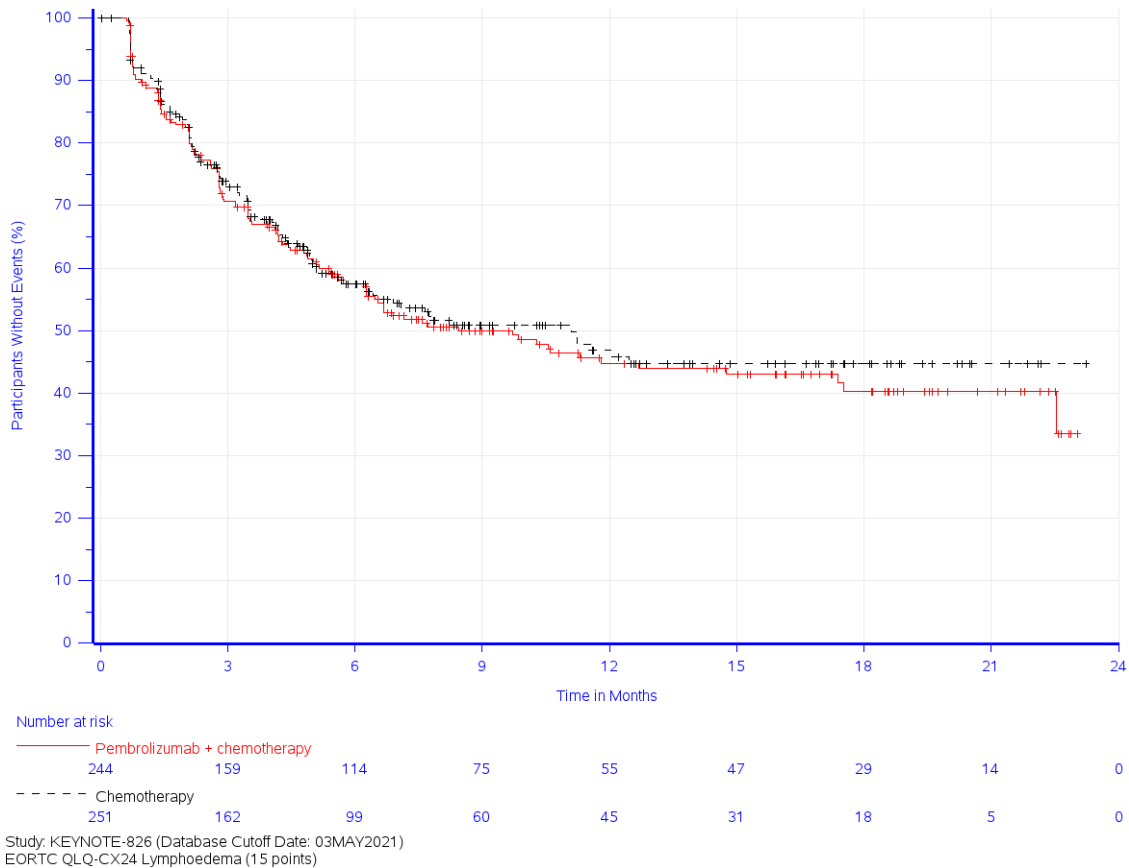


Abbildung 15: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Lymphödeme des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

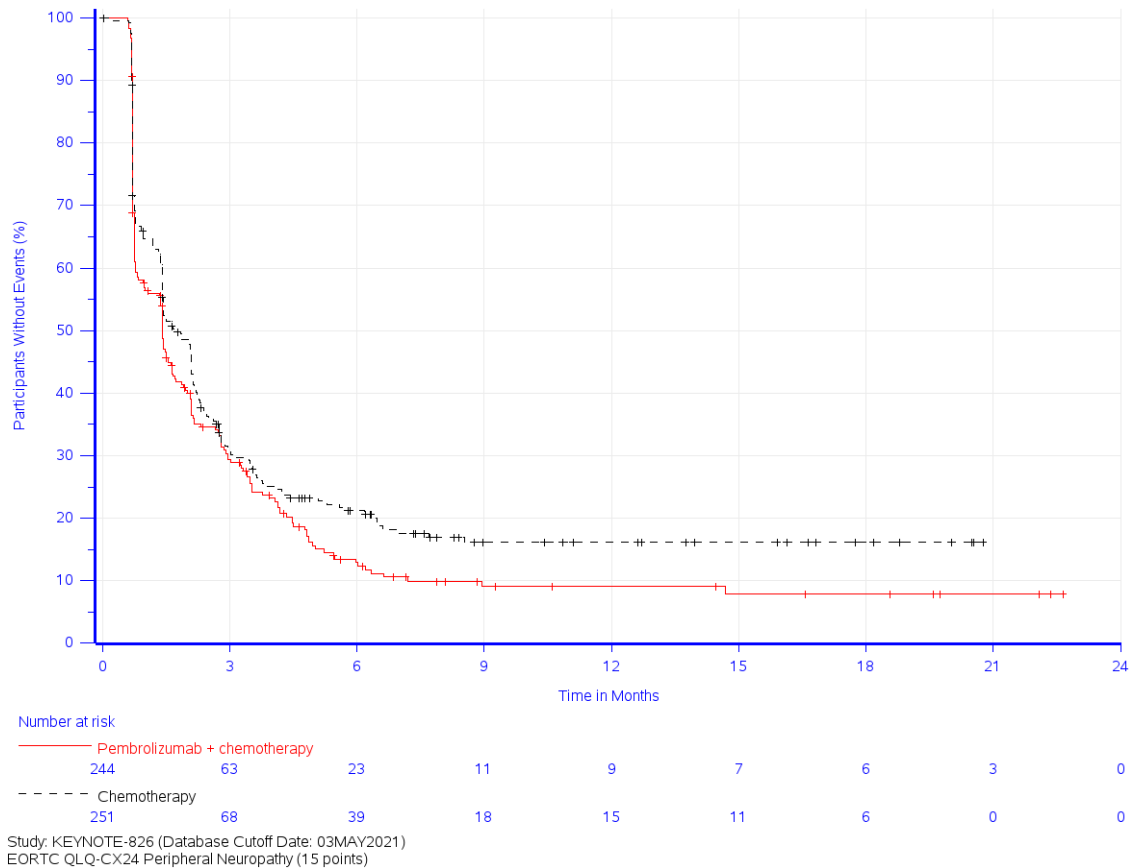


Abbildung 16: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Periphere Neuropathie des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

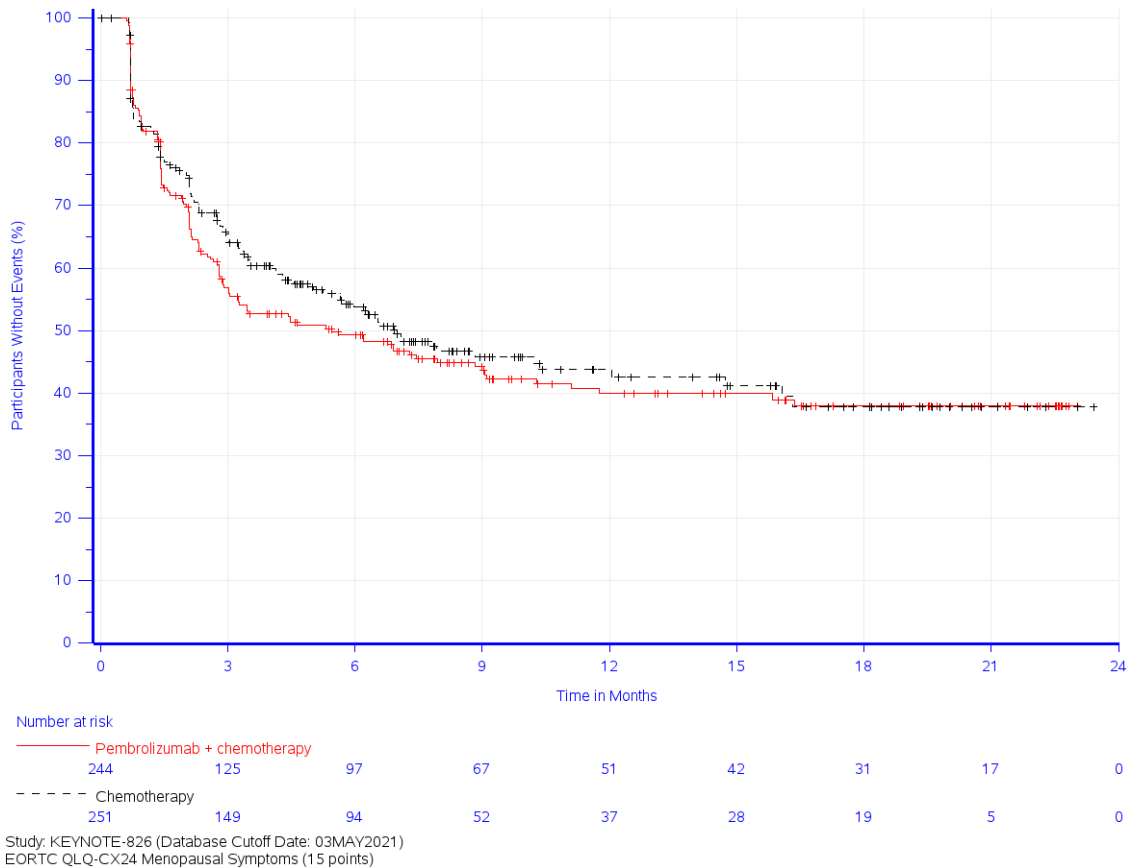


Abbildung 17: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Menopausale Symptome des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

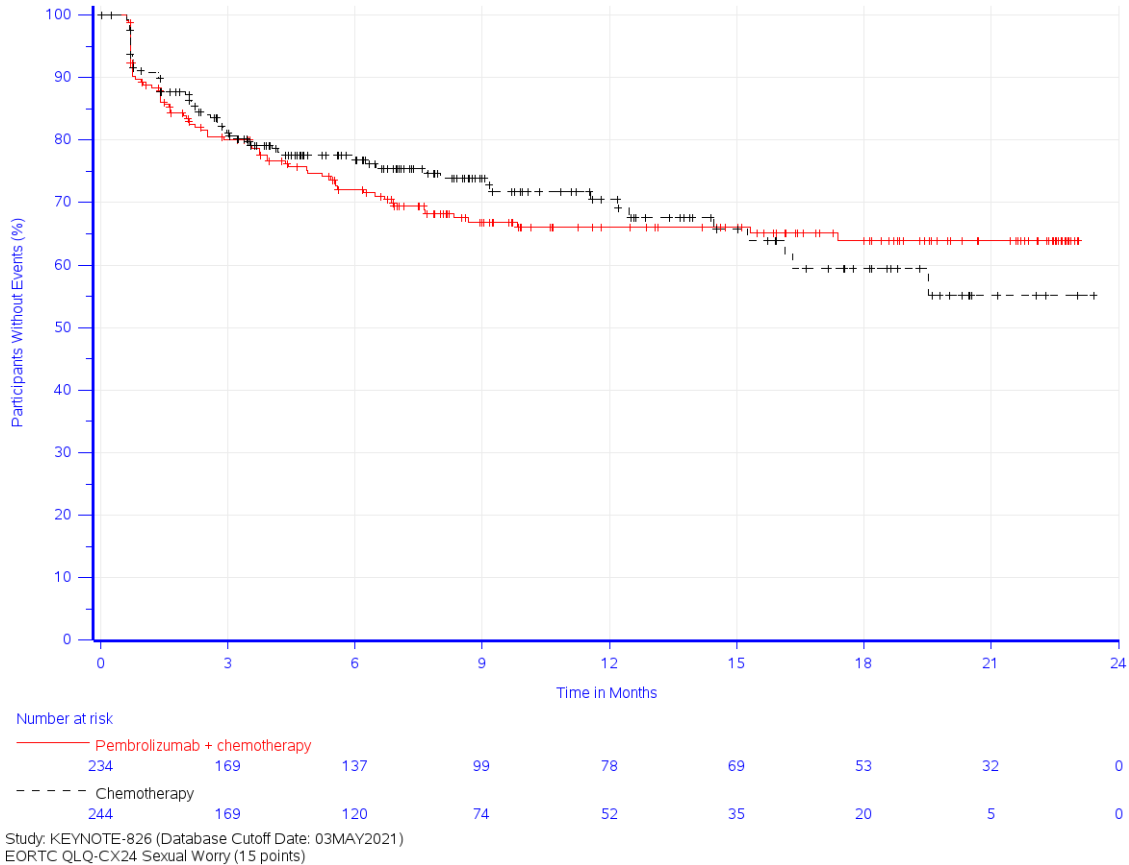


Abbildung 18: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826  
 CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

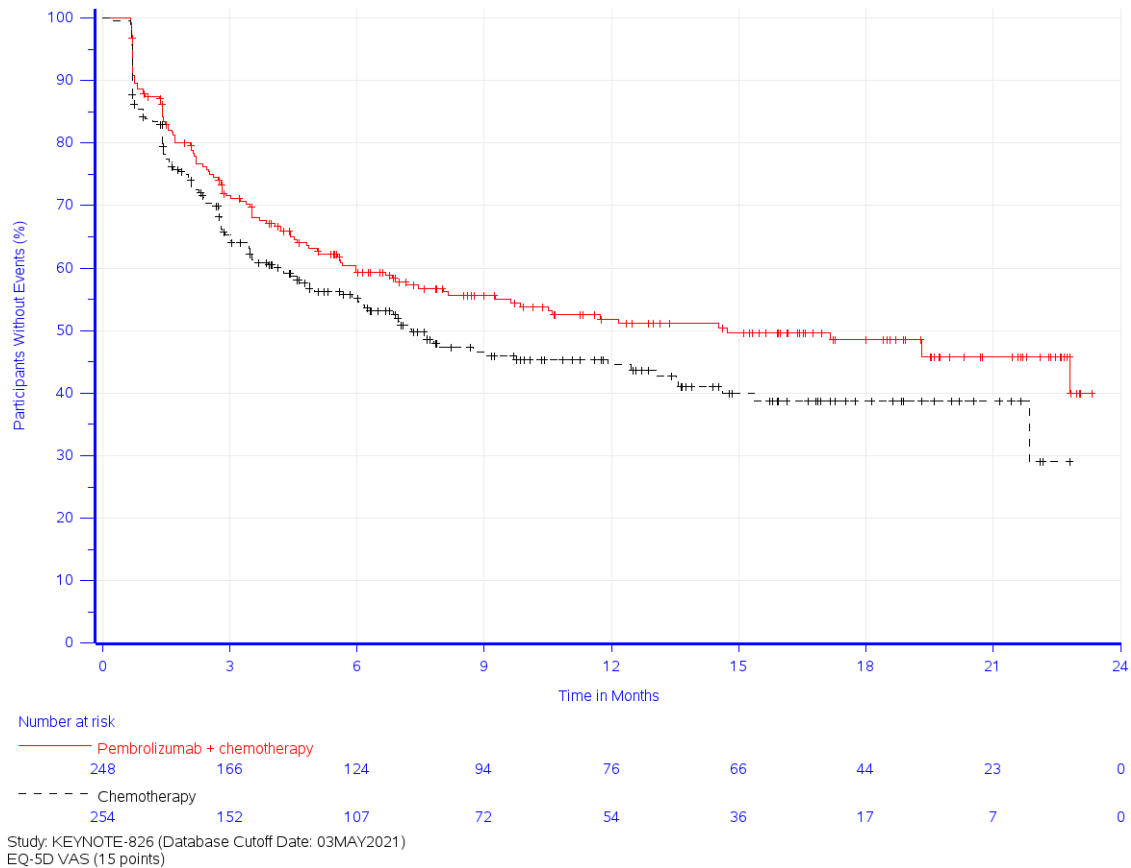


Abbildung 19: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitszustand: EQ-5D VAS (PD-L1 CPS ≥ 1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; VAS: Visuelle Analogskala

### Auswertung über den Studienverlauf

#### EORTC QLQ-C30

#### EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Tabelle 4-30: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS ≥ 1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

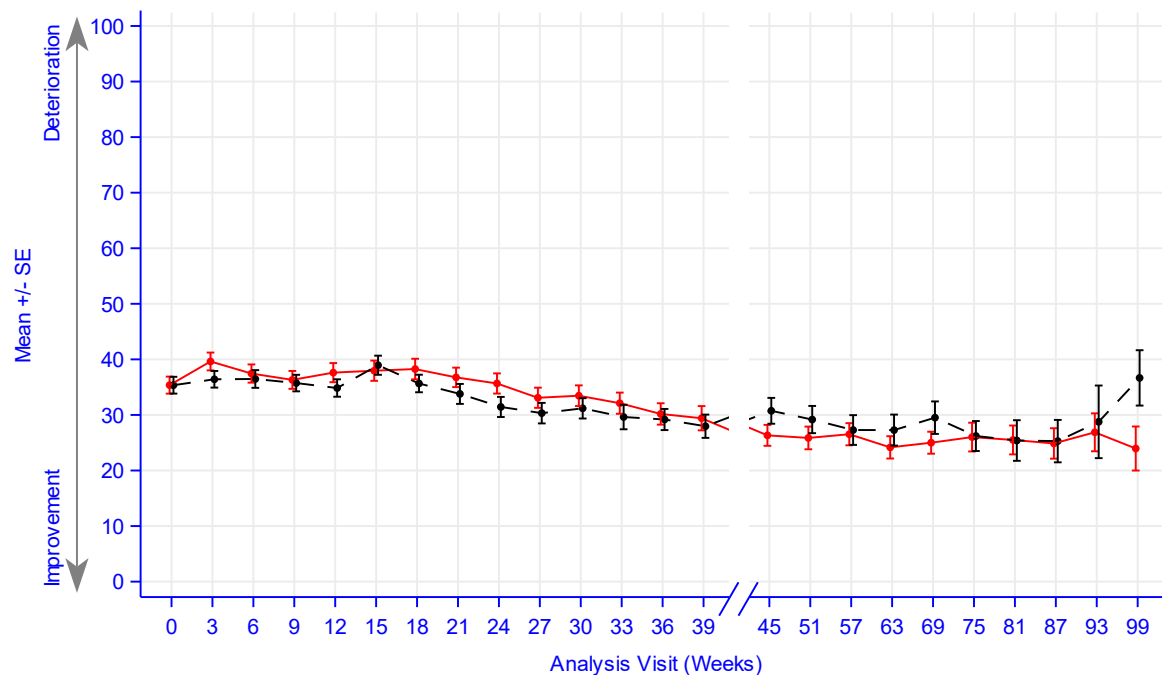
EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	246	253
Mittelwert (SD)	35,4 (24,0)	35,4 (24,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 55,6)	33,3 (22,2; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 3</b>		

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
N <sup>c</sup>	235	238
Mittelwert (SD)	39,6 (24,6)	36,4 (23,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 55,6)	33,3 (22,2; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	224	230
Mittelwert (SD)	37,5 (24,5)	36,5 (24,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 55,6)	33,3 (22,2; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	213	222
Mittelwert (SD)	36,3 (23,5)	35,7 (22,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 55,6)	33,3 (22,2; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	200	206
Mittelwert (SD)	37,6 (24,3)	34,8 (22,5)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 55,6)	33,3 (22,2; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 15</b>		
N <sup>c</sup>	192	192
Mittelwert (SD)	38,0 (25,3)	38,9 (23,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 55,6)	33,3 (22,2; 55,6)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	194	172
Mittelwert (SD)	38,3 (25,8)	35,7 (20,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 55,6)	33,3 (22,2; 50,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 21</b>		
N <sup>c</sup>	188	173
Mittelwert (SD)	36,8 (23,9)	33,8 (23,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 44,4)	33,3 (22,2; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	186	164
Mittelwert (SD)	35,7 (24,8)	31,4 (23,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 55,6)	33,3 (11,1; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 27</b>		
N <sup>c</sup>	184	144
Mittelwert (SD)	33,1 (24,6)	30,3 (22,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (16,7; 44,4)	33,3 (11,1; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 88,9
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	180	145
Mittelwert (SD)	33,5 (25,0)	31,2 (22,0)



EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 44,4)	33,3 (22,2; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 33</b>		
N <sup>c</sup>	164	120
Mittelwert (SD)	32,1 (24,4)	29,6 (24,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 44,4)	33,3 (11,1; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	155	115
Mittelwert (SD)	30,2 (23,9)	29,2 (20,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	33,3 (11,1; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 88,9
<b>Woche 39</b>		
N <sup>c</sup>	150	118
Mittelwert (SD)	29,4 (26,7)	28,0 (22,7)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 33,3)	22,2 (11,1; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 45</b>		
N <sup>c</sup>	130	103
Mittelwert (SD)	26,3 (21,4)	30,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 33,3)	33,3 (11,1; 44,4)
Min, Max	0,0; 88,9	0,0; 100,0
<b>Woche 51</b>		
N <sup>c</sup>	116	88
Mittelwert (SD)	25,9 (22,0)	29,2 (23,0)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 33,3)	33,3 (11,1; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 57</b>		
N <sup>c</sup>	111	79
Mittelwert (SD)	26,5 (21,0)	27,3 (23,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	22,2 (11,1; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 63</b>		
N <sup>c</sup>	103	66
Mittelwert (SD)	24,2 (20,4)	27,3 (22,7)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 33,3)	22,2 (11,1; 33,3)
Min, Max	0,0; 88,9	0,0; 100,0
<b>Woche 69</b>		
N <sup>c</sup>	104	61
Mittelwert (SD)	25,0 (20,2)	29,5 (22,9)
Median (Q1; Q3)	22,2 (5,6; 33,3)	33,3 (11,1; 33,3)
Min, Max	0,0; 88,9	0,0; 88,9
<b>Woche 75</b>		
N <sup>c</sup>	85	53
Mittelwert (SD)	26,0 (23,9)	26,2 (19,6)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 33,3)	22,2 (11,1; 33,3)

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 81</b>		
N <sup>c</sup>	78	42
Mittelwert (SD)	25,5 (22,9)	25,4 (23,7)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 33,3)	22,2 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 87</b>		
N <sup>c</sup>	63	29
Mittelwert (SD)	24,9 (21,7)	25,3 (20,6)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 33,3)	22,2 (11,1; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 77,8
<b>Woche 93</b>		
N <sup>c</sup>	43	17
Mittelwert (SD)	26,9 (22,4)	28,8 (26,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	33,3 (0,0; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 88,9
<b>Woche 99</b>		
N <sup>c</sup>	32	10
Mittelwert (SD)	24,0 (22,4)	36,7 (15,8)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 33,3)	33,3 (33,3; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	11,1; 66,7
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021		
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS $\geq$ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + chemotherapy

246 235 224 213 200 192 194 188 186 184 180 164 155 150 130 116 111 103 104 85 78 63 43 32

- - - Chemotherapy

253 238 230 222 206 192 172 173 164 144 145 120 115 118 103 88 79 66 61 53 42 29 17 10

Study: KEYNOTE-826 (Database Cutoff Date: 03MAY2021)

EORTC QLQ-C30 Fatigue

Abbildung 20: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Aus Tabelle 4-30 und Abbildung 20 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patientinnen, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, und den Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch und verbessern sich dabei leicht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

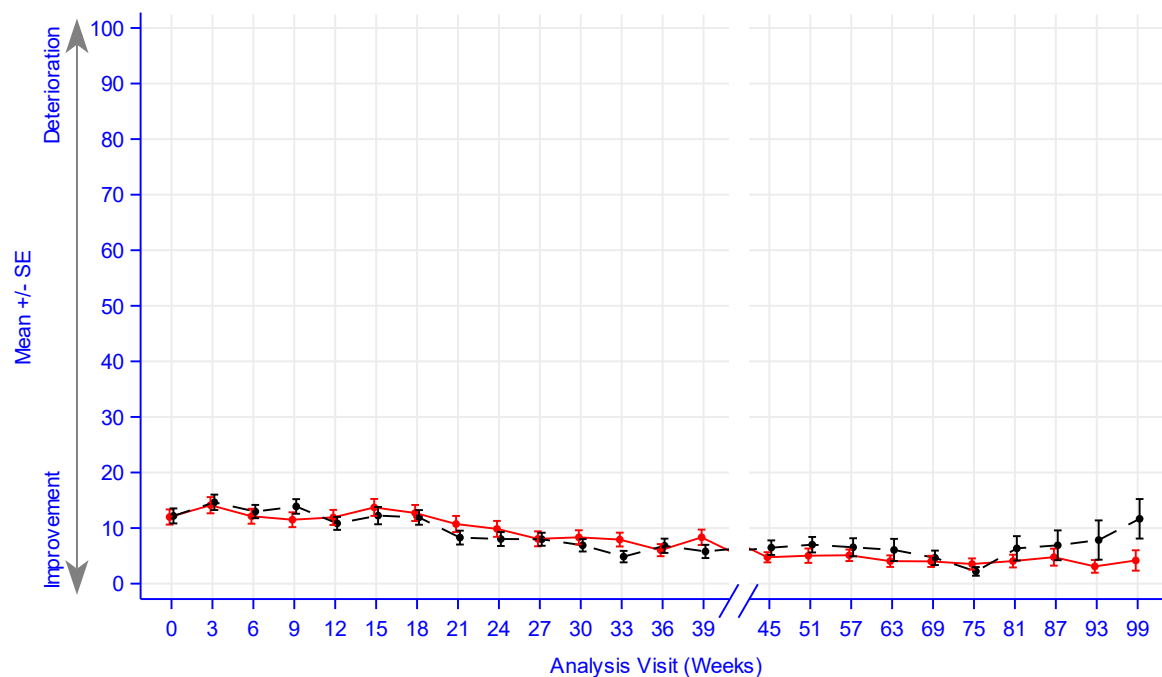
*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen*

Tabelle 4-31: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq 1$ ) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	246	253
Mittelwert (SD)	12,0 (21,4)	12,2 (21,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 3</b>		
N <sup>c</sup>	235	238
Mittelwert (SD)	14,1 (22,4)	14,6 (21,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	224	230
Mittelwert (SD)	12,1 (20,1)	13,0 (18,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	213	222
Mittelwert (SD)	11,5 (19,5)	13,9 (19,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	200	206
Mittelwert (SD)	11,9 (19,2)	10,8 (16,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 15</b>		
N <sup>c</sup>	192	192
Mittelwert (SD)	13,7 (21,2)	12,2 (21,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	194	172
Mittelwert (SD)	12,7 (20,1)	11,9 (17,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 21</b>		
N <sup>c</sup>	188	173
Mittelwert (SD)	10,7 (19,8)	8,3 (16,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 24</b>		

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
	N <sup>b</sup> = 256	N <sup>b</sup> = 264
N <sup>c</sup>	186	164
Mittelwert (SD)	9,9 (19,6)	8,0 (16,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 27</b>		
N <sup>c</sup>	184	144
Mittelwert (SD)	8,1 (18,3)	8,0 (14,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	180	145
Mittelwert (SD)	8,3 (17,1)	6,9 (13,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 33</b>		
N <sup>c</sup>	164	120
Mittelwert (SD)	7,9 (15,9)	4,9 (11,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	155	115
Mittelwert (SD)	6,0 (13,5)	6,8 (13,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 83,3	0,0; 66,7
<b>Woche 39</b>		
N <sup>c</sup>	150	118
Mittelwert (SD)	8,3 (17,0)	5,8 (13,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 45</b>		
N <sup>c</sup>	130	103
Mittelwert (SD)	4,7 (10,4)	6,5 (13,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 50,0	0,0; 50,0
<b>Woche 51</b>		
N <sup>c</sup>	116	88
Mittelwert (SD)	5,0 (13,9)	7,0 (13,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 50,0
<b>Woche 57</b>		
N <sup>c</sup>	111	79
Mittelwert (SD)	5,1 (11,0)	6,5 (14,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 66,7
<b>Woche 63</b>		
N <sup>c</sup>	103	66

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
	N <sup>b</sup> = 256	N <sup>b</sup> = 264
Mittelwert (SD)	4,0 (10,6)	6,1 (16,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 50,0	0,0; 100,0
<b>Woche 69</b>		
N <sup>c</sup>	104	61
Mittelwert (SD)	4,0 (10,3)	4,6 (10,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 50,0	0,0; 50,0
<b>Woche 75</b>		
N <sup>c</sup>	85	53
Mittelwert (SD)	3,5 (9,3)	2,2 (5,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 50,0	0,0; 16,7
<b>Woche 81</b>		
N <sup>c</sup>	78	42
Mittelwert (SD)	4,1 (10,1)	6,3 (14,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 50,0	0,0; 66,7
<b>Woche 87</b>		
N <sup>c</sup>	63	29
Mittelwert (SD)	4,8 (12,1)	6,9 (14,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 50,0	0,0; 66,7
<b>Woche 93</b>		
N <sup>c</sup>	43	17
Mittelwert (SD)	3,1 (7,5)	7,8 (14,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 50,0
<b>Woche 99</b>		
N <sup>c</sup>	32	10
Mittelwert (SD)	4,2 (10,4)	11,7 (11,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	16,7 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021		
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + chemotherapy

246 235 224 213 200 192 194 188 186 184 180 164 155 150 130 116 111 103 104 85 78 63 43 32

- - - Chemotherapy

253 238 230 222 206 192 172 173 164 144 145 120 115 118 103 88 79 66 61 53 42 29 17 10

Study: KEYNOTE-826 (Database Cutoff Date: 03MAY2021)

EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting

Abbildung 21: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Aus Tabelle 4-31 und Abbildung 21 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) zwischen den Patientinnen, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, und den Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch und verbessern sich dabei leicht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerz*

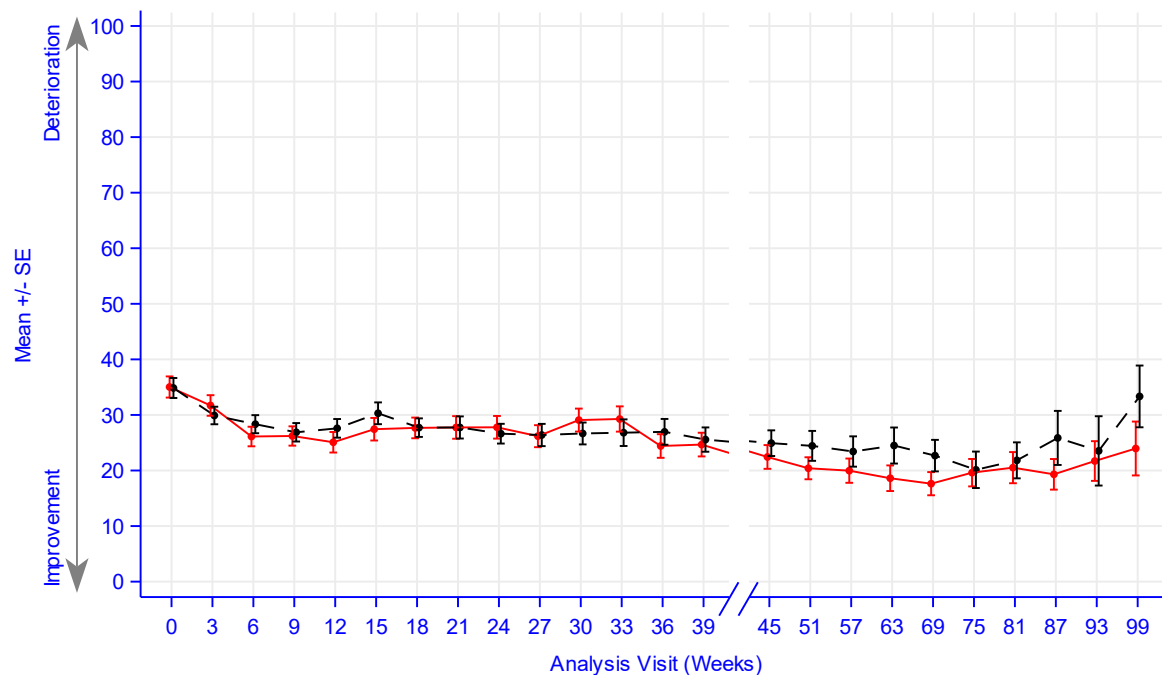
Tabelle 4-32: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	246	253
Mittelwert (SD)	35,0 (29,9)	34,8 (28,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 50,0)	33,3 (16,7; 50,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 3</b>		
N <sup>c</sup>	235	238
Mittelwert (SD)	31,7 (28,4)	29,9 (24,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 50,0)	33,3 (16,7; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	224	230
Mittelwert (SD)	26,1 (26,3)	28,3 (24,7)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	213	222
Mittelwert (SD)	26,2 (25,3)	26,9 (24,7)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	200	206
Mittelwert (SD)	25,1 (26,2)	27,6 (24,1)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 15</b>		
N <sup>c</sup>	192	192
Mittelwert (SD)	27,4 (28,1)	30,3 (27,1)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	33,3 (16,7; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	194	172
Mittelwert (SD)	27,7 (25,9)	27,7 (21,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (16,7; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 21</b>		
N <sup>c</sup>	188	173
Mittelwert (SD)	27,7 (27,9)	27,7 (26,2)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	186	164



EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
Mittelwert (SD)	27,8 (27,8)	26,6 (22,7)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 50,0)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 27</b>		
N <sup>c</sup>	184	144
Mittelwert (SD)	26,2 (26,9)	26,4 (24,0)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	180	145
Mittelwert (SD)	29,1 (27,8)	26,7 (23,7)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 33</b>		
N <sup>c</sup>	164	120
Mittelwert (SD)	29,3 (29,1)	26,8 (26,2)
Median (Q1; Q3)	25,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	155	115
Mittelwert (SD)	24,4 (26,5)	27,0 (24,9)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 39</b>		
N <sup>c</sup>	150	118
Mittelwert (SD)	24,7 (26,1)	25,6 (23,7)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 45</b>		
N <sup>c</sup>	130	103
Mittelwert (SD)	22,4 (24,4)	24,9 (23,4)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 51</b>		
N <sup>c</sup>	116	88
Mittelwert (SD)	20,4 (21,3)	24,4 (25,3)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 57</b>		
N <sup>c</sup>	111	79
Mittelwert (SD)	20,0 (23,0)	23,4 (24,2)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 63</b>		
N <sup>c</sup>	103	66
Mittelwert (SD)	18,6 (23,4)	24,5 (26,3)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 69</b>		
N <sup>c</sup>	104	61
Mittelwert (SD)	17,6 (21,3)	22,7 (22,2)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 75</b>		
N <sup>c</sup>	85	53
Mittelwert (SD)	19,6 (22,7)	20,1 (23,9)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 81</b>		
N <sup>c</sup>	78	42
Mittelwert (SD)	20,5 (24,8)	21,8 (21,0)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 87</b>		
N <sup>c</sup>	63	29
Mittelwert (SD)	19,3 (21,8)	25,9 (26,2)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 93</b>		
N <sup>c</sup>	43	17
Mittelwert (SD)	21,7 (23,4)	23,5 (25,7)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 83,3	0,0; 83,3
<b>Woche 99</b>		
N <sup>c</sup>	32	10
Mittelwert (SD)	24,0 (27,4)	33,3 (17,6)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	33,3 (16,7; 50,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 50,0
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021		
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + chemotherapy

246 235 224 213 200 192 194 188 186 184 180 164 155 150 130 116 111 103 104 85 78 63 43 32

- - - Chemotherapy

253 238 230 222 206 192 172 173 164 144 145 120 115 118 103 88 79 66 61 53 42 29 17 10

Study: KEYNOTE-826 (Database Cutoff Date: 03MAY2021)

EORTC QLQ-C30 Pain

Abbildung 22: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerz zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Aus Tabelle 4-32 und Abbildung 22 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) zwischen den Patientinnen, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, und den Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch und verbessern sich dabei leicht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

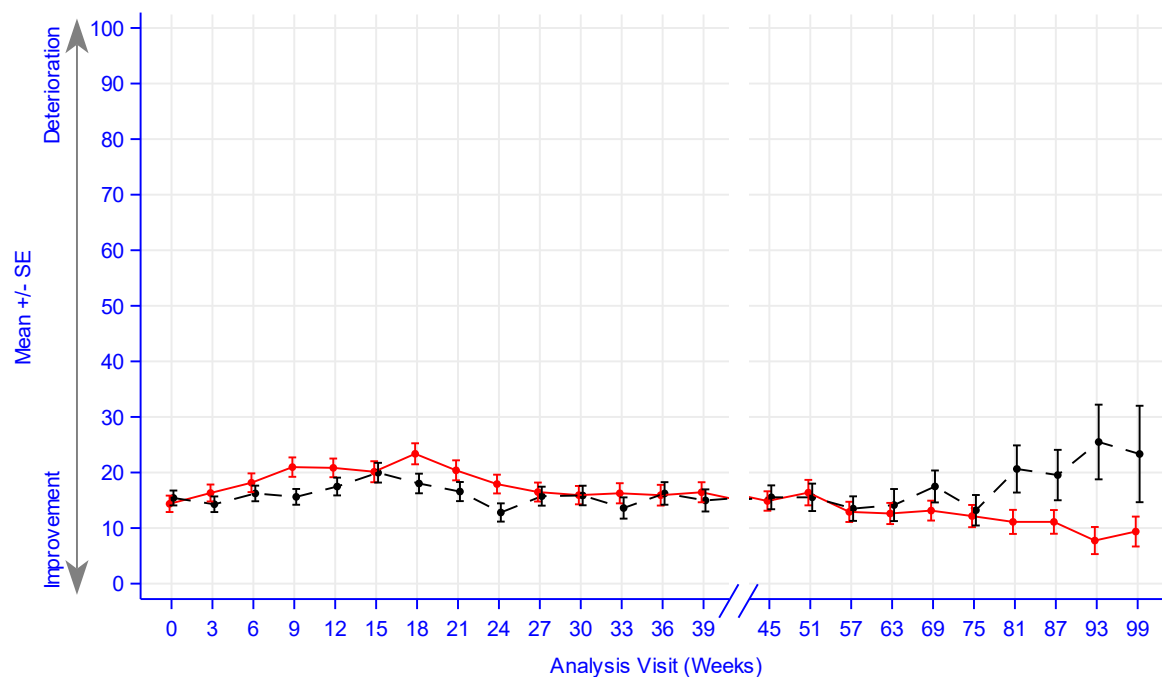
*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Dyspnoe*

Tabelle 4-33: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	246	253
Mittelwert (SD)	14,4 (23,2)	15,4 (21,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 3</b>		
N <sup>c</sup>	235	238
Mittelwert (SD)	16,3 (23,3)	14,3 (21,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	224	230
Mittelwert (SD)	18,2 (25,2)	16,2 (21,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	213	222
Mittelwert (SD)	21,0 (25,5)	15,6 (21,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	200	206
Mittelwert (SD)	20,8 (23,7)	17,5 (23,0)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 15</b>		
N <sup>c</sup>	192	192
Mittelwert (SD)	20,1 (26,2)	20,0 (24,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	194	172
Mittelwert (SD)	23,4 (26,4)	18,0 (23,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 21</b>		
N <sup>c</sup>	188	173
Mittelwert (SD)	20,4 (24,7)	16,6 (22,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	186	164

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
Mittelwert (SD)	17,9 (23,0)	12,8 (21,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 27</b>		
N <sup>c</sup>	184	144
Mittelwert (SD)	16,5 (23,1)	15,7 (20,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	180	145
Mittelwert (SD)	15,9 (22,1)	15,9 (21,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 33</b>		
N <sup>c</sup>	164	120
Mittelwert (SD)	16,3 (23,2)	13,6 (20,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	155	115
Mittelwert (SD)	15,9 (23,2)	16,2 (21,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 39</b>		
N <sup>c</sup>	150	118
Mittelwert (SD)	16,4 (22,1)	15,0 (21,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 45</b>		
N <sup>c</sup>	130	103
Mittelwert (SD)	14,9 (19,9)	15,5 (21,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
<b>Woche 51</b>		
N <sup>c</sup>	116	88
Mittelwert (SD)	16,4 (24,7)	15,5 (23,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 57</b>		
N <sup>c</sup>	111	79
Mittelwert (SD)	12,9 (19,2)	13,5 (19,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
<b>Woche 63</b>		
N <sup>c</sup>	103	66
Mittelwert (SD)	12,6 (19,3)	14,1 (23,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
<b>Woche 69</b>		
N <sup>c</sup>	104	61
Mittelwert (SD)	13,1 (18,2)	17,5 (22,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
<b>Woche 75</b>		
N <sup>c</sup>	85	53
Mittelwert (SD)	12,2 (18,4)	13,2 (20,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
<b>Woche 81</b>		
N <sup>c</sup>	78	42
Mittelwert (SD)	11,1 (19,1)	20,6 (27,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 87</b>		
N <sup>c</sup>	63	29
Mittelwert (SD)	11,1 (16,9)	19,5 (24,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
<b>Woche 93</b>		
N <sup>c</sup>	43	17
Mittelwert (SD)	7,8 (16,0)	25,5 (27,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
<b>Woche 99</b>		
N <sup>c</sup>	32	10
Mittelwert (SD)	9,4 (15,2)	23,3 (27,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 66,7
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021		
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + chemotherapy

246 235 224 213 200 192 194 188 186 184 180 164 155 150 130 116 111 103 104 85 78 63 43 32

- - - Chemotherapy

253 238 230 222 206 192 172 173 164 144 145 120 115 118 103 88 79 66 61 53 42 29 17 10

Study: KEYNOTE-826 (Database Cutoff Date: 03MAY2021)

EORTC QLQ-C30 Dyspnoea

Abbildung 23: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Aus Tabelle 4-33 und Abbildung 23 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) zwischen den Patientinnen, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, und den Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, bis zu Woche 81 kaum unterscheiden. Die Werte bleiben bis Woche 81 nahezu identisch. Ab Woche 81 zeigt sich eine Verschlechterung bei Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit*

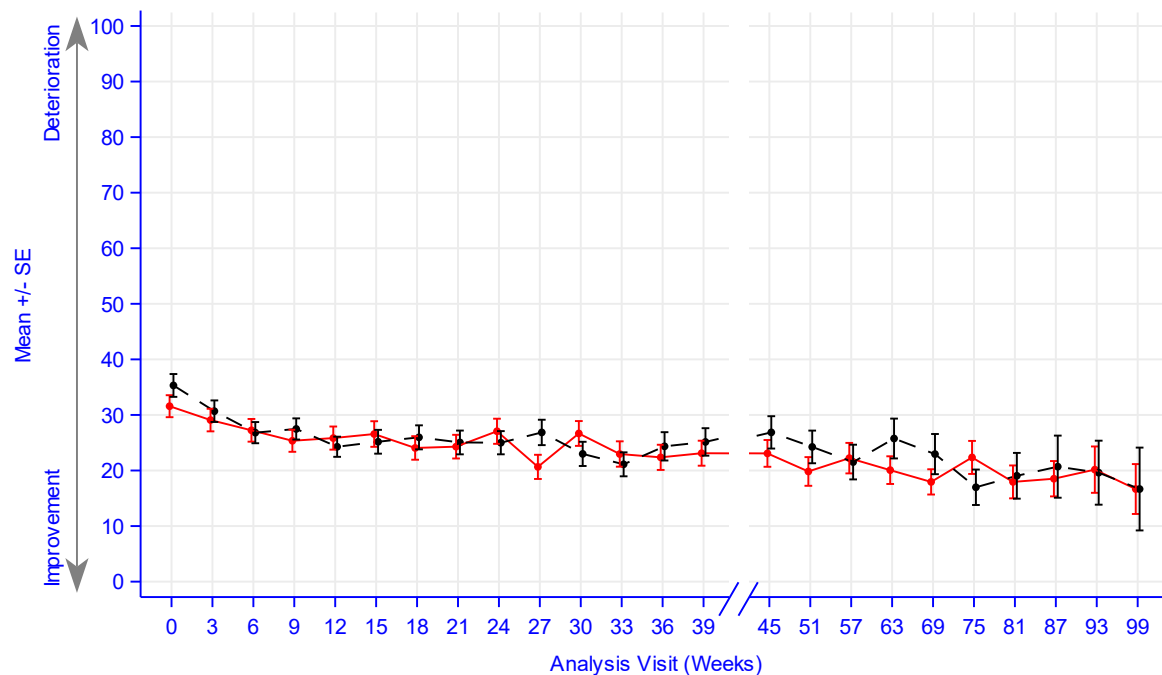
Tabelle 4-34: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	246	253
Mittelwert (SD)	31,6 (31,0)	35,3 (32,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 3</b>		
N <sup>c</sup>	235	238
Mittelwert (SD)	29,1 (31,1)	30,7 (30,0)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	224	230
Mittelwert (SD)	27,2 (30,6)	26,8 (28,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	213	222
Mittelwert (SD)	25,4 (29,0)	27,5 (28,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	200	206
Mittelwert (SD)	25,8 (29,4)	24,3 (26,0)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 15</b>		
N <sup>c</sup>	192	192
Mittelwert (SD)	26,6 (31,9)	25,2 (29,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	194	172
Mittelwert (SD)	24,1 (29,5)	26,0 (28,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 21</b>		
N <sup>c</sup>	188	173
Mittelwert (SD)	24,3 (29,2)	25,0 (28,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	186	164



EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
Mittelwert (SD)	27,1 (30,8)	25,0 (26,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 27</b>		
N <sup>c</sup>	184	144
Mittelwert (SD)	20,7 (29,5)	26,9 (27,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	180	145
Mittelwert (SD)	26,7 (30,0)	23,0 (26,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 33</b>		
N <sup>c</sup>	164	120
Mittelwert (SD)	23,0 (29,2)	21,1 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	155	115
Mittelwert (SD)	22,4 (28,2)	24,3 (27,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 39</b>		
N <sup>c</sup>	150	118
Mittelwert (SD)	23,1 (27,6)	25,1 (26,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 45</b>		
N <sup>c</sup>	130	103
Mittelwert (SD)	23,1 (27,5)	26,9 (29,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 51</b>		
N <sup>c</sup>	116	88
Mittelwert (SD)	19,8 (27,8)	24,2 (27,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 57</b>		
N <sup>c</sup>	111	79
Mittelwert (SD)	22,2 (28,9)	21,5 (27,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 63</b>		
N <sup>c</sup>	103	66
Mittelwert (SD)	20,1 (25,3)	25,8 (29,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 69</b>		
N <sup>c</sup>	104	61
Mittelwert (SD)	17,9 (23,2)	23,0 (28,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 75</b>		
N <sup>c</sup>	85	53
Mittelwert (SD)	22,4 (27,4)	17,0 (23,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 81</b>		
N <sup>c</sup>	78	42
Mittelwert (SD)	17,9 (26,1)	19,0 (26,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 87</b>		
N <sup>c</sup>	63	29
Mittelwert (SD)	18,5 (25,2)	20,7 (30,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 93</b>		
N <sup>c</sup>	43	17
Mittelwert (SD)	20,2 (27,4)	19,6 (23,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 99</b>		
N <sup>c</sup>	32	10
Mittelwert (SD)	16,7 (25,4)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021		
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + chemotherapy

246 235 224 213 200 192 194 188 186 184 180 164 155 150 130 116 111 103 104 85 78 63 43 32

- - - Chemotherapy

253 238 230 222 206 192 172 173 164 144 145 120 115 118 103 88 79 66 61 53 42 29 17 10

Study: KEYNOTE-826 (Database Cutoff Date: 03MAY2021)

EORTC QLQ-C30 Insomnia

Abbildung 24: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Aus Tabelle 4-34 und Abbildung 24 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) zwischen den Patientinnen, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, und den Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch und verbessern sich dabei leicht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

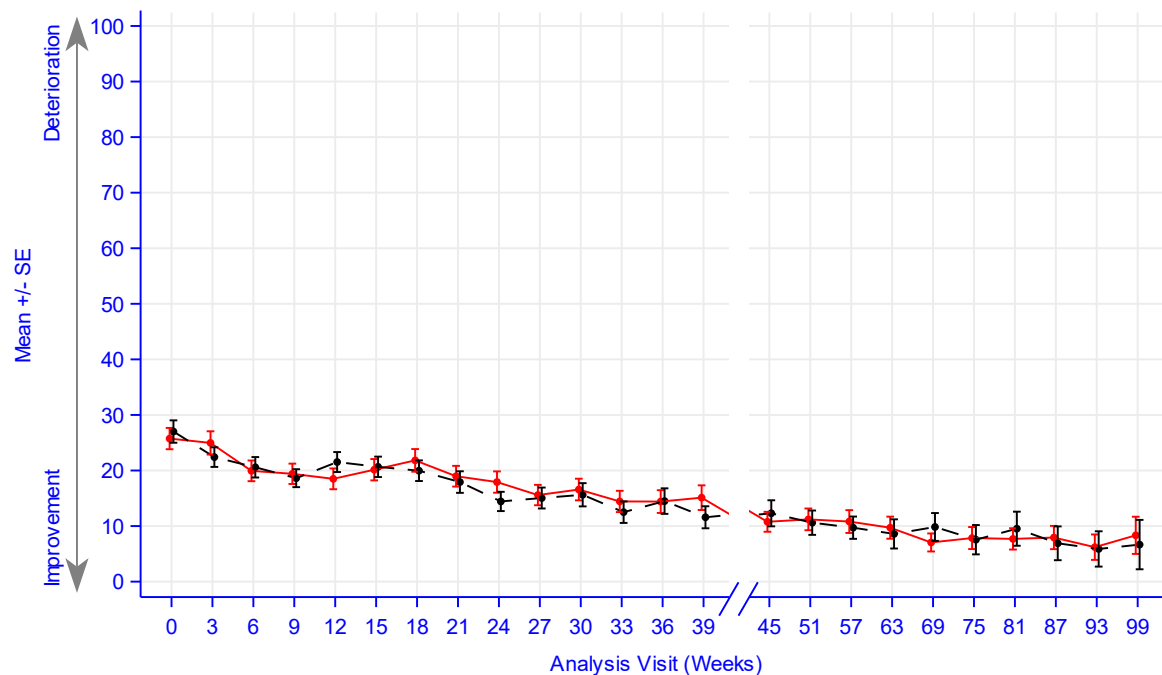
*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust*

Tabelle 4-35: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	246	253
Mittelwert (SD)	25,7 (30,1)	27,0 (32,0)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 3</b>		
N <sup>c</sup>	235	238
Mittelwert (SD)	25,0 (32,0)	22,4 (27,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	224	230
Mittelwert (SD)	19,9 (27,9)	20,6 (27,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	213	222
Mittelwert (SD)	19,4 (26,7)	18,6 (24,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	200	206
Mittelwert (SD)	18,5 (26,5)	21,5 (25,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 15</b>		
N <sup>c</sup>	192	192
Mittelwert (SD)	20,1 (26,6)	20,7 (25,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	194	172
Mittelwert (SD)	21,8 (28,4)	20,0 (24,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 21</b>		
N <sup>c</sup>	188	173
Mittelwert (SD)	19,0 (25,6)	17,9 (25,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	186	164

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
Mittelwert (SD)	17,9 (26,2)	14,4 (22,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 27</b>		
N <sup>c</sup>	184	144
Mittelwert (SD)	15,6 (24,9)	15,0 (22,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	179	145
Mittelwert (SD)	16,6 (26,1)	15,6 (25,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 33</b>		
N <sup>c</sup>	164	120
Mittelwert (SD)	14,4 (24,5)	12,5 (21,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	155	115
Mittelwert (SD)	14,4 (25,5)	14,5 (24,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 39</b>		
N <sup>c</sup>	150	118
Mittelwert (SD)	15,1 (27,2)	11,6 (21,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 45</b>		
N <sup>c</sup>	130	103
Mittelwert (SD)	10,8 (20,4)	12,3 (23,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 51</b>		
N <sup>c</sup>	116	88
Mittelwert (SD)	11,2 (21,1)	10,6 (20,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 57</b>		
N <sup>c</sup>	111	79
Mittelwert (SD)	10,8 (21,6)	9,7 (17,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 63</b>		
N <sup>c</sup>	103	66
Mittelwert (SD)	9,7 (20,1)	8,6 (21,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 69</b>		
N <sup>c</sup>	104	61
Mittelwert (SD)	7,1 (16,5)	9,8 (19,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 75</b>		
N <sup>c</sup>	85	53
Mittelwert (SD)	7,8 (18,3)	7,5 (19,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
<b>Woche 81</b>		
N <sup>c</sup>	78	42
Mittelwert (SD)	7,7 (16,9)	9,5 (19,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
<b>Woche 87</b>		
N <sup>c</sup>	63	29
Mittelwert (SD)	7,9 (16,6)	6,9 (16,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
<b>Woche 93</b>		
N <sup>c</sup>	43	17
Mittelwert (SD)	6,2 (15,0)	5,9 (13,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
<b>Woche 99</b>		
N <sup>c</sup>	32	10
Mittelwert (SD)	8,3 (18,9)	6,7 (14,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021		
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + chemotherapy

246 235 224 213 200 192 194 188 186 184 179 164 155 150 130 116 111 103 104 85 78 63 43 32

- - - Chemotherapy

253 238 230 222 206 192 172 173 164 144 145 120 115 118 103 88 79 66 61 53 42 29 17 10

Study: KEYNOTE-826 (Database Cutoff Date: 03MAY2021)

EORTC QLQ-C30 Appetite Loss

Abbildung 25: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Aus Tabelle 4-35 und Abbildung 25 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) zwischen den Patientinnen, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, und den Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch und verbessern sich dabei leicht.

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung*

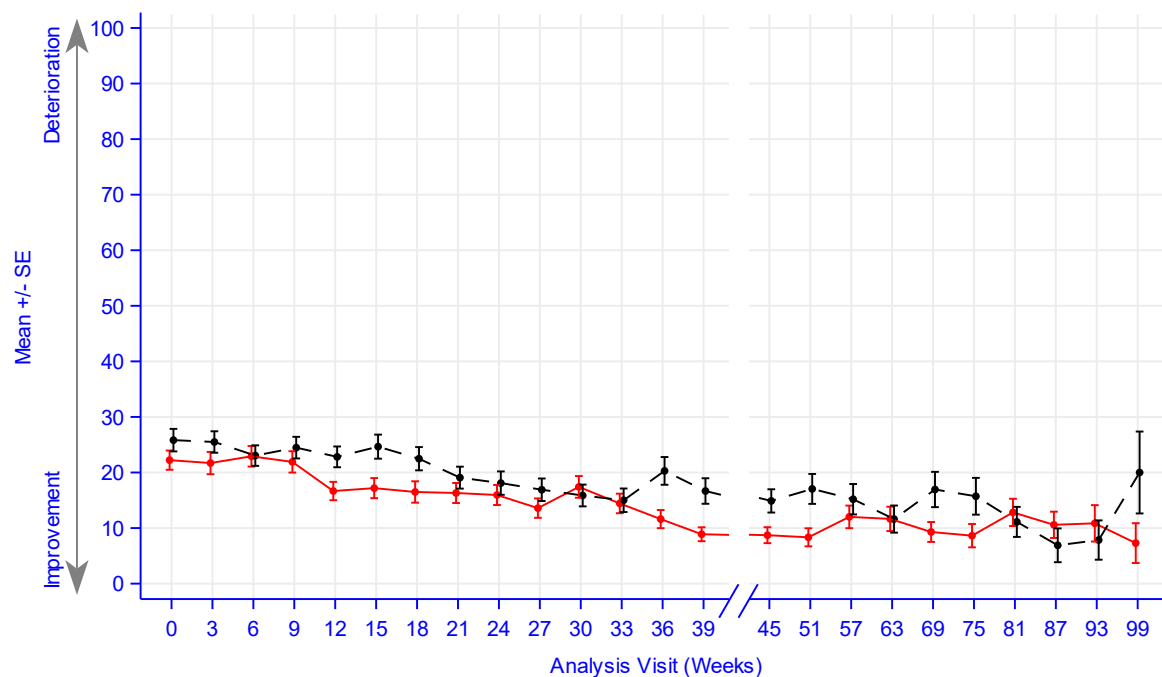
Tabelle 4-36: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	246	253
Mittelwert (SD)	22,2 (27,2)	25,8 (32,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 3</b>		
N <sup>c</sup>	235	238
Mittelwert (SD)	21,7 (30,8)	25,5 (29,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	224	230
Mittelwert (SD)	22,9 (27,7)	23,0 (28,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	213	222
Mittelwert (SD)	21,9 (28,0)	24,5 (29,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	200	206
Mittelwert (SD)	16,7 (23,4)	22,8 (26,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 15</b>		
N <sup>c</sup>	192	192
Mittelwert (SD)	17,2 (25,1)	24,7 (30,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	194	172
Mittelwert (SD)	16,5 (26,8)	22,5 (27,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 21</b>		
N <sup>c</sup>	188	173
Mittelwert (SD)	16,3 (24,7)	19,1 (26,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	186	164



EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
	N <sup>b</sup> = 256	N <sup>b</sup> = 264
Mittelwert (SD)	15,9 (24,6)	18,1 (27,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 27</b>		
N <sup>c</sup>	184	144
Mittelwert (SD)	13,6 (23,7)	16,9 (24,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	180	145
Mittelwert (SD)	17,4 (26,2)	15,9 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 33</b>		
N <sup>c</sup>	164	120
Mittelwert (SD)	14,4 (22,5)	15,0 (23,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	155	115
Mittelwert (SD)	11,6 (20,3)	20,3 (26,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 39</b>		
N <sup>c</sup>	150	118
Mittelwert (SD)	8,9 (15,3)	16,7 (24,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
<b>Woche 45</b>		
N <sup>c</sup>	130	103
Mittelwert (SD)	8,7 (16,4)	14,9 (21,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
<b>Woche 51</b>		
N <sup>c</sup>	116	88
Mittelwert (SD)	8,3 (17,5)	17,0 (25,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 57</b>		
N <sup>c</sup>	111	79
Mittelwert (SD)	12,0 (21,5)	15,2 (24,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 63</b>		
N <sup>c</sup>	103	66
Mittelwert (SD)	11,7 (22,2)	11,6 (19,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 69</b>		
N <sup>c</sup>	104	61
Mittelwert (SD)	9,3 (18,3)	16,9 (24,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
<b>Woche 75</b>		
N <sup>c</sup>	85	53
Mittelwert (SD)	8,6 (19,3)	15,7 (24,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 81</b>		
N <sup>c</sup>	78	42
Mittelwert (SD)	12,8 (21,6)	11,1 (17,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 87</b>		
N <sup>c</sup>	63	29
Mittelwert (SD)	10,6 (18,8)	6,9 (16,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
<b>Woche 93</b>		
N <sup>c</sup>	43	17
Mittelwert (SD)	10,9 (21,5)	7,8 (14,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
<b>Woche 99</b>		
N <sup>c</sup>	32	10
Mittelwert (SD)	7,3 (20,3)	20,0 (23,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021		
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + chemotherapy

246 235 224 213 200 192 194 188 186 184 180 164 155 150 130 116 111 103 104 85 78 63 43 32

- - - Chemotherapy

253 238 230 222 206 192 172 173 164 144 145 120 115 118 103 88 79 66 61 53 42 29 17 10

Study: KEYNOTE-826 (Database Cutoff Date: 03MAY2021)

EORTC QLQ-C30 Constipation

Abbildung 26: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Aus Tabelle 4-36 und Abbildung 26 ist ersichtlich, dass sich die Ausgangswerte der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) zwischen den Patientinnen, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, und den Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, kaum unterscheiden. Im weiteren Studienverlauf verbessern sich die Werte zu Woche 12 bis 18, Woche 36 bis 51 und Woche 69 und 75 bei den Patientinnen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

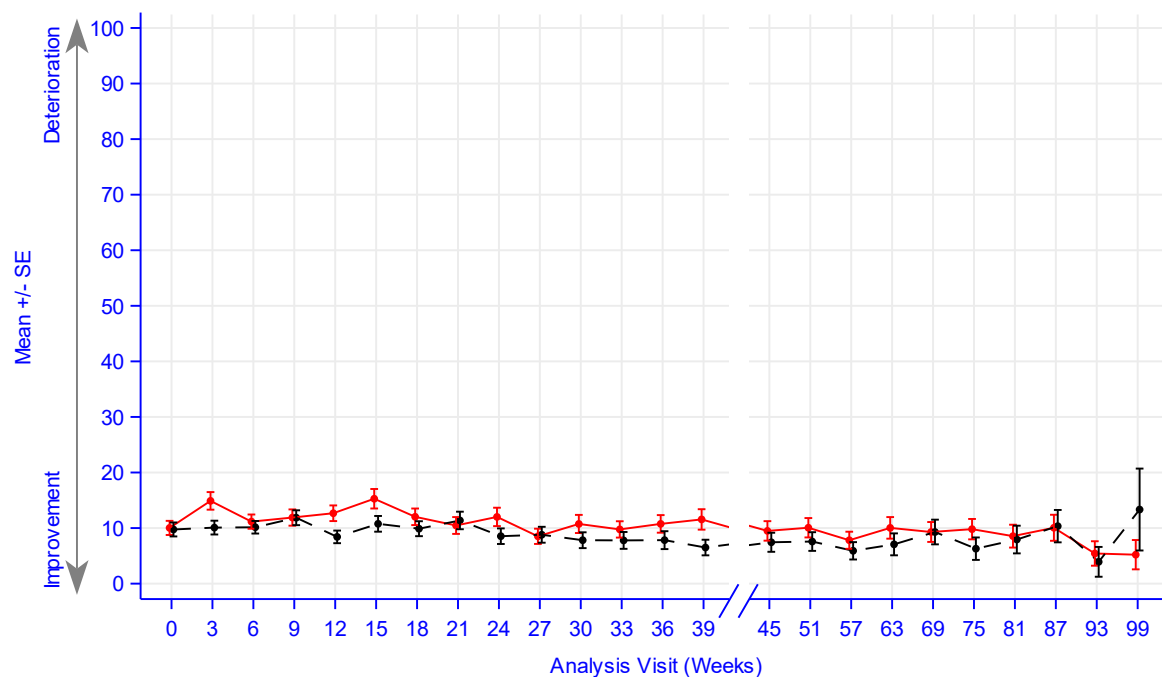
*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhö*

Tabelle 4-37: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Diarrhoe	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	246	253
Mittelwert (SD)	10,0 (19,9)	9,7 (20,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 3</b>		
N <sup>c</sup>	235	238
Mittelwert (SD)	14,9 (24,3)	10,1 (19,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	224	230
Mittelwert (SD)	11,2 (19,2)	10,1 (17,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	213	222
Mittelwert (SD)	11,9 (21,3)	11,9 (19,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	200	206
Mittelwert (SD)	12,7 (19,9)	8,4 (16,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 15</b>		
N <sup>c</sup>	192	192
Mittelwert (SD)	15,3 (24,3)	10,8 (19,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	194	172
Mittelwert (SD)	12,0 (20,7)	9,9 (17,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 21</b>		
N <sup>c</sup>	188	173
Mittelwert (SD)	10,5 (20,8)	11,4 (20,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	186	164

EORTC QLQ-C30 Diarrhoe	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
	N <sup>b</sup> = 256	N <sup>b</sup> = 264
Mittelwert (SD)	12,0 (22,6)	8,5 (17,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 27</b>		
N <sup>c</sup>	184	144
Mittelwert (SD)	8,5 (18,6)	8,8 (17,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	180	145
Mittelwert (SD)	10,7 (21,9)	7,8 (17,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 33</b>		
N <sup>c</sup>	164	120
Mittelwert (SD)	9,8 (18,8)	7,8 (16,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	155	115
Mittelwert (SD)	10,8 (19,7)	7,8 (17,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 39</b>		
N <sup>c</sup>	150	118
Mittelwert (SD)	11,6 (22,5)	6,5 (15,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 45</b>		
N <sup>c</sup>	130	103
Mittelwert (SD)	9,5 (20,0)	7,4 (17,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 51</b>		
N <sup>c</sup>	116	88
Mittelwert (SD)	10,1 (18,8)	7,6 (15,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
<b>Woche 57</b>		
N <sup>c</sup>	111	79
Mittelwert (SD)	7,8 (16,2)	5,9 (13,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
<b>Woche 63</b>		
N <sup>c</sup>	103	66
Mittelwert (SD)	10,0 (19,7)	7,1 (16,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)

EORTC QLQ-C30 Diarrhoe	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
<b>Woche 69</b>		
N <sup>c</sup>	104	61
Mittelwert (SD)	9,3 (18,3)	9,3 (17,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 75</b>		
N <sup>c</sup>	85	53
Mittelwert (SD)	9,8 (16,9)	6,3 (14,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
<b>Woche 81</b>		
N <sup>c</sup>	78	42
Mittelwert (SD)	8,5 (18,2)	7,9 (16,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 87</b>		
N <sup>c</sup>	63	29
Mittelwert (SD)	10,1 (18,6)	10,3 (15,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
<b>Woche 93</b>		
N <sup>c</sup>	43	17
Mittelwert (SD)	5,4 (14,4)	3,9 (11,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
<b>Woche 99</b>		
N <sup>c</sup>	32	10
Mittelwert (SD)	5,2 (14,9)	13,3 (23,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021		
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + chemotherapy

246 235 224 213 200 192 194 188 186 184 180 164 155 150 130 116 111 103 104 85 78 63 43 32

- - - Chemotherapy

253 238 230 222 206 192 172 173 164 144 145 120 115 118 103 88 79 66 61 53 42 29 17 10

Study: KEYNOTE-826 (Database Cutoff Date: 03MAY2021)

EORTC QLQ-C30 Diarrhea

Abbildung 27: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Aus Tabelle 4-37 und Abbildung 27 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) zwischen den Patientinnen, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, und den Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

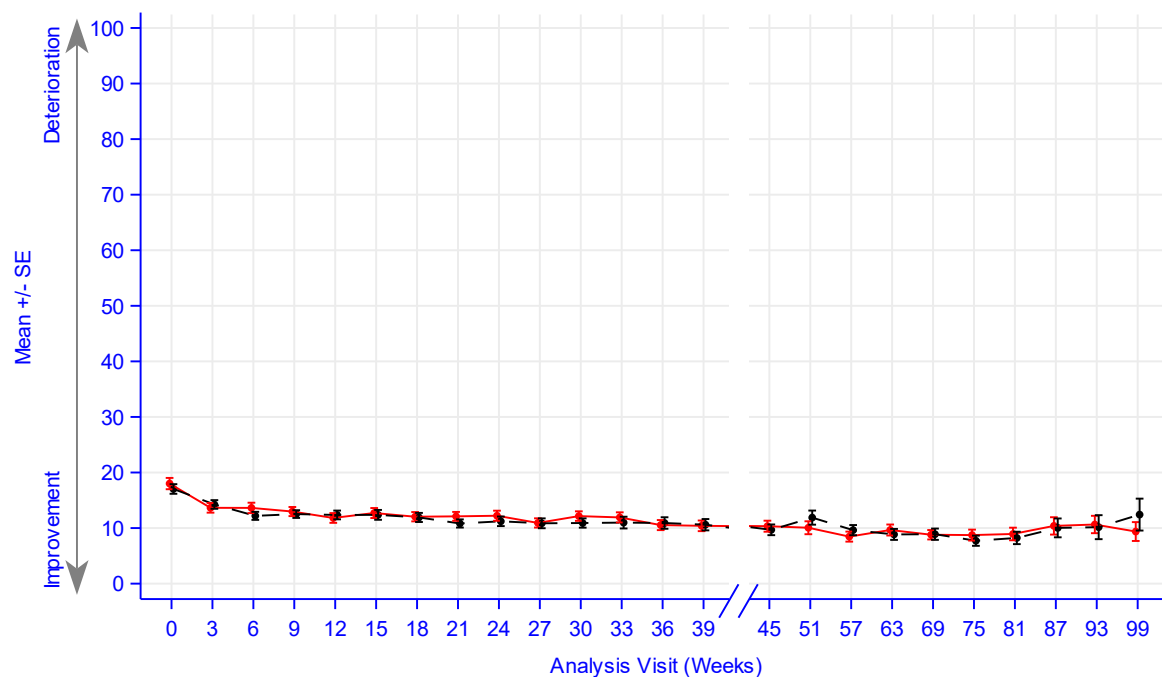
**EORTC QLQ-CX24****EORTC QLQ-CX24: Symptomskala Symptomerleben**Tabelle 4-38: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Symptomerleben des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq 1$ ) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CX24 Symptomerleben	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	244	251
Mittelwert (SD)	18,0 (15,9)	17,0 (13,7)
Median (Q1; Q3)	15,2 (6,1; 24,2)	12,1 (6,1; 24,2)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 84,8
<b>Woche 3</b>		
N <sup>c</sup>	235	234
Mittelwert (SD)	13,6 (13,3)	14,2 (11,9)
Median (Q1; Q3)	9,1 (6,1; 18,2)	12,1 (6,1; 21,2)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 63,6
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	223	228
Mittelwert (SD)	13,6 (13,9)	12,2 (10,9)
Median (Q1; Q3)	9,1 (3,0; 18,2)	9,1 (3,0; 15,2)
Min, Max	0,0; 84,8	0,0; 60,6
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	210	222
Mittelwert (SD)	13,0 (11,9)	12,5 (10,4)
Median (Q1; Q3)	9,1 (3,0; 18,2)	10,6 (6,1; 18,2)
Min, Max	0,0; 69,7	0,0; 63,6
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	200	204
Mittelwert (SD)	11,8 (12,4)	12,4 (11,2)
Median (Q1; Q3)	6,1 (3,0; 15,2)	9,1 (3,0; 18,2)
Min, Max	0,0; 63,6	0,0; 66,7
<b>Woche 15</b>		
N <sup>c</sup>	191	190
Mittelwert (SD)	12,7 (12,4)	12,4 (12,2)
Median (Q1; Q3)	9,1 (3,0; 18,2)	9,1 (3,0; 15,2)
Min, Max	0,0; 63,6	0,0; 81,8
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	194	172
Mittelwert (SD)	12,0 (11,7)	11,9 (10,7)
Median (Q1; Q3)	9,1 (3,0; 18,2)	9,1 (6,1; 15,2)
Min, Max	0,0; 60,6	0,0; 69,7
<b>Woche 21</b>		
N <sup>c</sup>	187	171
Mittelwert (SD)	12,1 (11,0)	10,8 (9,6)
Median (Q1; Q3)	9,1 (3,0; 18,2)	9,1 (3,0; 15,2)
Min, Max	0,0; 57,6	0,0; 51,5



EORTC QLQ-CX24 Symptomerleben	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	186	164
Mittelwert (SD)	12,2 (12,4)	11,2 (11,0)
Median (Q1; Q3)	9,1 (3,0; 18,2)	9,1 (3,0; 15,2)
Min, Max	0,0; 60,6	0,0; 48,5
<b>Woche 27</b>		
N <sup>c</sup>	182	144
Mittelwert (SD)	10,9 (11,2)	10,9 (10,6)
Median (Q1; Q3)	6,1 (3,0; 15,2)	9,1 (3,0; 15,2)
Min, Max	0,0; 54,5	0,0; 54,5
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	180	145
Mittelwert (SD)	12,2 (11,5)	10,9 (10,1)
Median (Q1; Q3)	9,1 (3,0; 15,2)	9,1 (3,0; 15,2)
Min, Max	0,0; 57,6	0,0; 45,5
<b>Woche 33</b>		
N <sup>c</sup>	164	120
Mittelwert (SD)	11,9 (11,7)	11,0 (11,6)
Median (Q1; Q3)	9,1 (3,0; 18,2)	9,1 (3,0; 15,2)
Min, Max	0,0; 54,5	0,0; 54,5
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	153	115
Mittelwert (SD)	10,5 (11,2)	10,9 (11,1)
Median (Q1; Q3)	9,1 (3,0; 15,2)	9,1 (3,0; 15,2)
Min, Max	0,0; 78,8	0,0; 51,5
<b>Woche 39</b>		
N <sup>c</sup>	150	118
Mittelwert (SD)	10,4 (11,7)	10,6 (11,1)
Median (Q1; Q3)	6,1 (3,0; 15,2)	6,1 (3,0; 15,2)
Min, Max	0,0; 54,5	0,0; 69,7
<b>Woche 45</b>		
N <sup>c</sup>	129	102
Mittelwert (SD)	10,3 (11,3)	9,7 (9,7)
Median (Q1; Q3)	9,1 (3,0; 15,2)	6,1 (3,0; 12,1)
Min, Max	0,0; 57,6	0,0; 63,6
<b>Woche 51</b>		
N <sup>c</sup>	116	88
Mittelwert (SD)	10,1 (12,5)	11,9 (11,9)
Median (Q1; Q3)	6,1 (3,0; 15,2)	9,1 (3,0; 18,2)
Min, Max	0,0; 87,9	0,0; 63,6
<b>Woche 57</b>		
N <sup>c</sup>	111	79
Mittelwert (SD)	8,5 (9,5)	9,6 (8,1)
Median (Q1; Q3)	6,1 (3,0; 12,1)	6,1 (3,0; 15,2)
Min, Max	0,0; 45,5	0,0; 33,3
<b>Woche 63</b>		

EORTC QLQ-CX24 Symptomerleben	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
<b>Woche 69</b>		
N <sup>c</sup>	103	65
Mittelwert (SD)	9,6 (10,0)	8,9 (8,0)
Median (Q1; Q3)	6,1 (3,0; 12,1)	6,1 (3,0; 12,1)
Min, Max	0,0; 48,5	0,0; 36,4
<b>Woche 75</b>		
N <sup>c</sup>	104	61
Mittelwert (SD)	8,8 (8,6)	8,9 (7,9)
Median (Q1; Q3)	6,1 (3,0; 12,1)	6,1 (3,0; 12,1)
Min, Max	0,0; 39,4	0,0; 33,3
<b>Woche 81</b>		
N <sup>c</sup>	85	53
Mittelwert (SD)	8,7 (9,1)	7,7 (6,7)
Median (Q1; Q3)	6,1 (3,0; 15,2)	6,1 (3,0; 12,1)
Min, Max	0,0; 36,4	0,0; 24,2
<b>Woche 87</b>		
N <sup>c</sup>	78	42
Mittelwert (SD)	8,9 (10,0)	8,2 (7,2)
Median (Q1; Q3)	6,1 (0,0; 12,1)	6,1 (3,0; 12,1)
Min, Max	0,0; 48,5	0,0; 30,3
<b>Woche 93</b>		
N <sup>c</sup>	63	29
Mittelwert (SD)	10,4 (12,4)	10,0 (9,1)
Median (Q1; Q3)	6,1 (0,0; 15,2)	6,1 (3,0; 12,1)
Min, Max	0,0; 60,6	0,0; 30,3
<b>Woche 99</b>		
N <sup>c</sup>	32	10
Mittelwert (SD)	9,4 (9,6)	12,4 (9,1)
Median (Q1; Q3)	9,1 (1,5; 12,1)	9,1 (9,1; 15,2)
Min, Max	0,0; 36,4	3,0; 33,3
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021		
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + chemotherapy

244 235 223 210 200 191 194 187 186 182 180 164 153 150 129 116 111 103 104 85 78 63 43 32

- - - Chemotherapy

251 234 228 204 190 172 171 164 144 145 120 115 118 102 88 79 65 61 53 42 29 17 10

Study: KEYNOTE-826 (Database Cutoff Date: 03MAY2021)

EORTC QLQ-CX24 Symptom Experience

Abbildung 28: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Symptomerleben zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Aus Tabelle 4-38 und Abbildung 28 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Symptomerleben des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) zwischen den Patientinnen, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, und den Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau.

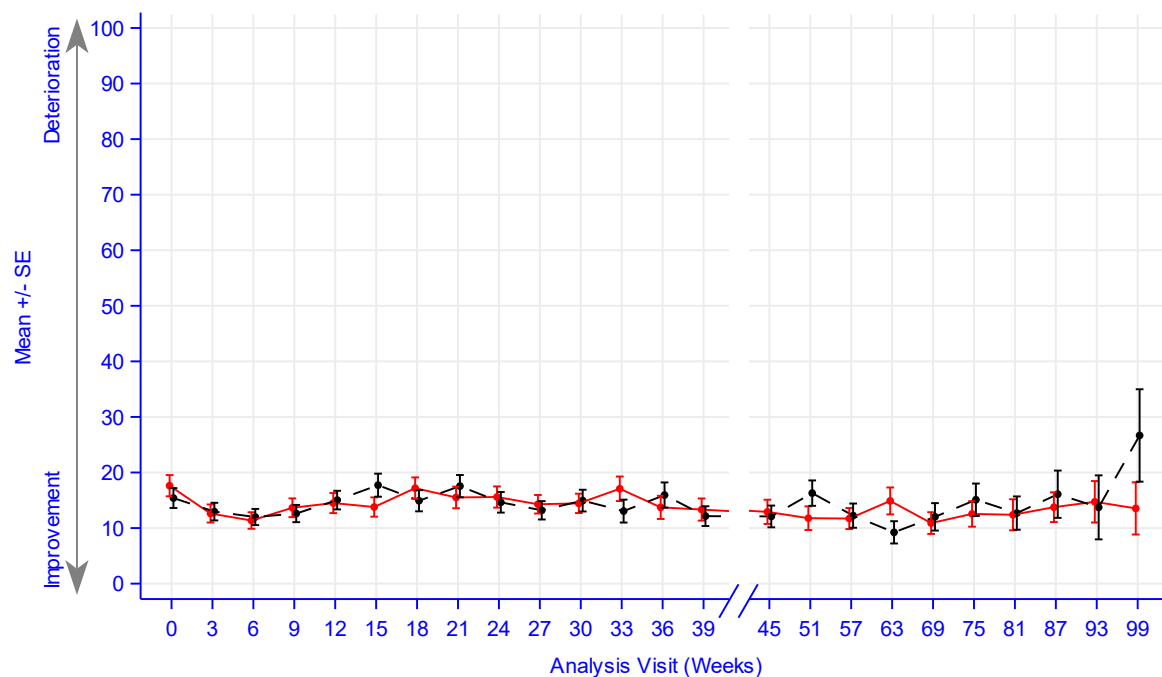
*EORTC QLQ-CX24: Symptomskala Lymphödeme*

Tabelle 4-39: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Lymphödeme des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CX24 Lymphödem	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	244	251
Mittelwert (SD)	17,6 (29,8)	15,4 (28,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 3</b>		
N <sup>c</sup>	235	234
Mittelwert (SD)	12,6 (25,0)	13,0 (24,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	223	228
Mittelwert (SD)	11,4 (22,2)	12,0 (22,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	210	222
Mittelwert (SD)	13,7 (24,5)	12,6 (23,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	200	204
Mittelwert (SD)	14,5 (25,6)	15,0 (23,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 15</b>		
N <sup>c</sup>	191	190
Mittelwert (SD)	13,8 (24,0)	17,7 (28,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	194	172
Mittelwert (SD)	17,2 (27,0)	14,9 (25,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 21</b>		
N <sup>c</sup>	187	171
Mittelwert (SD)	15,5 (26,6)	17,5 (26,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	186	164

EORTC QLQ-CX24 Lymphödem	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
Mittelwert (SD)	15,6 (26,0)	14,6 (23,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 27</b>		
N <sup>c</sup>	182	144
Mittelwert (SD)	14,3 (22,5)	13,2 (19,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	180	145
Mittelwert (SD)	14,4 (23,4)	14,9 (23,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 33</b>		
N <sup>c</sup>	164	120
Mittelwert (SD)	17,1 (28,2)	13,1 (22,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	153	115
Mittelwert (SD)	13,7 (25,8)	15,9 (24,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 39</b>		
N <sup>c</sup>	150	118
Mittelwert (SD)	13,3 (24,4)	12,1 (19,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 45</b>		
N <sup>c</sup>	129	102
Mittelwert (SD)	12,9 (24,8)	12,1 (19,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 51</b>		
N <sup>c</sup>	116	88
Mittelwert (SD)	11,8 (22,9)	16,3 (21,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 57</b>		
N <sup>c</sup>	111	79
Mittelwert (SD)	11,7 (19,9)	12,2 (19,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 63</b>		
N <sup>c</sup>	103	65
Mittelwert (SD)	14,9 (24,6)	9,2 (16,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)

EORTC QLQ-CX24 Lymphödem	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 69</b>		
N <sup>c</sup>	104	61
Mittelwert (SD)	10,9 (19,9)	12,0 (19,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 75</b>		
N <sup>c</sup>	85	53
Mittelwert (SD)	12,5 (21,2)	15,1 (21,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 81</b>		
N <sup>c</sup>	78	42
Mittelwert (SD)	12,4 (24,7)	12,7 (19,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 87</b>		
N <sup>c</sup>	63	29
Mittelwert (SD)	13,8 (21,3)	16,1 (22,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 93</b>		
N <sup>c</sup>	43	17
Mittelwert (SD)	14,7 (24,5)	13,7 (23,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 99</b>		
N <sup>c</sup>	32	10
Mittelwert (SD)	13,5 (26,6)	26,7 (26,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021		
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + chemotherapy

244 235 223 210 200 191 194 187 186 182 180 164 153 150 129 116 111 103 104 85 78 63 43 32

- - - Chemotherapy

251 234 228 222 204 190 172 171 164 144 145 120 115 118 102 88 79 65 61 53 42 29 17 10

Study: KEYNOTE-826 (Database Cutoff Date: 03MAY2021)

EORTC QLQ-CX24 Lymphoedema

Abbildung 29: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Lymphödem zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Aus Tabelle 4-39 und Abbildung 29 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Lymphödem des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) zwischen den Patientinnen, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, und den Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

*EORTC QLQ-CX24: Symptomskala Periphere Neuropathie*

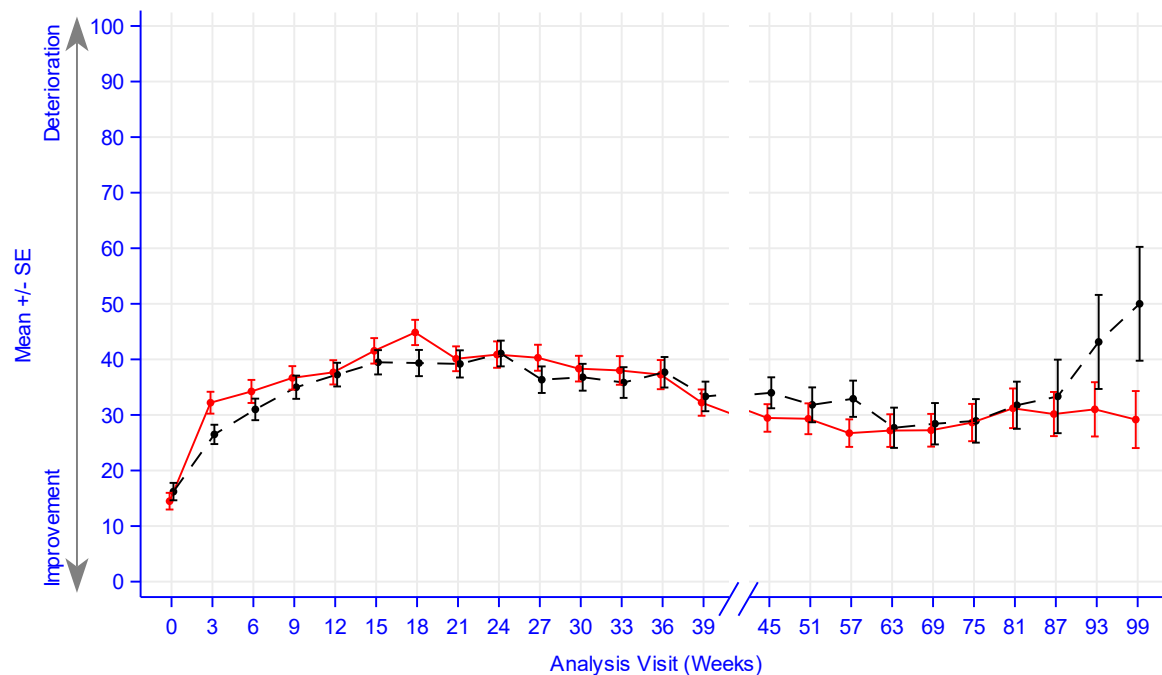
Tabelle 4-40: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Periphere Neuropathie des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CX24 Periphere Neuropathie	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	244	251
Mittelwert (SD)	14,5 (23,4)	16,2 (24,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 3</b>		
N <sup>c</sup>	235	234
Mittelwert (SD)	32,2 (30,2)	26,5 (26,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	223	228
Mittelwert (SD)	34,2 (31,0)	31,0 (29,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	210	222
Mittelwert (SD)	36,7 (30,7)	35,0 (31,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	200	204
Mittelwert (SD)	37,7 (30,9)	37,3 (30,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 15</b>		
N <sup>c</sup>	191	190
Mittelwert (SD)	41,5 (31,7)	39,5 (30,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 66,7)	33,3 (33,3; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	194	172
Mittelwert (SD)	44,8 (31,6)	39,3 (30,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 66,7)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 21</b>		
N <sup>c</sup>	187	171
Mittelwert (SD)	40,1 (30,6)	39,2 (32,0)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 66,7)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 24</b>		



EORTC QLQ-CX24 Neuropathie	Periphere	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
		Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
		N <sup>b</sup> = 256	N <sup>b</sup> = 264
N <sup>c</sup>		186	164
Mittelwert (SD)		40,9 (32,4)	41,1 (29,7)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (33,3; 66,7)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 27</b>			
N <sup>c</sup>		182	144
Mittelwert (SD)		40,3 (31,5)	36,3 (28,7)
Median (Q1; Q3)		33,3 (33,3; 66,7)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 30</b>			
N <sup>c</sup>		180	145
Mittelwert (SD)		38,3 (31,0)	36,8 (29,1)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 33</b>			
N <sup>c</sup>		164	120
Mittelwert (SD)		38,0 (33,0)	35,8 (30,3)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 36</b>			
N <sup>c</sup>		153	115
Mittelwert (SD)		37,3 (32,4)	37,7 (29,5)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 39</b>			
N <sup>c</sup>		150	118
Mittelwert (SD)		32,2 (29,0)	33,3 (28,9)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 45</b>			
N <sup>c</sup>		129	102
Mittelwert (SD)		29,5 (28,1)	34,0 (28,1)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 51</b>			
N <sup>c</sup>		116	88
Mittelwert (SD)		29,3 (29,9)	31,8 (29,4)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 50,0)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 57</b>			
N <sup>c</sup>		111	79
Mittelwert (SD)		26,7 (26,1)	32,9 (29,0)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 63</b>			
N <sup>c</sup>		103	65

EORTC QLQ-CX24 Periphere Neuropathie	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
	N <sup>b</sup> = 256	N <sup>b</sup> = 264
Mittelwert (SD)	27,2 (29,8)	27,7 (29,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 69</b>		
N <sup>c</sup>	104	61
Mittelwert (SD)	27,2 (30,0)	28,4 (29,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 75</b>		
N <sup>c</sup>	85	53
Mittelwert (SD)	28,6 (30,9)	28,9 (28,5)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 81</b>		
N <sup>c</sup>	78	42
Mittelwert (SD)	31,2 (31,5)	31,7 (27,5)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 87</b>		
N <sup>c</sup>	63	29
Mittelwert (SD)	30,2 (31,5)	33,3 (35,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 93</b>		
N <sup>c</sup>	43	17
Mittelwert (SD)	31,0 (32,0)	43,1 (34,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (33,3; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 99</b>		
N <sup>c</sup>	32	10
Mittelwert (SD)	29,2 (29,0)	50,0 (32,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 50,0)	33,3 (33,3; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021		
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + chemotherapy

244 235 223 210 200 191 194 187 186 182 180 164 153 150 129 116 111 103 104 85 78 63 43 32

- - - Chemotherapy

251 234 228 222 204 190 172 171 164 144 145 120 115 118 102 88 79 65 61 53 42 29 17 10

Study: KEYNOTE-826 (Database Cutoff Date: 03MAY2021)

EORTC QLQ-CX24 Peripheral Neuropathy

Abbildung 30: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Periphere Neuropathie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Aus Tabelle 4-40 und Abbildung 30 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Periphere Neuropathie des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) zwischen den Patientinnen, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, und den Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben im weiteren Studienverlauf bis auf Woche 99 nahezu identisch zwischen den beiden Behandlungsarmen. Am Anfang des Studienverlaufs ist eine deutliche Verschlechterung in beiden Behandlungsarmen zu beobachten. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

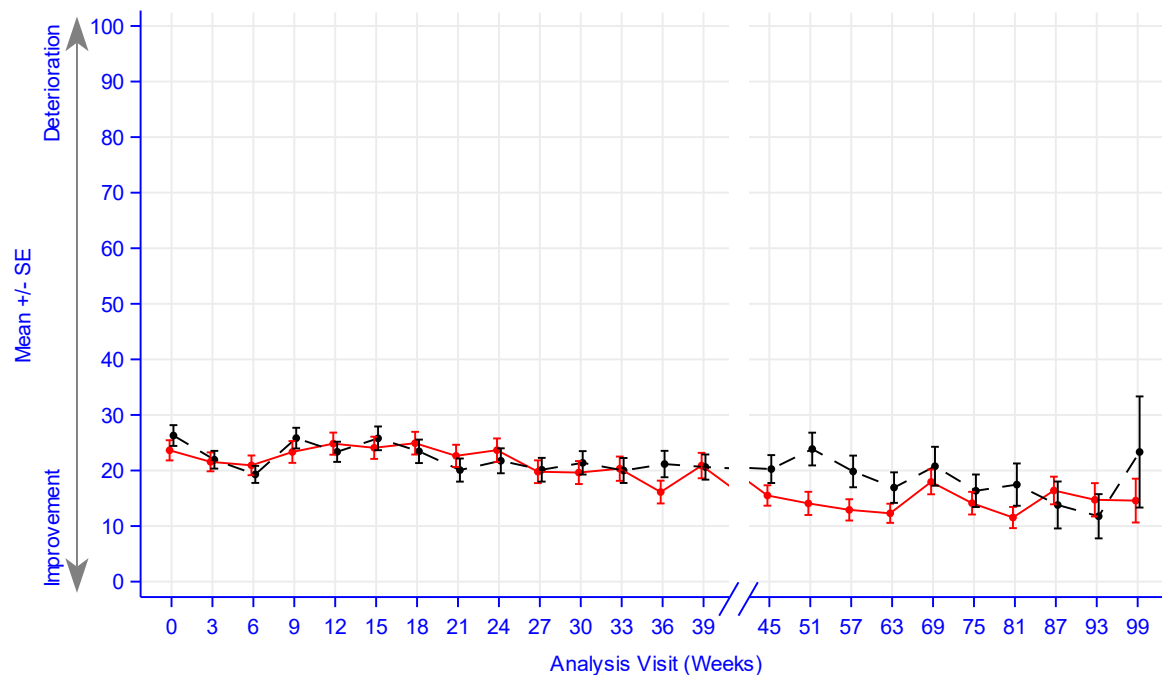
*EORTC QLQ-CX24: Symptomskala Menopausale Symptome*

Tabelle 4-41: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Menopausale Symptome des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CX24 Menopausale Symptome	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	244	251
Mittelwert (SD)	23,6 (28,4)	26,3 (29,7)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 3</b>		
N <sup>c</sup>	235	234
Mittelwert (SD)	21,6 (26,1)	21,9 (24,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	223	228
Mittelwert (SD)	20,9 (26,5)	19,3 (23,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	210	222
Mittelwert (SD)	23,3 (28,4)	25,8 (27,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	200	204
Mittelwert (SD)	24,8 (28,2)	23,4 (25,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 15</b>		
N <sup>c</sup>	191	190
Mittelwert (SD)	24,1 (27,6)	25,8 (29,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	194	172
Mittelwert (SD)	24,9 (28,5)	23,4 (27,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 21</b>		
N <sup>c</sup>	187	171
Mittelwert (SD)	22,6 (27,3)	20,1 (27,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 24</b>		

EORTC QLQ-CX24 Menopausale Symptome	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
	N <sup>b</sup> = 256	N <sup>b</sup> = 264
N <sup>c</sup>	186	164
Mittelwert (SD)	23,7 (28,8)	21,7 (28,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 27</b>		
N <sup>c</sup>	182	144
Mittelwert (SD)	19,8 (27,6)	20,1 (25,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	180	145
Mittelwert (SD)	19,6 (27,7)	21,4 (25,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 33</b>		
N <sup>c</sup>	164	120
Mittelwert (SD)	20,3 (28,0)	20,0 (24,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	153	115
Mittelwert (SD)	16,1 (25,4)	21,2 (25,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 39</b>		
N <sup>c</sup>	150	118
Mittelwert (SD)	20,9 (28,0)	20,6 (24,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 45</b>		
N <sup>c</sup>	129	102
Mittelwert (SD)	15,5 (20,9)	20,3 (25,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
<b>Woche 51</b>		
N <sup>c</sup>	116	88
Mittelwert (SD)	14,1 (22,5)	23,9 (27,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 57</b>		
N <sup>c</sup>	111	79
Mittelwert (SD)	12,9 (20,2)	19,8 (25,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 63</b>		
N <sup>c</sup>	103	65

EORTC QLQ-CX24 Menopausale Symptome	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
	N <sup>b</sup> = 256	N <sup>b</sup> = 264
Mittelwert (SD)	12,3 (17,5)	16,9 (22,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
<b>Woche 69</b>		
N <sup>c</sup>	104	61
Mittelwert (SD)	17,9 (22,7)	20,8 (27,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 75</b>		
N <sup>c</sup>	85	53
Mittelwert (SD)	14,1 (18,8)	16,4 (21,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
<b>Woche 81</b>		
N <sup>c</sup>	78	42
Mittelwert (SD)	11,5 (16,8)	17,5 (24,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
<b>Woche 87</b>		
N <sup>c</sup>	63	29
Mittelwert (SD)	16,4 (19,7)	13,8 (22,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
<b>Woche 93</b>		
N <sup>c</sup>	43	17
Mittelwert (SD)	14,7 (19,7)	11,8 (16,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
<b>Woche 99</b>		
N <sup>c</sup>	32	10
Mittelwert (SD)	14,6 (22,3)	23,3 (31,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021		
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS $\geq$ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + chemotherapy

244 235 223 210 200 191 194 187 186 182 180 164 153 150 129 116 111 103 104 85 78 63 43 32

- - - Chemotherapy

251 234 228 204 190 172 171 164 144 145 120 115 118 102 88 79 65 61 53 42 29 17 10

Study: KEYNOTE-826 (Database Cutoff Date: 03MAY2021)

EORTC QLQ-CX24 Menopausal Symptoms

Abbildung 31: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Menopausale Symptome zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Aus Tabelle 4-41 und Abbildung 31 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Menopausale Symptome des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) zwischen den Patientinnen, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, und den Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Zu Woche 51 und Woche 57 verbessern sich die Werte kurzfristig bei den Patientinnen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

*EORTC QLQ-CX24: Symptomskala Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben*

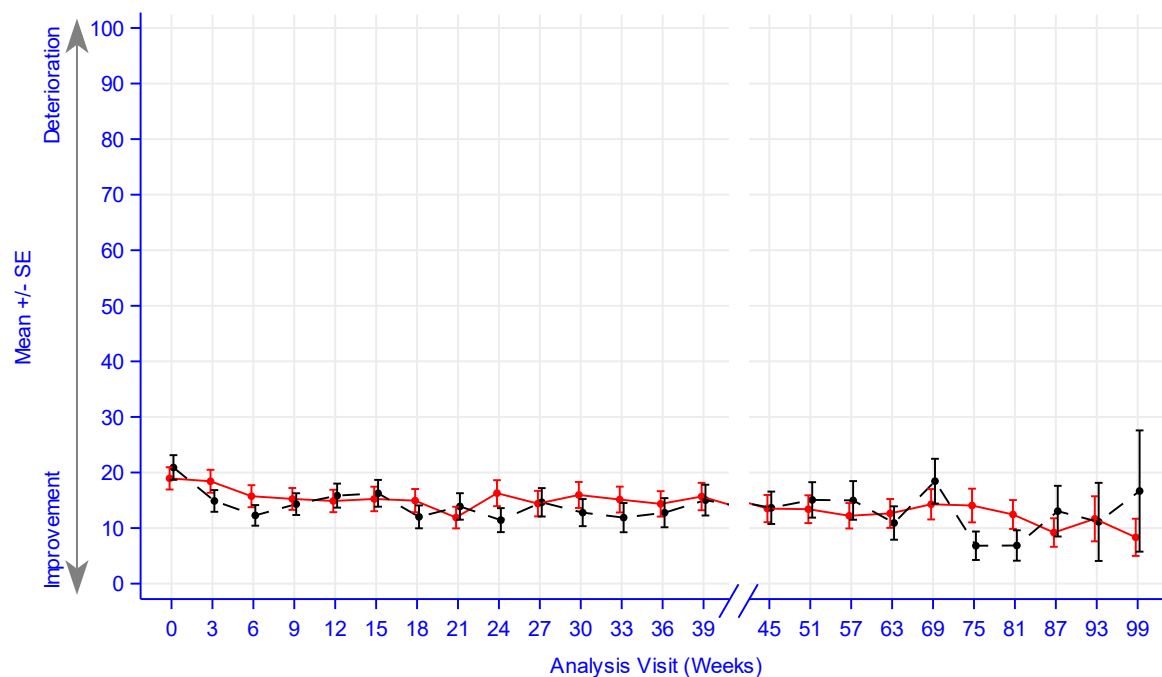
Tabelle 4-42: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CX24 Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	234	244
Mittelwert (SD)	18,9 (30,7)	20,9 (34,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 3</b>		
N <sup>c</sup>	228	224
Mittelwert (SD)	18,4 (31,2)	14,9 (29,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	214	209
Mittelwert (SD)	15,7 (29,0)	12,3 (26,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	199	198
Mittelwert (SD)	15,2 (27,8)	14,3 (27,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	186	181
Mittelwert (SD)	14,9 (27,5)	15,8 (29,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 15</b>		
N <sup>c</sup>	175	162
Mittelwert (SD)	15,2 (29,2)	16,3 (30,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	183	147
Mittelwert (SD)	14,9 (28,3)	12,0 (25,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 21</b>		
N <sup>c</sup>	171	144



EORTC QLQ-CX24 Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
	N <sup>b</sup> = 256	N <sup>b</sup> = 264
Mittelwert (SD)	11,9 (25,5)	13,9 (28,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	172	140
Mittelwert (SD)	16,3 (30,7)	11,4 (25,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 27</b>		
N <sup>c</sup>	169	123
Mittelwert (SD)	14,4 (29,9)	14,6 (28,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	165	120
Mittelwert (SD)	16,0 (30,0)	12,8 (26,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 33</b>		
N <sup>c</sup>	152	101
Mittelwert (SD)	15,1 (28,7)	11,9 (26,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	137	94
Mittelwert (SD)	14,4 (26,8)	12,8 (25,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 39</b>		
N <sup>c</sup>	134	102
Mittelwert (SD)	15,7 (28,5)	15,0 (28,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 45</b>		
N <sup>c</sup>	116	83
Mittelwert (SD)	13,5 (26,4)	13,7 (26,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 51</b>		
N <sup>c</sup>	107	73
Mittelwert (SD)	13,4 (25,8)	15,1 (27,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 57</b>		

EORTC QLQ-CX24 Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
	N <sup>b</sup> = 256	N <sup>b</sup> = 264
N <sup>c</sup>	101	69
Mittelwert (SD)	12,2 (23,0)	15,0 (28,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 63</b>		
N <sup>c</sup>	95	55
Mittelwert (SD)	12,6 (25,3)	10,9 (22,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 69</b>		
N <sup>c</sup>	98	47
Mittelwert (SD)	14,3 (27,1)	18,4 (27,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 75</b>		
N <sup>c</sup>	83	44
Mittelwert (SD)	14,1 (27,6)	6,8 (17,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
<b>Woche 81</b>		
N <sup>c</sup>	75	34
Mittelwert (SD)	12,4 (22,4)	6,9 (16,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
<b>Woche 87</b>		
N <sup>c</sup>	58	23
Mittelwert (SD)	9,2 (19,5)	13,0 (21,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
<b>Woche 93</b>		
N <sup>c</sup>	40	15
Mittelwert (SD)	11,7 (25,7)	11,1 (27,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 99</b>		
N <sup>c</sup>	32	8
Mittelwert (SD)	8,3 (18,9)	16,7 (30,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021		
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS $\geq$ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + chemotherapy

234 228 214 199 186 175 183 171 172 169 165 152 137 134 116 107 101 95 98 83 75 58 40 32

- - - Chemotherapy

244 224 209 198 181 162 147 144 140 123 120 101 94 102 83 73 69 55 47 44 34 23 15 8

Study: KEYNOTE-826 (Database Cutoff Date: 03MAY2021)

EORTC QLQ-CX24 Sexual Worry

Abbildung 32: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Aus Tabelle 4-42 und Abbildung 32 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) zwischen den Patientinnen, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, und den Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

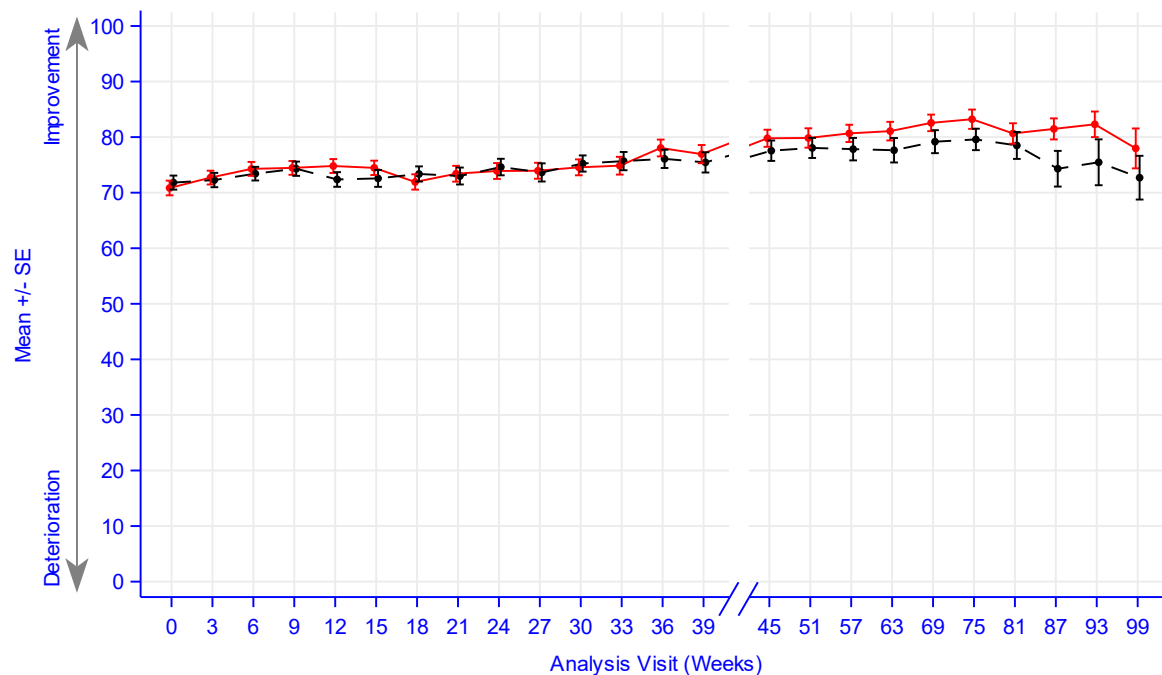
**EQ-5D VAS**

Tabelle 4-43: Auswertung über den Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitszustand: EQ-5D VAS (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	248	254
Mittelwert (SD)	70,8 (20,8)	71,8 (20,1)
Median (Q1; Q3)	72,0 (55,0; 90,0)	75,0 (59,0; 90,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 3</b>		
N <sup>c</sup>	237	244
Mittelwert (SD)	72,7 (19,1)	72,3 (20,2)
Median (Q1; Q3)	77,0 (60,0; 90,0)	75,0 (60,0; 90,0)
Min, Max	10,0; 100,0	4,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	224	233
Mittelwert (SD)	74,3 (18,8)	73,4 (18,7)
Median (Q1; Q3)	80,0 (60,0; 90,0)	76,0 (60,0; 90,0)
Min, Max	0,0; 100,0	19,0; 100,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	213	224
Mittelwert (SD)	74,5 (18,2)	74,3 (19,2)
Median (Q1; Q3)	78,0 (68,0; 90,0)	76,5 (61,0; 90,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	201	206
Mittelwert (SD)	74,8 (17,7)	72,4 (18,9)
Median (Q1; Q3)	79,0 (65,0; 90,0)	75,0 (60,0; 89,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 15</b>		
N <sup>c</sup>	192	192
Mittelwert (SD)	74,5 (17,9)	72,6 (21,1)
Median (Q1; Q3)	79,5 (64,0; 90,0)	78,5 (60,0; 90,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	195	175
Mittelwert (SD)	71,9 (19,3)	73,4 (18,1)
Median (Q1; Q3)	75,0 (60,0; 88,0)	75,0 (60,0; 90,0)
Min, Max	0,0; 100,0	14,0; 100,0
<b>Woche 21</b>		
N <sup>c</sup>	189	173
Mittelwert (SD)	73,4 (19,6)	73,0 (20,0)
Median (Q1; Q3)	79,0 (60,0; 90,0)	78,0 (60,0; 90,0)
Min, Max	0,0; 100,0	9,0; 100,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	187	165

EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
Mittelwert (SD)	73,9 (19,5)	74,6 (19,1)
Median (Q1; Q3)	80,0 (65,0; 90,0)	80,0 (62,0; 90,0)
Min, Max	1,0; 100,0	10,0; 100,0
<b>Woche 27</b>		
N <sup>c</sup>	184	146
Mittelwert (SD)	73,9 (19,5)	73,6 (19,7)
Median (Q1; Q3)	79,0 (60,0; 90,0)	75,5 (65,0; 90,0)
Min, Max	0,0; 100,0	10,0; 100,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	181	145
Mittelwert (SD)	74,6 (19,3)	75,2 (17,5)
Median (Q1; Q3)	80,0 (61,0; 90,0)	80,0 (61,0; 90,0)
Min, Max	0,0; 100,0	12,0; 100,0
<b>Woche 33</b>		
N <sup>c</sup>	165	120
Mittelwert (SD)	74,9 (20,5)	75,7 (18,0)
Median (Q1; Q3)	80,0 (60,0; 91,0)	80,0 (63,5; 89,5)
Min, Max	1,0; 100,0	16,0; 100,0
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	155	115
Mittelwert (SD)	78,0 (18,8)	76,1 (17,6)
Median (Q1; Q3)	80,0 (70,0; 92,0)	80,0 (65,0; 90,0)
Min, Max	0,0; 100,0	19,0; 100,0
<b>Woche 39</b>		
N <sup>c</sup>	152	118
Mittelwert (SD)	76,9 (20,2)	75,4 (19,7)
Median (Q1; Q3)	80,0 (70,0; 91,0)	80,0 (60,0; 90,0)
Min, Max	0,0; 100,0	10,0; 100,0
<b>Woche 45</b>		
N <sup>c</sup>	130	103
Mittelwert (SD)	79,8 (17,5)	77,6 (18,6)
Median (Q1; Q3)	81,0 (70,0; 91,0)	84,0 (69,0; 90,0)
Min, Max	4,0; 100,0	20,0; 100,0
<b>Woche 51</b>		
N <sup>c</sup>	116	88
Mittelwert (SD)	79,8 (18,8)	78,1 (17,0)
Median (Q1; Q3)	86,0 (70,0; 92,5)	81,0 (70,0; 90,5)
Min, Max	0,0; 100,0	20,0; 100,0
<b>Woche 57</b>		
N <sup>c</sup>	112	79
Mittelwert (SD)	80,7 (16,4)	77,8 (18,0)
Median (Q1; Q3)	85,0 (70,0; 92,0)	82,0 (69,0; 91,0)
Min, Max	5,0; 100,0	17,0; 100,0
<b>Woche 63</b>		
N <sup>c</sup>	104	66
Mittelwert (SD)	81,1 (17,1)	77,6 (17,9)
Median (Q1; Q3)	87,5 (73,5; 95,0)	80,0 (67,0; 90,0)

EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
Min, Max	1,0; 100,0	30,0; 100,0
<b>Woche 69</b>		
N <sup>c</sup>	105	61
Mittelwert (SD)	82,6 (15,3)	79,2 (16,2)
Median (Q1; Q3)	87,0 (71,0; 95,0)	85,0 (69,0; 94,0)
Min, Max	18,0; 100,0	40,0; 99,0
<b>Woche 75</b>		
N <sup>c</sup>	85	53
Mittelwert (SD)	83,2 (16,0)	79,6 (14,0)
Median (Q1; Q3)	90,0 (76,0; 95,0)	80,0 (71,0; 90,0)
Min, Max	39,0; 100,0	40,0; 99,0
<b>Woche 81</b>		
N <sup>c</sup>	79	42
Mittelwert (SD)	80,7 (16,3)	78,5 (15,7)
Median (Q1; Q3)	83,0 (72,0; 92,0)	80,0 (70,0; 90,0)
Min, Max	30,0; 100,0	40,0; 99,0
<b>Woche 87</b>		
N <sup>c</sup>	63	29
Mittelwert (SD)	81,5 (15,0)	74,3 (17,3)
Median (Q1; Q3)	84,0 (70,0; 92,0)	75,0 (66,0; 85,0)
Min, Max	30,0; 100,0	10,0; 98,0
<b>Woche 93</b>		
N <sup>c</sup>	43	17
Mittelwert (SD)	82,3 (15,1)	75,5 (17,0)
Median (Q1; Q3)	85,0 (79,0; 95,0)	80,0 (61,0; 89,0)
Min, Max	30,0; 100,0	50,0; 98,0
<b>Woche 99</b>		
N <sup>c</sup>	33	10
Mittelwert (SD)	78,0 (20,6)	72,7 (12,4)
Median (Q1; Q3)	80,0 (75,0; 90,0)	71,0 (65,0; 81,0)
Min, Max	4,0; 100,0	49,0; 90,0
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021		
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala		



Number of participants

— Pembrolizumab + chemotherapy

248 237 224 213 201 192 195 189 187 184 181 165 155 152 130 116 112 104 105 85 79 63 43 33

- - - Chemotherapy

254 244 233 224 206 192 175 173 165 146 145 120 115 118 103 88 79 66 61 53 42 29 17 10

Study: KEYNOTE-826 (Database Cutoff Date: 03MAY2021)

EQ-5D VAS

Abbildung 33: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Endpunkt Gesundheitszustand: EQ-5D VAS (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CPS: Combined Positive Score; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; VAS: Visuelle Analogskala

Aus Tabelle 4-43 und Abbildung 33 ist ersichtlich, dass sich die Werte für den Endpunkt Gesundheitszustand: EQ-5D VAS (PD-L1 CPS  $\geq$  1) zwischen den Patientinnen, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, und den Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch und verbessern sich leicht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

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

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

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

#### 4.3.1.3.1.2.3 Ergänzende Morbiditätsendpunkte – RCT

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte

Studie	Operationalisierung										
KEYNOTE 826	<p>Das <u>Progressionsfreie Überleben</u> ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patientinnen, die im Verlauf der Studie kein Ereignis (Progression oder Tod) haben, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert.</p> <p>Falls die Krankheitsprogression zwischen zwei Beobachtungszeitpunkten auftritt, wird der „wahre“ Zeitpunkt näherungsweise durch den Zeitpunkt der ersten Untersuchung bestimmt, in der ein Progress dokumentiert wird. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).</p> <p>Die Zensurregeln für die Analyse vom <u>Progressionsfreien Überleben</u> sind:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Situation</th> <th>Analyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Krankheitsprogression oder Tod dokumentiert nach <math>\leq 1</math> fehlender Krankheitsbewertung und ggf. vor gegen den Tumor gerichtete Behandlung</td> <td>Ereignis zum frühesten Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsprogression oder Tod dokumentiert nach <math>\geq 2</math> aufeinander folgenden fehlenden Krankheitsbewertungen oder ggf. nach neuer gegen den Tumor gerichteten Behandlung</td> <td>Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den <math>\geq 2</math> fehlenden Krankheitsbewertungen und ggf. neuer Tumorbehandlung</td> </tr> <tr> <td>Keine Krankheitsprogression und kein Tod; keine neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert</td> <td>Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung</td> </tr> <tr> <td>Keine Krankheitsprogression und kein Tod; neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert</td> <td>Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung vor neuer Tumorbehandlung</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die <u>Objektive Ansprechrate</u> ist definiert als der Anteil der Patientinnen mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen während des Studienverlaufs. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).</p>	Situation	Analyse	Krankheitsprogression oder Tod dokumentiert nach $\leq 1$ fehlender Krankheitsbewertung und ggf. vor gegen den Tumor gerichtete Behandlung	Ereignis zum frühesten Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes	Krankheitsprogression oder Tod dokumentiert nach $\geq 2$ aufeinander folgenden fehlenden Krankheitsbewertungen oder ggf. nach neuer gegen den Tumor gerichteten Behandlung	Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den $\geq 2$ fehlenden Krankheitsbewertungen und ggf. neuer Tumorbehandlung	Keine Krankheitsprogression und kein Tod; keine neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung	Keine Krankheitsprogression und kein Tod; neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung vor neuer Tumorbehandlung
Situation	Analyse										
Krankheitsprogression oder Tod dokumentiert nach $\leq 1$ fehlender Krankheitsbewertung und ggf. vor gegen den Tumor gerichtete Behandlung	Ereignis zum frühesten Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes										
Krankheitsprogression oder Tod dokumentiert nach $\geq 2$ aufeinander folgenden fehlenden Krankheitsbewertungen oder ggf. nach neuer gegen den Tumor gerichteten Behandlung	Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den $\geq 2$ fehlenden Krankheitsbewertungen und ggf. neuer Tumorbehandlung										
Keine Krankheitsprogression und kein Tod; keine neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung										
Keine Krankheitsprogression und kein Tod; neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung vor neuer Tumorbehandlung										



Studie	Operationalisierung										
	<p>Die <u>Zeit bis zum Ansprechen</u> ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen. Die <u>Dauer des Ansprechens</u> ist definiert als der Zeitraum vom ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen bis zum ersten Progress oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patientinnen, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression oder Tod), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee. Es werden die Patientinnen ausgewertet, die ein komplettes oder partielles Ansprechen gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) hatten.</p> <p>Die Zensurregeln für die Analyse von <u>Zeit bis zum Ansprechen</u> sind:</p> <table border="1" data-bbox="419 658 1369 1245"> <thead> <tr> <th data-bbox="419 658 895 689">Situation</th> <th data-bbox="895 658 1369 689">Analyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="419 689 895 813">Keine Krankheitsprogression und kein Tod; keine neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert</td> <td data-bbox="895 689 1369 813">Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="419 813 895 936">Keine Krankheitsprogression und kein Tod; neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert</td> <td data-bbox="895 813 1369 936">Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor ggf. neuer Tumorbehandlung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="419 936 895 1122">Krankheitsprogression oder Tod dokumentiert nach <math>\geq 2</math> aufeinander folgenden fehlenden Krankheitsbewertungen oder ggf. nach neuer gegen den Tumor gerichteten Behandlung</td> <td data-bbox="895 936 1369 1122">Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den <math>\geq 2</math> fehlenden Krankheitsbewertungen und ggf. neuer Tumorbehandlung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="419 1122 895 1245">Krankheitsprogression oder Tod dokumentiert nach <math>\leq 1</math> fehlender Krankheitsbewertung und ggf. vor gegen den Tumor gerichtete Behandlung</td> <td data-bbox="895 1122 1369 1245">Ereignis zum frühesten Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes</td> </tr> </tbody> </table> <p>Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 03.Mai 2021 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population mit PD-L1 CPS <math>\geq 1</math>.</p>	Situation	Analyse	Keine Krankheitsprogression und kein Tod; keine neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung	Keine Krankheitsprogression und kein Tod; neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor ggf. neuer Tumorbehandlung	Krankheitsprogression oder Tod dokumentiert nach $\geq 2$ aufeinander folgenden fehlenden Krankheitsbewertungen oder ggf. nach neuer gegen den Tumor gerichteten Behandlung	Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den $\geq 2$ fehlenden Krankheitsbewertungen und ggf. neuer Tumorbehandlung	Krankheitsprogression oder Tod dokumentiert nach $\leq 1$ fehlender Krankheitsbewertung und ggf. vor gegen den Tumor gerichtete Behandlung	Ereignis zum frühesten Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes
Situation	Analyse										
Keine Krankheitsprogression und kein Tod; keine neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung										
Keine Krankheitsprogression und kein Tod; neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor ggf. neuer Tumorbehandlung										
Krankheitsprogression oder Tod dokumentiert nach $\geq 2$ aufeinander folgenden fehlenden Krankheitsbewertungen oder ggf. nach neuer gegen den Tumor gerichteten Behandlung	Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den $\geq 2$ fehlenden Krankheitsbewertungen und ggf. neuer Tumorbehandlung										
Krankheitsprogression oder Tod dokumentiert nach $\leq 1$ fehlender Krankheitsbewertung und ggf. vor gegen den Tumor gerichtete Behandlung	Ereignis zum frühesten Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes										
<p>CPS: Combined Positive Score; ITT: Intention-To-Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Morbiditätsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 826</b>						
Progressionsfreies Überleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Objektive Ansprechrate	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 826 als niedrig eingestuft. Die Patientinnen als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Die ergänzenden Morbiditätsendpunkte wurden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patientinnen einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

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

## Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (BICR) (PD-L1 CPS  $\geq 1$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 826 <sup>a</sup>	KEYNOTE	Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
		Patientinne n mit N <sup>b</sup> Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patientinne n mit N <sup>b</sup> Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>	
Progressionsfreies Überleben (BICR)		273 139 (50,9)	12,8 [10,4; 20,6]	275 178 (64,7)	8,3 [7,7; 9,2]	0,60 [0,48; 0,75]	< 0,001	

a: Datenschnitt: 03. Mai 2021  
b: Anzahl der Patientinnen: Intention-to-Treat-Population mit CPS  $\geq 1$   
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Metastasierend (FIGO [2009] Stadium IVB) zum Zeitpunkt der Diagnose, Entscheidung des Prüfarztes, Bevacizumab einzusetzen, und PD-L1-Status  
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
BICR: Blinded Independent Central Review; CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PD-L1 CPS  $\geq 1$ ) ist neben dem Gesamtüberleben primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 826. Die Erhebung erfolgt anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee. Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,48; 0,75];  $p < 0,001$ ) von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab. Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt 12,8 Monate im Interventionsarm und 8,3 Monate im Kontrollarm (Tabelle 4-46 und Abbildung 34).

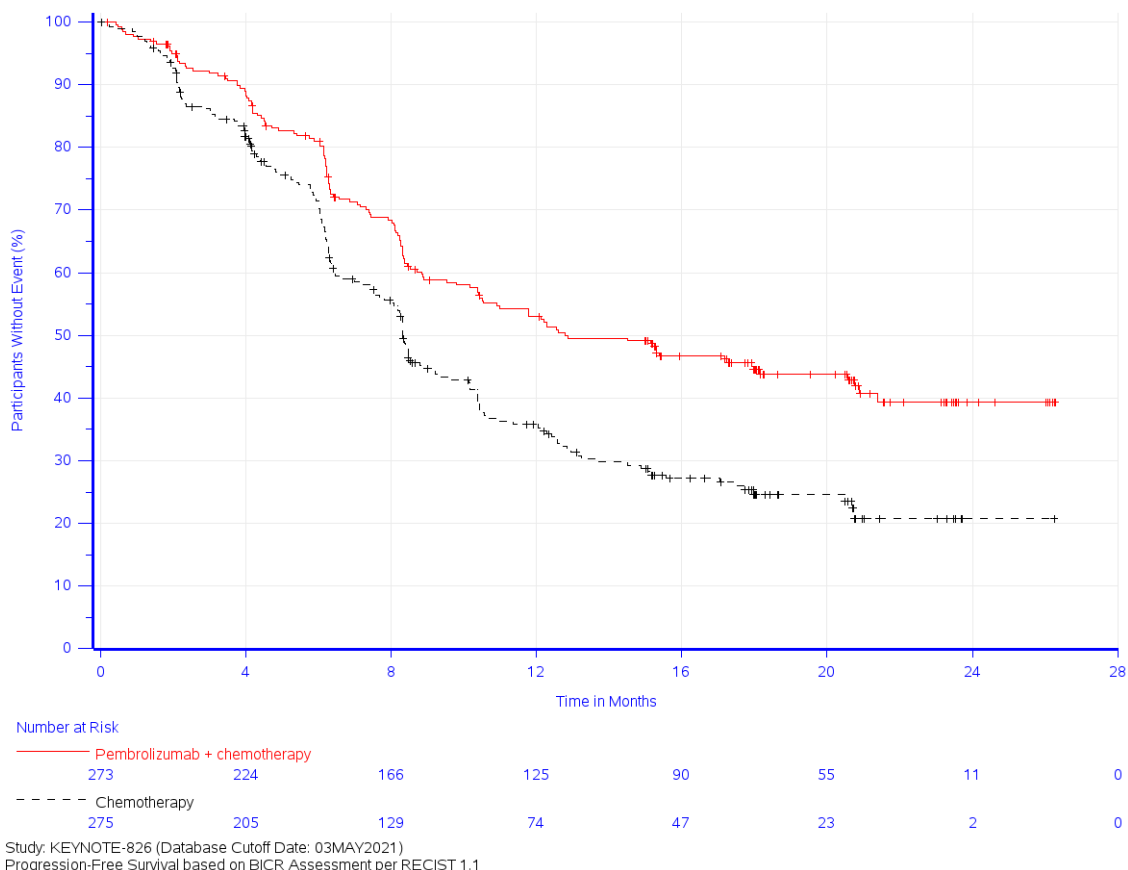


Abbildung 34: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PD-L1 CPS ≥ 1) der Studie KEYNOTE 826

BICR: Blinded Independent Central Review; CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

**Objektive Ansprechrare**

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrare (PD-L1 CPS ≥ 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
	N <sup>b</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>	Differenz <sup>e</sup> [95 %-KI]
Objektive Ansprechrare <sup>f</sup>	273	177 (64,8)	275	146 (53,1)	1,22 [1,06; 1,40]	0,004	11,72 [3,76; 19,55]

a: Datenschnitt: 03. Mai 2021  
 b: Anzahl der Patientinnen: Intention-to-Treat-Population mit CPS ≥ 1  
 c: Peto-Odds-Ratio anstelle des relativen Risikos nach Mantel-Haenszel, wenn die Inzidenz ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle der durch die Stratifikationsfaktoren definierten Schicht beträgt: Metastasierend (FIGO [2009] Stadium IVB) zum Zeitpunkt der Diagnose, Entscheidung des Prüfarztes, Bevacizumab einzusetzen, und PD-L1-Status.  
 d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)  
 e: Miettinen und Nurminen Methode stratifiziert nach Metastasierend (FIGO [2009] Stadium IVB) zum Zeitpunkt der Diagnose, Entscheidung des Prüfers für Bevacizumab und PD-L1-Status  
 f: Antworten basieren auf der BICR Erfassung per RECIST 1.1 mit Bestätigung  
 BICR: Blinded Independent Central Review; CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Die Objektive Ansprechrate (PD-L1 CPS  $\geq$  1) ist mit 64,8 % im Interventionsarm gegenüber 53,1 % im Kontrollarm signifikant. Die adjustierte Risikodifferenz zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 11,72 (adjustierte Differenz: [95 %-KI]: 11,72 [3,76; 19,55], das Relative Risiko 1,22 (RR [95 %-KI]: 1,22 [1,06; 1,40]; p = 0,004) (Tabelle 4-47).

### Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (03. Mai 2021) ist die mediane Dauer des Ansprechens (PD-L1 CPS  $\geq$  1) im Interventionsarm nicht erreicht und beträgt 10,09 Monate im Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt in beiden Studienarmen 2,10 Monate. Während im Interventionsarm 62 Patientinnen (22,7 %) ein komplettes und 124 Patientinnen (45,4 %) ein partielles Ansprechen erreichten, waren es im Kontrollarm 36 Patientinnen (13,1 %) mit komplettem und 102 Patientinnen (37,1 %) mit partiellem Ansprechen. Die Anzahl an Patientinnen mit einer Dauer des Ansprechens  $\geq$  24 Monate ist mit 5 Patientinnen (57,5 %) im Interventionsarm höher als mit 2 Patientinnen (30,4 %) im Kontrollarm.

### 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 4-48: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 826	<p>Zur Einschätzung der Lebensqualität werden der Globale Gesundheitsstatus und die 5 Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0 und die 4 Funktionsskalen des EORTC QLQ-CX24-Fragebogens Version 1.0 herangezogen.</p> <p>Der <u>EORTC QLQ-C30</u> umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktionsskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Funktionsskalen gehören: Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragen, die in die Funktionsskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung. Die Einschätzung des Globalen Gesundheitsstatus erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (= 1) bis „ausgezeichnet“ (= 7) reicht.</p> <p>Der krankheitsspezifische <u>EORTC QLQ-CX24</u> ist ein validiertes Instrument und umfasst 24 Fragen, von denen bis zu 5 Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Funktionsskalen gehören: Sexuelle Aktivität, Sexueller Genuss, Sexuelle/vaginale Funktionsfähigkeit, Körperbild. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Funktionsskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (67) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (16). Aufgrund der methodischen Vorgaben des G-BA wird die Analyse mit 15 % der Skalenspannweite, entsprechend 15 Punkte, dargestellt (17).</p> <p><b>Analyse</b></p> <p>Von einer ersten klinisch relevanten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich die Patientin von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um 15 Punkte beim EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-CX24 verschlechtert.</p> <p>Das Vorgehen der Analyse Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung basiert auf der Annahme der nicht-informativen Zensurierung. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der letzten Auswertung keine Verschlechterung erfahren haben, werden zensiert. Patientinnen ohne Werte zu Studienbeginn werden an Tag 1 zensiert (d. h. zum Tag der ersten Behandlungsexposition).</p> <p><b>Auswertung über den Studienverlauf</b></p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Auswertung über den Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus und der einzelnen Funktionsskalen dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwertes und des Standardfehlers über den Zeitverlauf.</p> <p>Die EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-CX24-Fragebögen wurden gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Woche 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 87, 93, und 99 erhoben.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 03. Mai 2021 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population mit PD-L1 CPS <math>\geq</math> 1.</p>
	<p>CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; FAS: Full-Analysis-Set; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil</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 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24) 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 826</b>						
EORTC QLQ-C30 <sup>b</sup>	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EORTC QLQ-CX24 <sup>c</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 Patientinnen, 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>c: Dies umfasst die Darstellung der vier Funktionsskalen.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; 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.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 826 als niedrig eingestuft. Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch den verblindeten Patientinnen. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9-Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patientinnen, 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, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die Rücklaufquoten betragen bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24, EQ-5D VAS) bis Woche 15 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 18 betragen die Rücklaufquoten erstmals unter 70 % im Vergleichsarm und ab Woche 33 in beiden Behandlungsarmen. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24 und der EQ-5D VAS, befindet sich in Anhang 4-G.

Das Verzerrungspotenzial wird 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.

### Hauptanalyse

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24) (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie:	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis <sup>c</sup> N <sup>b</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis <sup>c</sup> N <sup>b</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f</sup>	
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität (15 Punkte)								
Globaler Gesundheitsstatus	246	156 (63,4)	4,1 [3,1; 6,3]	253	172 (68,0)	3,5 [2,8; 4,6]	0,85 [0,68; 1,06]	0,149
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (15 Punkte)								
Körperliche Funktion	246	135 (54,9)	6,9 [5,0; 9,3]	253	136 (53,8)	7,0 [5,0; 10,5]	0,99 [0,78; 1,26]	0,942
Rollenfunktion	246	189 (76,8)	2,1 [1,5; 2,9]	253	188 (74,3)	2,8 [2,1; 3,3]	1,00 [0,81; 1,23]	0,983
Emotionale Funktion	246	130 (52,8)	6,9 [5,4; 12,9]	253	128 (50,6)	7,0 [5,7; 13,9]	1,02 [0,80; 1,31]	0,860
Kognitive Funktion	246	180 (73,2)	2,8 [2,1; 3,8]	253	166 (65,6)	3,5 [2,8; 4,4]	1,10 [0,89; 1,36]	0,394
Soziale Funktion	246	173 (70,3)	2,8 [2,1; 4,1]	253	163 (64,4)	3,5 [2,7; 4,2]	1,12 [0,90; 1,39]	0,322
EORTC QLQ-CX24 Funktionsskalen (15 Punkte)								
Sexuelle Aktivität	236	41 (17,4)	Nicht erreicht [-; -]	248	33 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,73; 1,85]	0,520
Sexueller Genuss	109	23 (21,1)	Nicht erreicht [16,8; -]	115	17 (14,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [0,72; 2,62]	0,339
Sexuelle / vaginale Funktionsfähigkeit	112	23 (20,5)	Nicht erreicht [19,8; -]	118	31 (26,3)	Nicht erreicht [11,6; -]	0,83 [0,48; 1,45]	0,520
Körperbild	244	131 (53,7)	5,4 [4,1; 11,8]	251	137 (54,6)	5,6 [3,3; 7,3]	0,94 [0,74; 1,19]	0,591
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021								
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS $\geq$ 1								
c: Ein Ereignis ist definiert als das erstmalige Auftreten einer Verschlechterung der Skalenwerte um 15 Punkte oder mehr gegenüber dem Ausgangswert. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 15 Punkte ist definiert als die Zeit zwischen dem Datum der ersten Behandlung und dem Datum des ersten Auftretens einer Abnahme des Skalenwertes um 15 Punkte oder mehr gegenüber dem Ausgangswert.								
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten								
e: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Metastasierend (FIGO [2009] Stadium IVB) zum Zeitpunkt der Diagnose, Entscheidung des Prüfarztes, Bevacizumab einzusetzen, und PD-L1-Status								
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)								
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire -Core 30; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; KI: Konfidenzintervall; QoL: Quality of Life								

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PD-L1 CPS  $\geq$  1) zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte bei



EORTC QLQ-C30 in keiner der Funktionsskalen oder dem globalen Gesundheitsstatus ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab und Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab (Tabelle 4-50 und Abbildung 35 bis Abbildung 40).

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (PD-L1 CPS  $\geq 1$ ) um mindestens 15 Punkte lässt sich in keiner der Funktionsskala des EORTC QLQ-CX24 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab und Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab feststellen (Tabelle 4-50 und Abbildung 41 bis Abbildung 44).

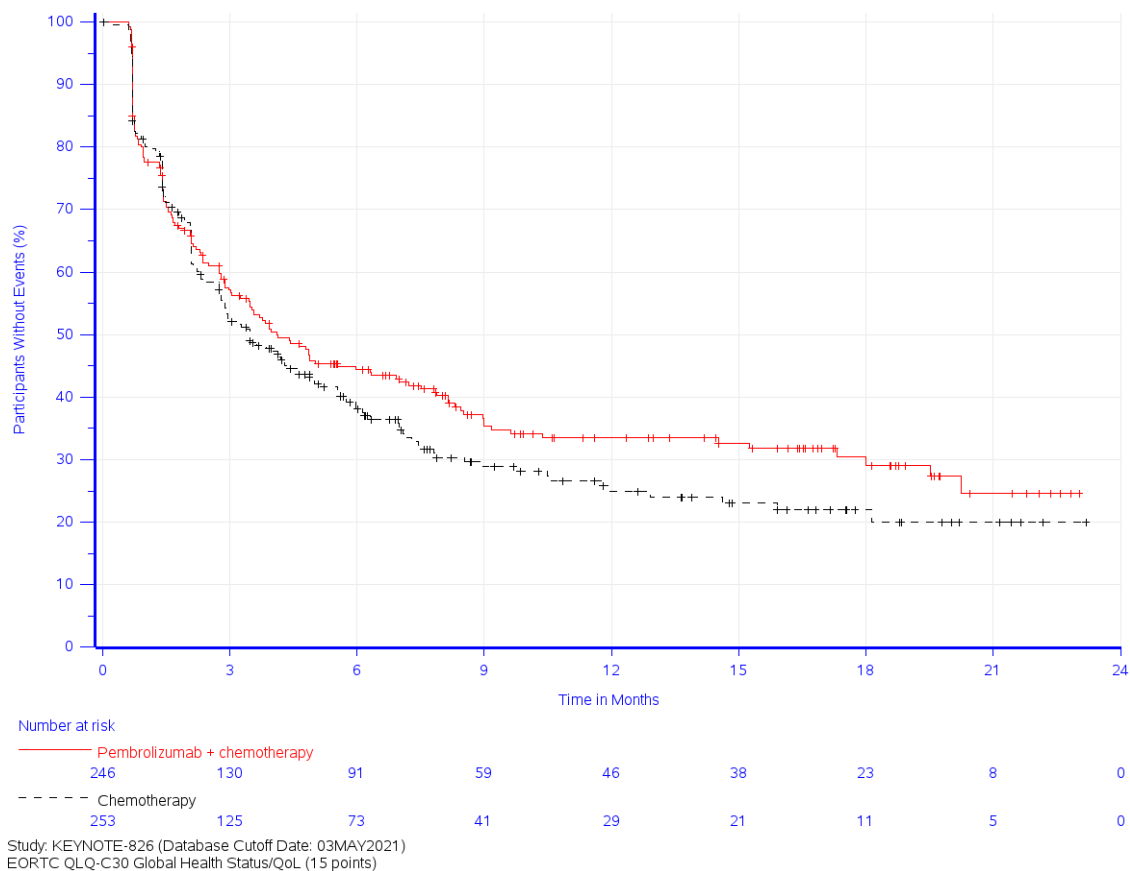


Abbildung 35: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq 1$ ) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

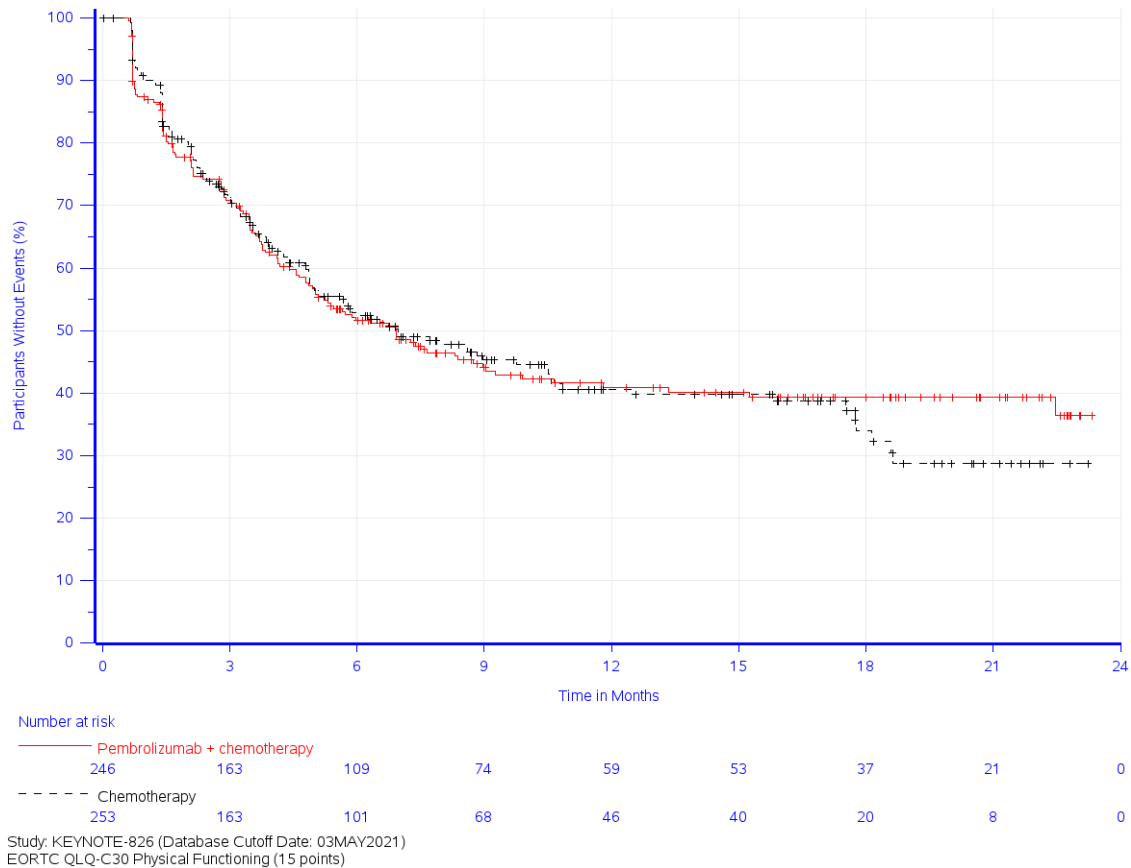


Abbildung 36: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

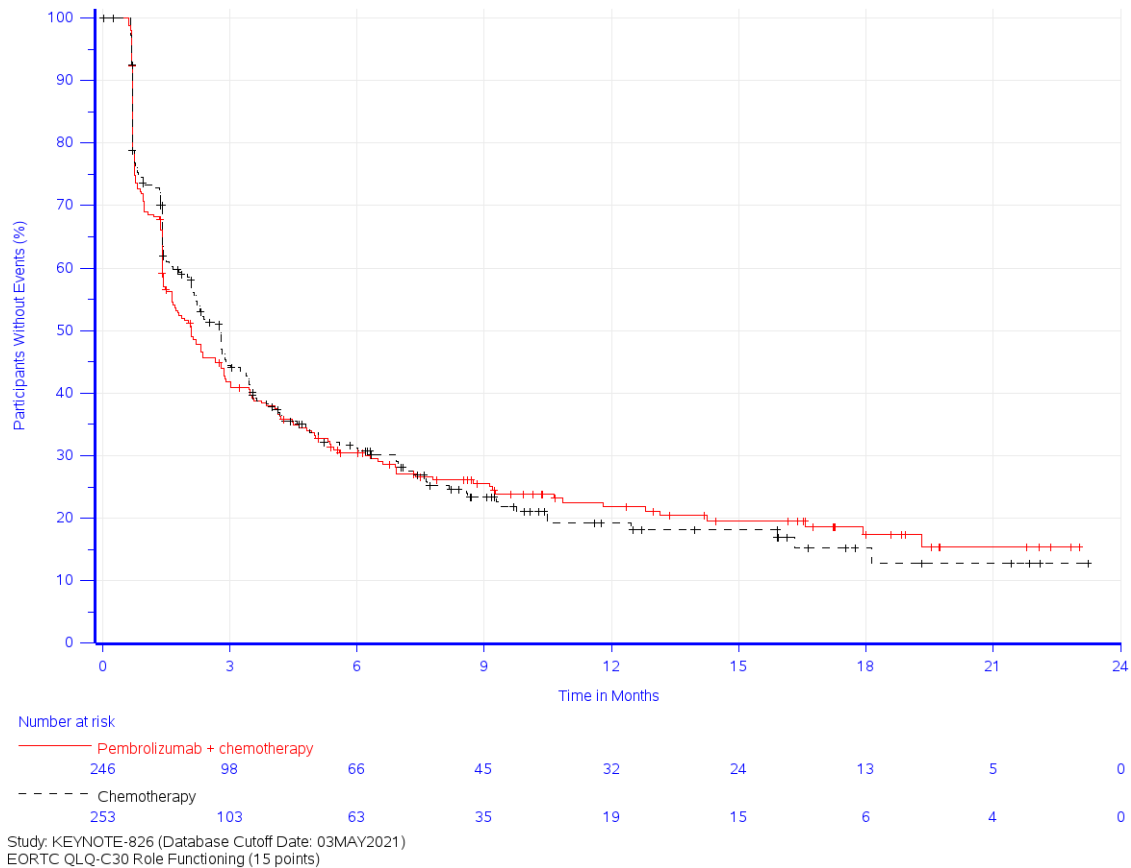


Abbildung 37: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS ≥ 1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

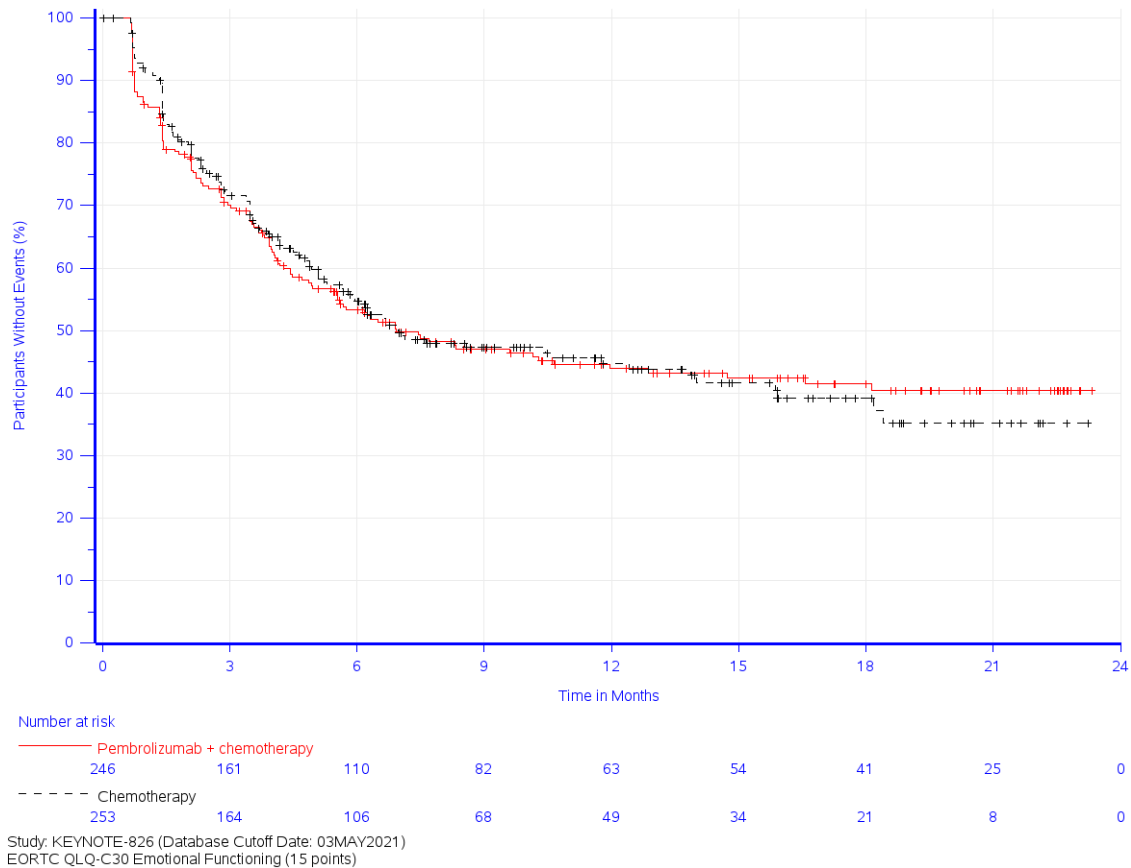


Abbildung 38: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq 1$ ) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

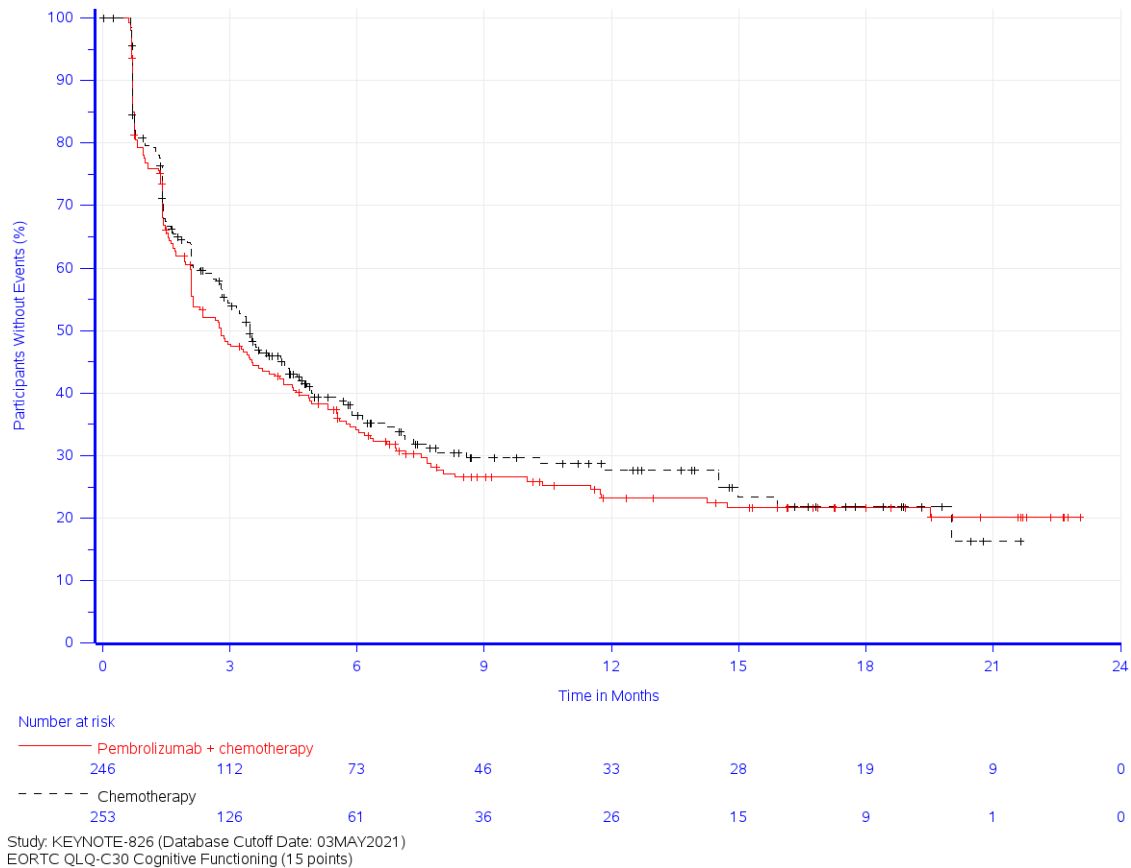


Abbildung 39: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

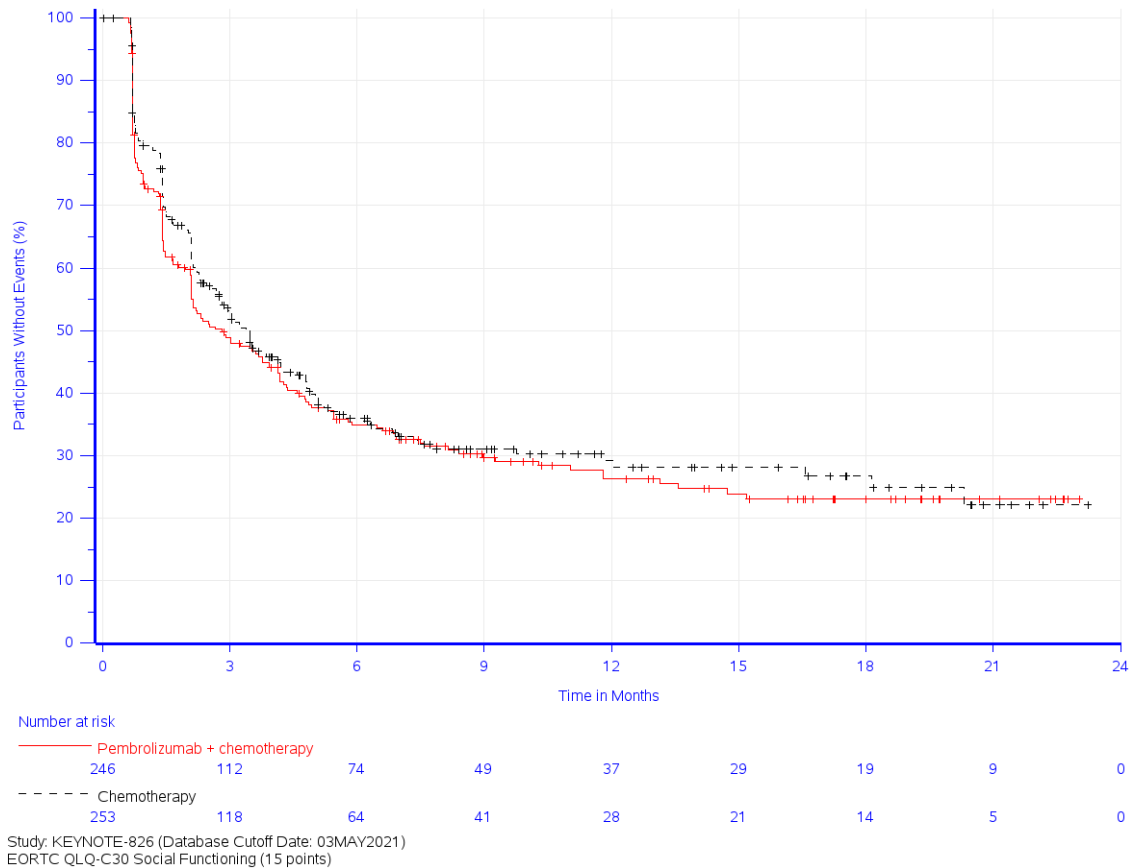


Abbildung 40: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

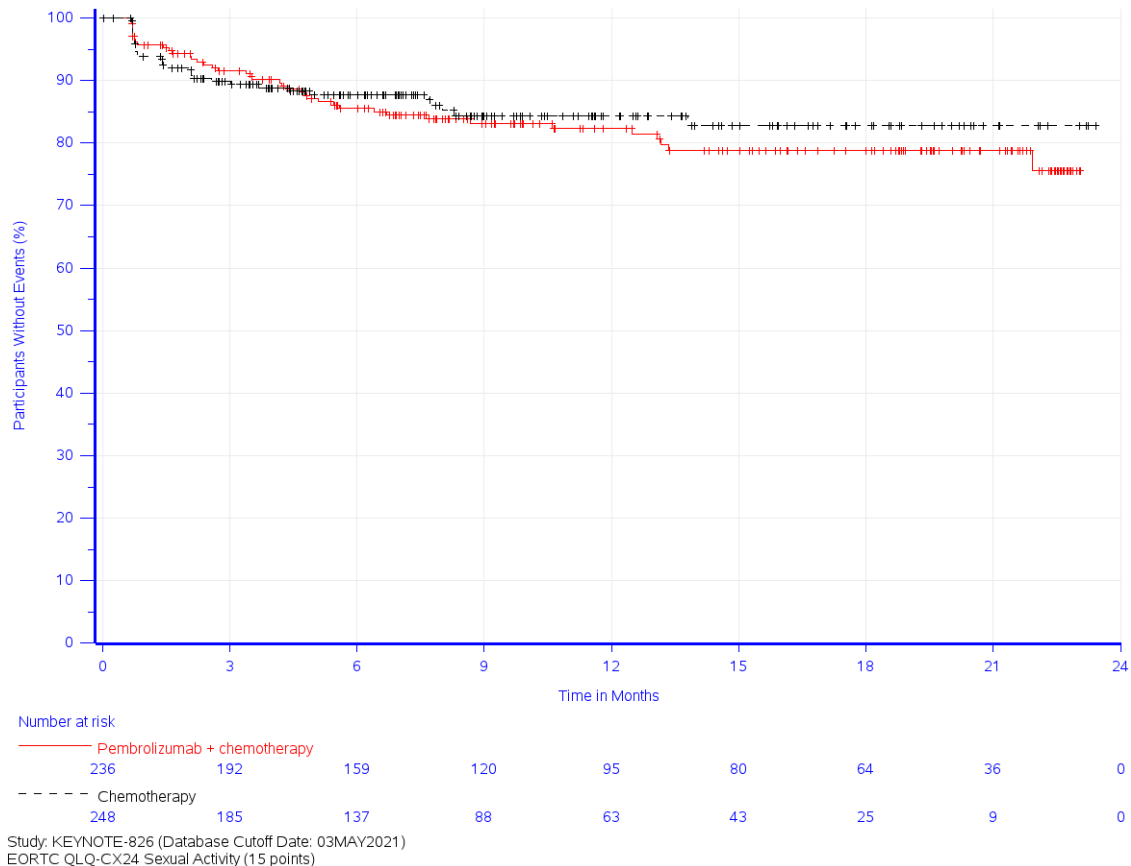


Abbildung 41: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

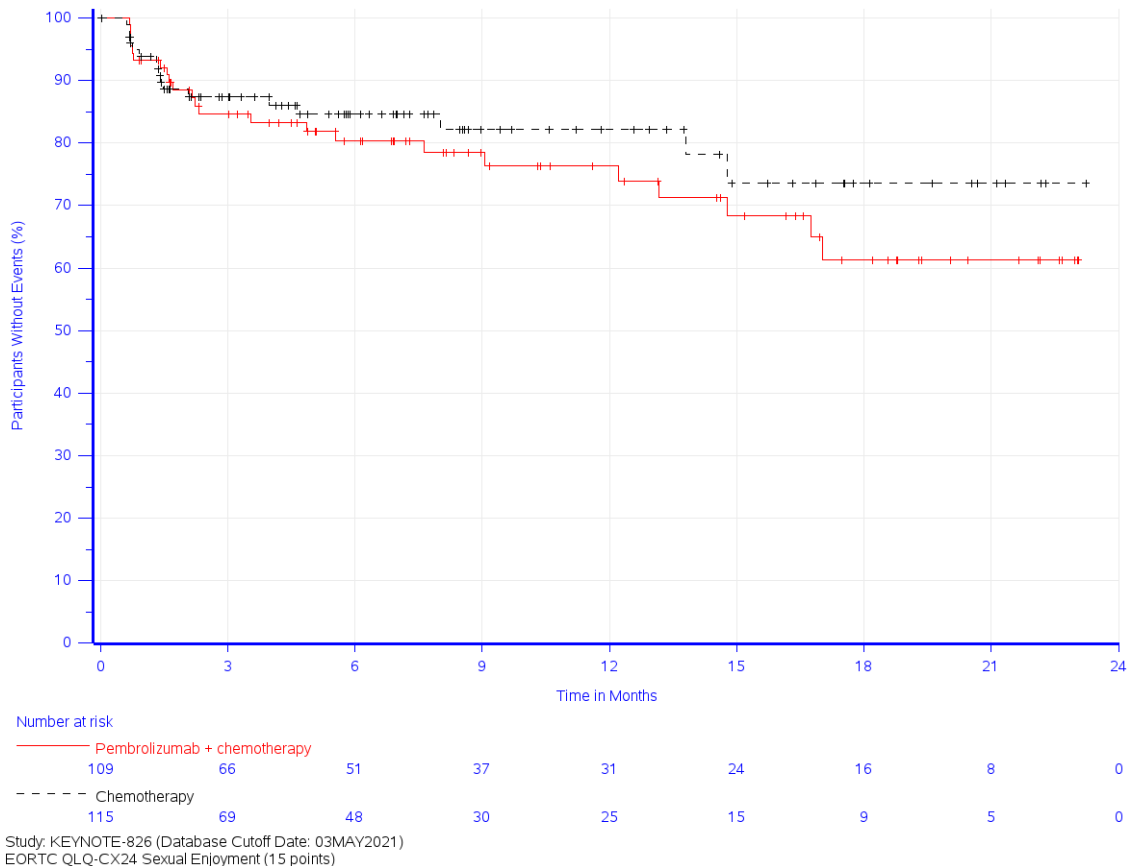


Abbildung 42: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Sexueller Genuss des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1



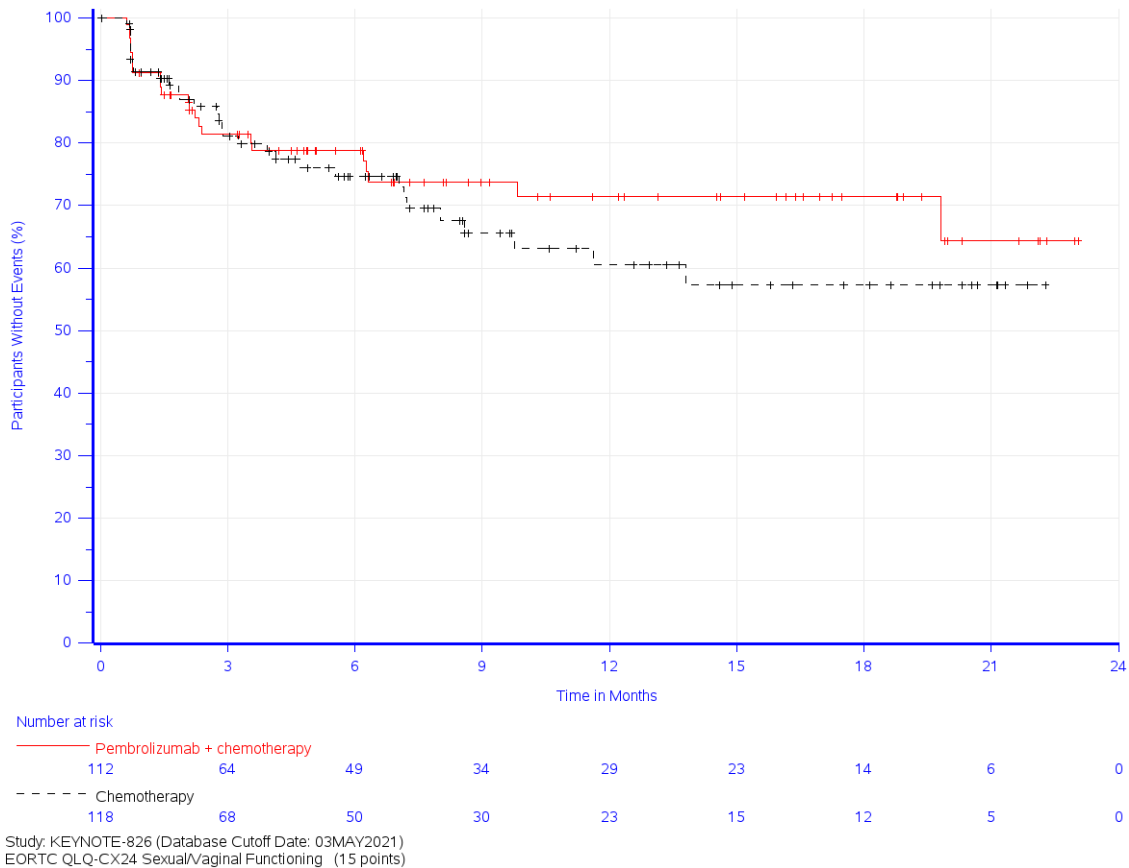


Abbildung 43: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Sexuelle/vaginale Funktionsfähigkeit des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

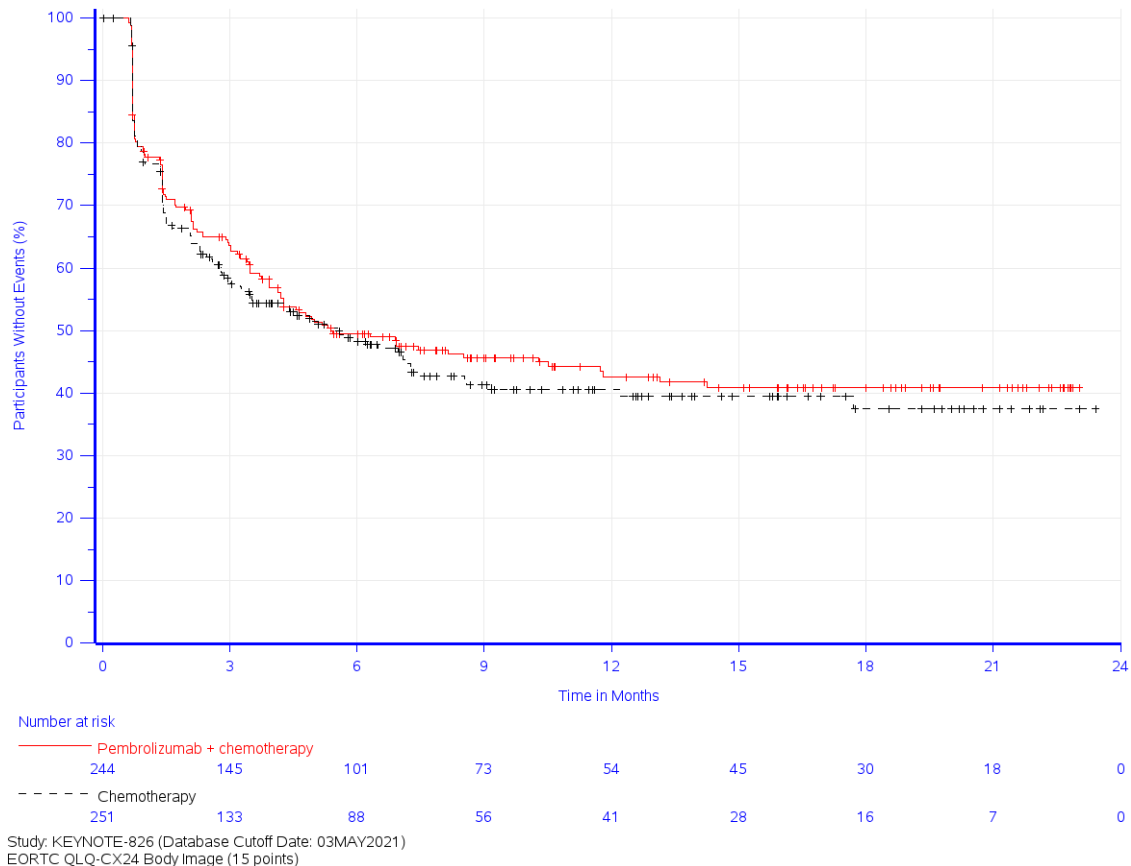


Abbildung 44: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

### Auswertung über den Studienverlauf

#### EORTC QLQ-C30

##### EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus

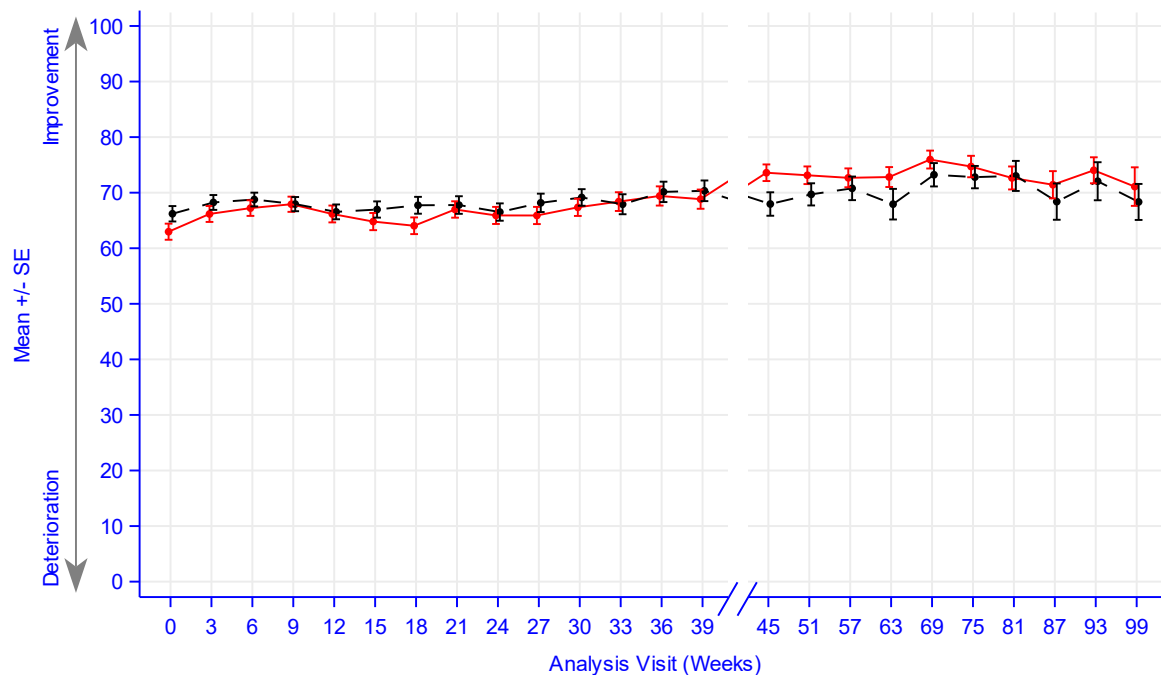
Tabelle 4-51: Auswertung über den Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Gesundheitsstatus	Globaler	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
		Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
<b>Baseline</b>			
N <sup>c</sup>		246	253
Mittelwert (SD)		63,0 (22,7)	66,2 (22,0)
Median (Q1; Q3)		66,7 (50,0; 83,3)	66,7 (50,0; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 3</b>			

EORTC QLQ-C30 Gesundheitsstatus	Globaler	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
		Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
		N <sup>b</sup> = 256	N <sup>b</sup> = 264
N <sup>c</sup>		235	238
Mittelwert (SD)		66,2 (22,0)	68,2 (20,6)
Median (Q1; Q3)		66,7 (50,0; 83,3)	66,7 (58,3; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>			
N <sup>c</sup>		224	230
Mittelwert (SD)		67,2 (21,0)	68,8 (18,8)
Median (Q1; Q3)		66,7 (50,0; 83,3)	66,7 (50,0; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	8,3; 100,0
<b>Woche 9</b>			
N <sup>c</sup>		213	222
Mittelwert (SD)		67,9 (20,0)	67,9 (19,0)
Median (Q1; Q3)		66,7 (58,3; 83,3)	66,7 (58,3; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 12</b>			
N <sup>c</sup>		200	206
Mittelwert (SD)		66,2 (21,4)	66,5 (19,1)
Median (Q1; Q3)		66,7 (50,0; 83,3)	66,7 (58,3; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 15</b>			
N <sup>c</sup>		192	192
Mittelwert (SD)		64,8 (21,4)	67,0 (20,2)
Median (Q1; Q3)		66,7 (50,0; 83,3)	66,7 (50,0; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 18</b>			
N <sup>c</sup>		194	172
Mittelwert (SD)		64,0 (20,9)	67,7 (19,9)
Median (Q1; Q3)		66,7 (50,0; 83,3)	66,7 (50,0; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 21</b>			
N <sup>c</sup>		188	173
Mittelwert (SD)		67,0 (20,2)	67,8 (20,8)
Median (Q1; Q3)		66,7 (50,0; 83,3)	66,7 (58,3; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 24</b>			
N <sup>c</sup>		186	164
Mittelwert (SD)		65,9 (21,0)	66,5 (20,0)
Median (Q1; Q3)		66,7 (50,0; 83,3)	66,7 (50,0; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 27</b>			
N <sup>c</sup>		184	144
Mittelwert (SD)		65,9 (21,0)	68,2 (19,8)
Median (Q1; Q3)		66,7 (50,0; 83,3)	66,7 (66,7; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 30</b>			
N <sup>c</sup>		180	145

EORTC QLQ-C30 Gesundheitsstatus	Globaler	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
		Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
		N <sup>b</sup> = 256	N <sup>b</sup> = 264
Mittelwert (SD)		67,4 (20,8)	69,1 (18,0)
Median (Q1; Q3)		66,7 (50,0; 83,3)	66,7 (58,3; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	33,3; 100,0
<b>Woche 33</b>			
		N <sup>c</sup> 164	120
Mittelwert (SD)		68,4 (21,6)	67,9 (19,7)
Median (Q1; Q3)		70,8 (50,0; 83,3)	66,7 (54,2; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	16,7; 100,0
<b>Woche 36</b>			
		N <sup>c</sup> 155	115
Mittelwert (SD)		69,4 (21,6)	70,1 (19,7)
Median (Q1; Q3)		75,0 (50,0; 83,3)	66,7 (66,7; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 39</b>			
		N <sup>c</sup> 150	118
Mittelwert (SD)		68,8 (21,2)	70,3 (20,2)
Median (Q1; Q3)		66,7 (66,7; 83,3)	66,7 (66,7; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 45</b>			
		N <sup>c</sup> 130	103
Mittelwert (SD)		73,6 (17,1)	68,0 (21,4)
Median (Q1; Q3)		75,0 (66,7; 83,3)	66,7 (50,0; 83,3)
Min, Max		16,7; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 51</b>			
		N <sup>c</sup> 116	88
Mittelwert (SD)		73,1 (17,1)	69,7 (18,7)
Median (Q1; Q3)		83,3 (66,7; 83,3)	66,7 (58,3; 83,3)
Min, Max		16,7; 100,0	16,7; 100,0
<b>Woche 57</b>			
		N <sup>c</sup> 111	79
Mittelwert (SD)		72,7 (17,9)	70,8 (18,9)
Median (Q1; Q3)		75,0 (66,7; 83,3)	66,7 (58,3; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	33,3; 100,0
<b>Woche 63</b>			
		N <sup>c</sup> 103	66
Mittelwert (SD)		72,8 (18,2)	67,9 (22,4)
Median (Q1; Q3)		83,3 (66,7; 83,3)	66,7 (50,0; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 69</b>			
		N <sup>c</sup> 104	61
Mittelwert (SD)		76,0 (16,4)	73,2 (16,4)
Median (Q1; Q3)		83,3 (66,7; 83,3)	75,0 (66,7; 83,3)
Min, Max		33,3; 100,0	33,3; 100,0
<b>Woche 75</b>			
		N <sup>c</sup> 85	53
Mittelwert (SD)		74,7 (17,8)	72,8 (14,6)

EORTC QLQ-C30 Gesundheitsstatus	Globaler	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
		Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
		N <sup>b</sup> = 256	N <sup>b</sup> = 264
Median (Q1; Q3)		83,3 (66,7; 83,3)	75,0 (66,7; 83,3)
Min, Max		33,3; 100,0	33,3; 100,0
<b>Woche 81</b>			
N <sup>c</sup>		78	42
Mittelwert (SD)		72,6 (18,3)	73,0 (17,5)
Median (Q1; Q3)		79,2 (66,7; 83,3)	75,0 (66,7; 83,3)
Min, Max		8,3; 100,0	33,3; 100,0
<b>Woche 87</b>			
N <sup>c</sup>		63	29
Mittelwert (SD)		71,4 (19,4)	68,4 (17,6)
Median (Q1; Q3)		75,0 (58,3; 83,3)	66,7 (58,3; 83,3)
Min, Max		8,3; 100,0	16,7; 100,0
<b>Woche 93</b>			
N <sup>c</sup>		43	17
Mittelwert (SD)		74,0 (15,3)	72,1 (14,1)
Median (Q1; Q3)		75,0 (66,7; 83,3)	75,0 (66,7; 83,3)
Min, Max		16,7; 100,0	41,7; 100,0
<b>Woche 99</b>			
N <sup>c</sup>		32	10
Mittelwert (SD)		71,1 (19,6)	68,3 (10,2)
Median (Q1; Q3)		75,0 (66,7; 83,3)	66,7 (66,7; 75,0)
Min, Max		16,7; 100,0	50,0; 83,3
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021			
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS $\geq$ 1			
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt			
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung			



Number of participants

— Pembrolizumab + chemotherapy

246 235 224 213 200 192 194 188 186 184 180 164 155 150 130 116 111 103 104 85 78 63 43 32

- - - Chemotherapy

253 238 230 222 206 192 172 173 164 144 145 120 115 118 103 88 79 66 61 53 42 29 17 10

Study: KEYNOTE-826 (Database Cutoff Date: 03MAY2021)

EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL

Abbildung 45: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QoL: Quality of Life

Aus Tabelle 4-51 und Abbildung 45 ist ersichtlich, dass sich die Werte des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) zwischen den Patientinnen, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten und den Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch und verbessern sich leicht.

*EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion*

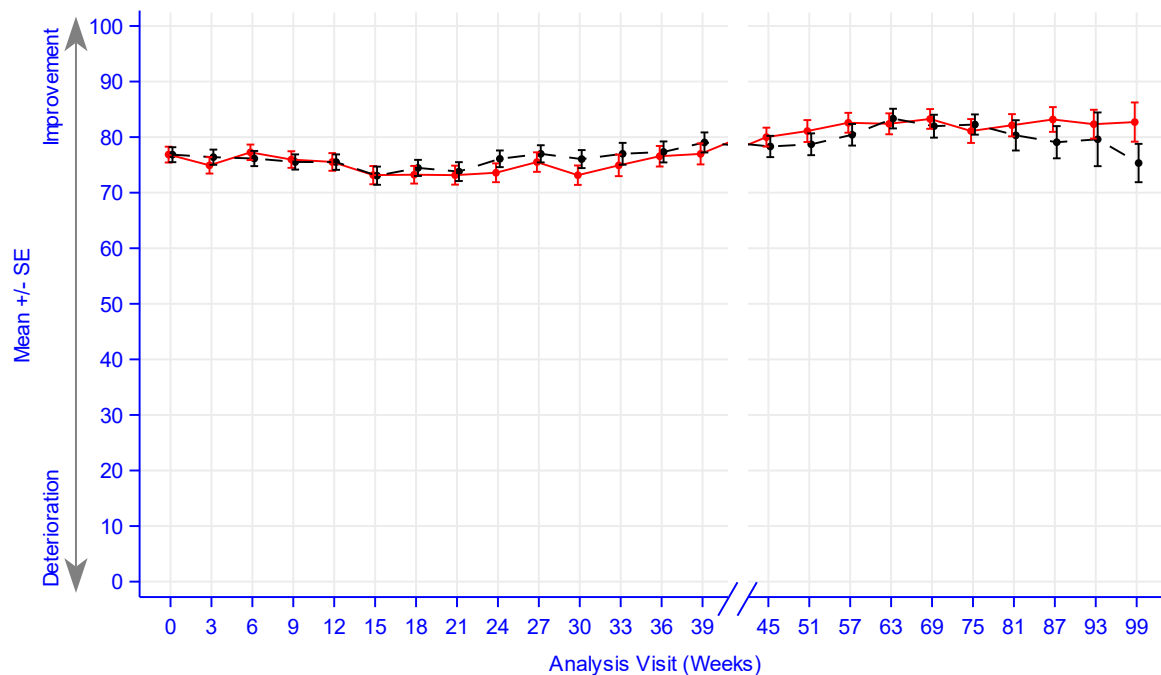
Tabelle 4-52: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq 1$ ) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	246	253
Mittelwert (SD)	76,9 (22,3)	76,8 (21,5)
Median (Q1; Q3)	80,0 (66,7; 93,3)	80,0 (66,7; 93,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 3</b>		
N <sup>c</sup>	235	238
Mittelwert (SD)	74,9 (22,7)	76,4 (21,1)
Median (Q1; Q3)	80,0 (60,0; 93,3)	80,0 (66,7; 93,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	224	230
Mittelwert (SD)	77,3 (20,9)	76,1 (20,7)
Median (Q1; Q3)	80,0 (66,7; 93,3)	80,0 (66,7; 93,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	213	222
Mittelwert (SD)	76,0 (21,8)	75,5 (20,3)
Median (Q1; Q3)	80,0 (66,7; 93,3)	80,0 (66,7; 93,3)
Min, Max	6,7; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	200	206
Mittelwert (SD)	75,5 (22,5)	75,5 (20,0)
Median (Q1; Q3)	80,0 (63,3; 93,3)	80,0 (66,7; 86,7)
Min, Max	6,7; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 15</b>		
N <sup>c</sup>	192	192
Mittelwert (SD)	73,2 (22,8)	73,1 (22,7)
Median (Q1; Q3)	80,0 (60,0; 86,7)	80,0 (60,0; 86,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	194	172
Mittelwert (SD)	73,2 (22,2)	74,5 (19,0)
Median (Q1; Q3)	80,0 (60,0; 86,7)	80,0 (60,0; 86,7)
Min, Max	0,0; 100,0	6,7; 100,0
<b>Woche 21</b>		
N <sup>c</sup>	188	173
Mittelwert (SD)	73,2 (23,4)	73,8 (22,3)
Median (Q1; Q3)	80,0 (60,0; 86,7)	80,0 (60,0; 86,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	186	164

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
	N <sup>b</sup> = 256	N <sup>b</sup> = 264
Mittelwert (SD)	73,6 (23,1)	76,1 (19,2)
Median (Q1; Q3)	80,0 (60,0; 93,3)	80,0 (66,7; 90,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 27</b>		
N <sup>c</sup>	184	144
Mittelwert (SD)	75,5 (23,8)	77,0 (18,6)
Median (Q1; Q3)	80,0 (60,0; 93,3)	80,0 (66,7; 90,0)
Min, Max	0,0; 100,0	20,0; 100,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	180	145
Mittelwert (SD)	73,1 (23,4)	76,0 (19,5)
Median (Q1; Q3)	80,0 (60,0; 86,7)	80,0 (66,7; 86,7)
Min, Max	0,0; 100,0	20,0; 100,0
<b>Woche 33</b>		
N <sup>c</sup>	164	120
Mittelwert (SD)	74,9 (25,0)	77,0 (21,6)
Median (Q1; Q3)	86,7 (60,0; 93,3)	80,0 (66,7; 93,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	155	115
Mittelwert (SD)	76,6 (23,0)	77,3 (20,2)
Median (Q1; Q3)	86,7 (66,7; 93,3)	80,0 (66,7; 93,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 39</b>		
N <sup>c</sup>	150	118
Mittelwert (SD)	77,0 (23,1)	79,0 (19,6)
Median (Q1; Q3)	86,7 (66,7; 93,3)	86,7 (66,7; 93,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 45</b>		
N <sup>c</sup>	130	103
Mittelwert (SD)	80,0 (19,4)	78,3 (19,5)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 93,3)	86,7 (66,7; 93,3)
Min, Max	20,0; 100,0	20,0; 100,0
<b>Woche 51</b>		
N <sup>c</sup>	116	88
Mittelwert (SD)	81,1 (21,3)	78,7 (18,4)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100,0)	80,0 (66,7; 93,3)
Min, Max	0,0; 100,0	6,7; 100,0
<b>Woche 57</b>		
N <sup>c</sup>	111	79
Mittelwert (SD)	82,6 (18,8)	80,4 (17,3)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100,0)	86,7 (66,7; 93,3)
Min, Max	20,0; 100,0	20,0; 100,0
<b>Woche 63</b>		
N <sup>c</sup>	103	66
Mittelwert (SD)	82,4 (19,1)	83,3 (14,4)
Median (Q1; Q3)	86,7 (80,0; 100,0)	86,7 (73,3; 93,3)



EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
Min, Max	20,0; 100,0	40,0; 100,0
<b>Woche 69</b>		
N <sup>c</sup>	104	61
Mittelwert (SD)	83,3 (18,1)	82,0 (16,1)
Median (Q1; Q3)	86,7 (80,0; 100,0)	86,7 (73,3; 93,3)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0
<b>Woche 75</b>		
N <sup>c</sup>	85	53
Mittelwert (SD)	81,1 (19,8)	82,3 (13,3)
Median (Q1; Q3)	86,7 (66,7; 100,0)	86,7 (73,3; 86,7)
Min, Max	33,3; 100,0	40,0; 100,0
<b>Woche 81</b>		
N <sup>c</sup>	78	42
Mittelwert (SD)	82,1 (17,7)	80,3 (17,7)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100,0)	83,3 (73,3; 100,0)
Min, Max	26,7; 100,0	20,0; 100,0
<b>Woche 87</b>		
N <sup>c</sup>	63	29
Mittelwert (SD)	83,2 (17,7)	79,1 (15,6)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100,0)	80,0 (73,3; 86,7)
Min, Max	26,7; 100,0	33,3; 100,0
<b>Woche 93</b>		
N <sup>c</sup>	43	17
Mittelwert (SD)	82,3 (17,0)	79,6 (19,9)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100,0)	80,0 (73,3; 100,0)
Min, Max	26,7; 100,0	40,0; 100,0
<b>Woche 99</b>		
N <sup>c</sup>	32	10
Mittelwert (SD)	82,7 (20,0)	75,3 (10,9)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100,0)	73,3 (66,7; 80,0)
Min, Max	26,7; 100,0	60,0; 100,0
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021		
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + chemotherapy

246 235 224 213 200 192 194 188 186 184 180 164 155 150 130 116 111 103 104 85 78 63 43 32

- - - Chemotherapy

253 238 230 222 206 192 172 173 164 144 145 120 115 118 103 88 79 66 61 53 42 29 17 10

Study: KEYNOTE-826 (Database Cutoff Date: 03MAY2021)

EORTC QLQ-C30 Physical Functioning

Abbildung 46: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Aus Tabelle 4-52 und Abbildung 46 ist ersichtlich, dass sich die Werte des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) zwischen den Patientinnen, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten und den Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, kaum unterscheiden.

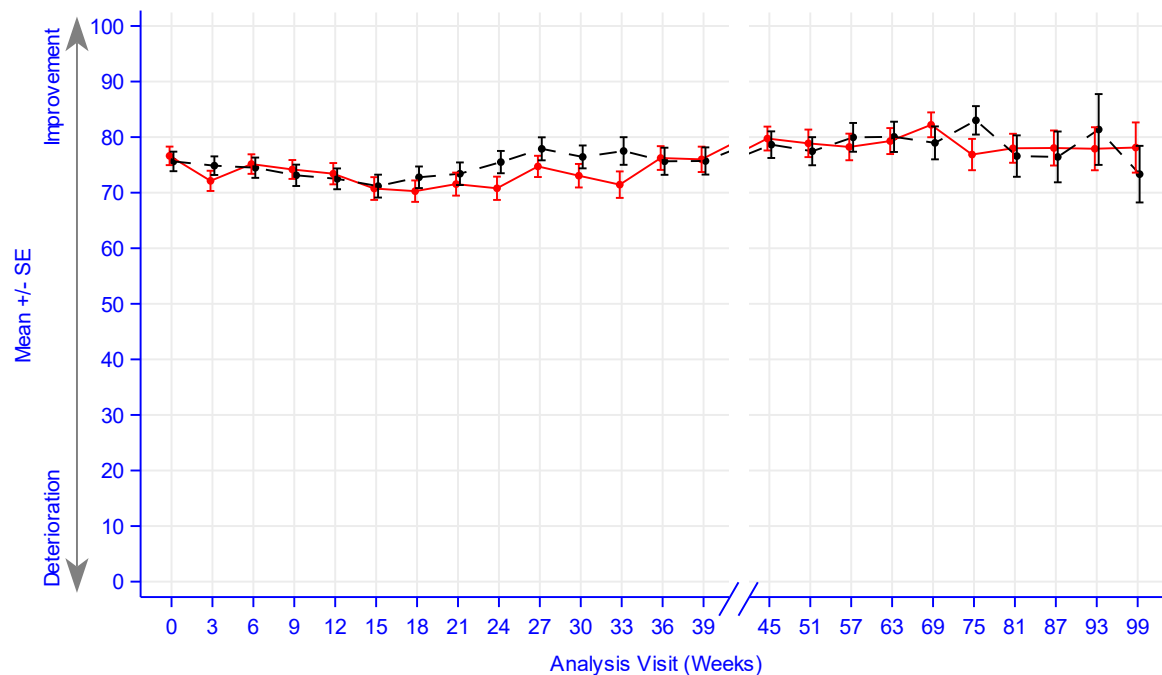
*EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion*

Tabelle 4-53: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	246	253
Mittelwert (SD)	76,6 (26,2)	75,6 (28,0)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 3</b>		
N <sup>c</sup>	235	238
Mittelwert (SD)	72,1 (27,9)	74,9 (25,8)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	224	230
Mittelwert (SD)	75,1 (26,4)	74,5 (27,7)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	213	222
Mittelwert (SD)	74,2 (24,8)	73,1 (28,6)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	200	206
Mittelwert (SD)	73,4 (27,1)	72,5 (26,9)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	66,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 15</b>		
N <sup>c</sup>	192	192
Mittelwert (SD)	70,7 (28,4)	71,2 (28,5)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	66,7 (50,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	194	172
Mittelwert (SD)	70,3 (26,9)	72,8 (25,5)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	66,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 21</b>		
N <sup>c</sup>	188	173
Mittelwert (SD)	71,5 (28,4)	73,4 (26,7)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	66,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	186	164

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
Mittelwert (SD)	70,8 (28,5)	75,5 (25,7)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50,0; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 27</b>		
N <sup>c</sup>	184	144
Mittelwert (SD)	74,7 (25,9)	77,9 (24,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	180	145
Mittelwert (SD)	73,1 (28,4)	76,4 (24,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 33</b>		
N <sup>c</sup>	164	120
Mittelwert (SD)	71,4 (30,5)	77,5 (27,2)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	155	115
Mittelwert (SD)	76,2 (26,6)	75,7 (26,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 39</b>		
N <sup>c</sup>	150	118
Mittelwert (SD)	76,0 (27,9)	75,7 (26,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 45</b>		
N <sup>c</sup>	130	103
Mittelwert (SD)	79,7 (24,5)	78,6 (24,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 51</b>		
N <sup>c</sup>	116	88
Mittelwert (SD)	78,9 (26,7)	77,5 (23,7)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 57</b>		
N <sup>c</sup>	111	79
Mittelwert (SD)	78,2 (25,2)	80,0 (23,0)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 63</b>		
N <sup>c</sup>	103	66
Mittelwert (SD)	79,3 (23,7)	80,1 (22,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 69</b>		
N <sup>c</sup>	104	61
Mittelwert (SD)	82,2 (22,8)	79,0 (23,2)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	66,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 75</b>		
N <sup>c</sup>	85	53
Mittelwert (SD)	76,9 (26,0)	83,0 (18,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0
<b>Woche 81</b>		
N <sup>c</sup>	78	42
Mittelwert (SD)	78,0 (23,0)	76,6 (24,2)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	66,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 87</b>		
N <sup>c</sup>	63	29
Mittelwert (SD)	78,0 (25,0)	76,4 (24,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 93</b>		
N <sup>c</sup>	43	17
Mittelwert (SD)	77,9 (25,4)	81,4 (26,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0
<b>Woche 99</b>		
N <sup>c</sup>	32	10
Mittelwert (SD)	78,1 (25,6)	73,3 (16,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	66,7 (66,7; 83,3)
Min, Max	0,0; 100,0	50,0; 100,0
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021		
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + chemotherapy

246 235 224 213 200 192 194 188 186 184 180 164 155 150 130 116 111 103 104 85 78 63 43 32

- - - Chemotherapy

253 238 230 222 206 192 172 173 164 144 145 120 115 118 103 88 79 66 61 53 42 29 17 10

Study: KEYNOTE-826 (Database Cutoff Date: 03MAY2021)

EORTC QLQ-C30 Role Functioning

Abbildung 47: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Aus Tabelle 4-53 und Abbildung 47 ist ersichtlich, dass sich die Werte des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) zwischen den Patientinnen, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten und den Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

*EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion*

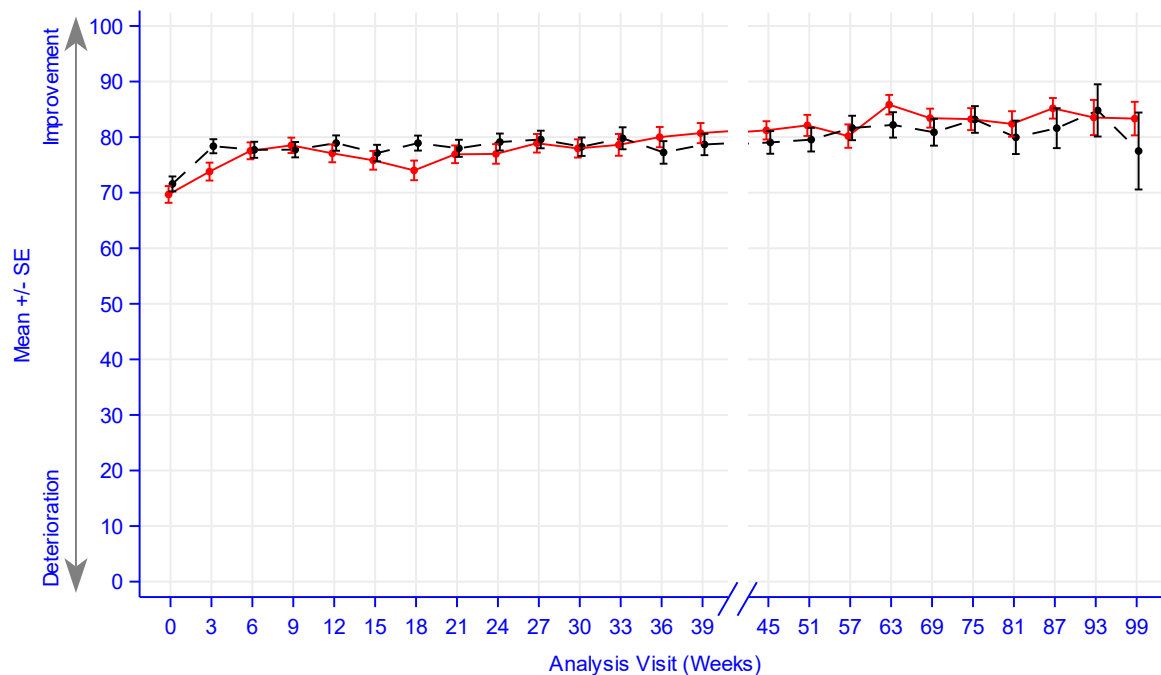
Tabelle 4-54: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq 1$ ) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	246	253
Mittelwert (SD)	69,7 (23,6)	71,6 (21,4)
Median (Q1; Q3)	75,0 (58,3; 83,3)	75,0 (58,3; 91,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 3</b>		
N <sup>c</sup>	235	238
Mittelwert (SD)	73,8 (24,6)	78,4 (19,5)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 91,7)	83,3 (66,7; 91,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	224	230
Mittelwert (SD)	77,5 (22,7)	77,7 (21,9)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 91,7)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	213	222
Mittelwert (SD)	78,5 (20,3)	77,7 (20,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 91,7)	83,3 (66,7; 91,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	200	206
Mittelwert (SD)	77,1 (22,8)	78,9 (19,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 15</b>		
N <sup>c</sup>	192	192
Mittelwert (SD)	75,8 (23,3)	77,1 (20,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 91,7)	83,3 (66,7; 91,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	194	172
Mittelwert (SD)	74,0 (24,6)	78,9 (17,7)
Median (Q1; Q3)	75,0 (66,7; 91,7)	83,3 (66,7; 91,7)
Min, Max	0,0; 100,0	25,0; 100,0
<b>Woche 21</b>		
N <sup>c</sup>	188	173
Mittelwert (SD)	76,9 (21,8)	78,0 (20,2)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 91,7)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	186	164

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
	N <sup>b</sup> = 256	N <sup>b</sup> = 264
Mittelwert (SD)	77,0 (24,0)	79,1 (19,5)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
<b>Woche 27</b>		
N <sup>c</sup>	184	144
Mittelwert (SD)	78,9 (22,6)	79,6 (19,0)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	180	145
Mittelwert (SD)	78,0 (22,0)	78,3 (20,0)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	75,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	16,7; 100,0	16,7; 100,0
<b>Woche 33</b>		
N <sup>c</sup>	164	120
Mittelwert (SD)	78,6 (25,1)	79,8 (21,7)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	155	115
Mittelwert (SD)	80,0 (22,7)	77,2 (21,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 39</b>		
N <sup>c</sup>	150	118
Mittelwert (SD)	80,7 (22,2)	78,7 (20,9)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	8,3; 100,0
<b>Woche 45</b>		
N <sup>c</sup>	130	103
Mittelwert (SD)	81,2 (18,7)	79,0 (20,7)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
<b>Woche 51</b>		
N <sup>c</sup>	116	88
Mittelwert (SD)	82,1 (20,4)	79,5 (20,0)
Median (Q1; Q3)	87,5 (75,0; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0
<b>Woche 57</b>		
N <sup>c</sup>	111	79
Mittelwert (SD)	80,2 (22,2)	81,6 (19,5)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
<b>Woche 63</b>		
N <sup>c</sup>	103	66
Mittelwert (SD)	85,8 (17,8)	82,2 (18,5)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75,0; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)



EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
Min, Max	8,3; 100,0	8,3; 100,0
<b>Woche 69</b>		
N <sup>c</sup>	104	61
Mittelwert (SD)	83,4 (17,4)	80,9 (18,8)
Median (Q1; Q3)	91,7 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	33,3; 100,0
<b>Woche 75</b>		
N <sup>c</sup>	85	53
Mittelwert (SD)	83,2 (18,2)	83,2 (17,5)
Median (Q1; Q3)	91,7 (66,7; 100,0)	83,3 (75,0; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	33,3; 100,0
<b>Woche 81</b>		
N <sup>c</sup>	78	42
Mittelwert (SD)	82,4 (20,2)	80,0 (19,5)
Median (Q1; Q3)	87,5 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	8,3; 100,0	41,7; 100,0
<b>Woche 87</b>		
N <sup>c</sup>	63	29
Mittelwert (SD)	85,2 (14,7)	81,6 (19,3)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75,0; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	41,7; 100,0
<b>Woche 93</b>		
N <sup>c</sup>	43	17
Mittelwert (SD)	83,5 (20,8)	84,8 (19,4)
Median (Q1; Q3)	91,7 (66,7; 100,0)	91,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	41,7; 100,0
<b>Woche 99</b>		
N <sup>c</sup>	32	10
Mittelwert (SD)	83,3 (17,1)	77,5 (21,9)
Median (Q1; Q3)	87,5 (75,0; 100,0)	79,2 (66,7; 100,0)
Min, Max	41,7; 100,0	33,3; 100,0
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021		
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + chemotherapy

246 235 224 213 200 192 194 188 186 184 180 164 155 150 130 116 111 103 104 85 78 63 43 32

- - - Chemotherapy

253 238 230 222 206 192 172 173 164 144 145 120 115 118 103 88 79 66 61 53 42 29 17 10

Study: KEYNOTE-826 (Database Cutoff Date: 03MAY2021)

EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning

Abbildung 48: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Aus Tabelle 4-54 und Abbildung 48 ist ersichtlich, dass sich die Werte des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) zwischen den Patientinnen, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten und den Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch und verbessern sich leicht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

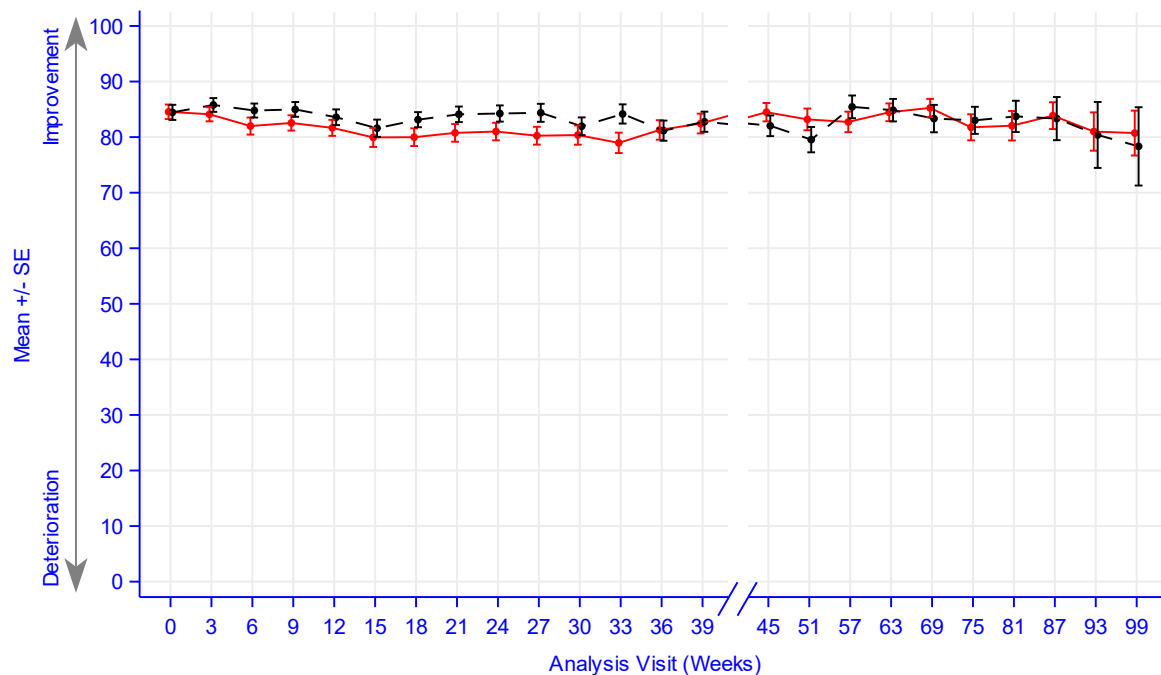
*EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion*

Tabelle 4-55: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	246	253
Mittelwert (SD)	84,6 (20,5)	84,5 (21,7)
Median (Q1; Q3)	91,7 (83,3; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 3</b>		
N <sup>c</sup>	235	238
Mittelwert (SD)	84,1 (19,5)	85,8 (19,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	224	230
Mittelwert (SD)	82,0 (23,0)	84,8 (19,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	213	222
Mittelwert (SD)	82,6 (20,1)	85,0 (19,9)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	91,7 (83,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	200	206
Mittelwert (SD)	81,7 (20,4)	83,6 (20,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 15</b>		
N <sup>c</sup>	192	192
Mittelwert (SD)	79,9 (23,8)	81,6 (21,5)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	194	172
Mittelwert (SD)	80,0 (22,2)	83,1 (17,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
<b>Woche 21</b>		
N <sup>c</sup>	188	173
Mittelwert (SD)	80,8 (21,8)	84,1 (18,4)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	186	164

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
Mittelwert (SD)	81,0 (21,5)	84,2 (18,7)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	16,7; 100,0	16,7; 100,0
<b>Woche 27</b>		
N <sup>c</sup>	184	144
Mittelwert (SD)	80,3 (21,8)	84,4 (19,4)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	180	145
Mittelwert (SD)	80,4 (23,2)	82,0 (19,2)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
<b>Woche 33</b>		
N <sup>c</sup>	164	120
Mittelwert (SD)	79,0 (23,5)	84,2 (18,9)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (75,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	155	115
Mittelwert (SD)	81,3 (21,8)	81,2 (19,4)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 39</b>		
N <sup>c</sup>	150	118
Mittelwert (SD)	82,4 (21,8)	82,8 (19,7)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
<b>Woche 45</b>		
N <sup>c</sup>	130	103
Mittelwert (SD)	84,5 (18,8)	82,0 (18,9)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
<b>Woche 51</b>		
N <sup>c</sup>	116	88
Mittelwert (SD)	83,2 (21,0)	79,5 (21,4)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
<b>Woche 57</b>		
N <sup>c</sup>	111	79
Mittelwert (SD)	82,7 (19,5)	85,4 (18,2)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	16,7; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 63</b>		
N <sup>c</sup>	103	66
Mittelwert (SD)	84,5 (16,2)	84,8 (16,5)
Median (Q1; Q3)	83,3 (83,3; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
Min, Max	33,3; 100,0	33,3; 100,0
<b>Woche 69</b>		
N <sup>c</sup>	104	61
Mittelwert (SD)	85,3 (16,6)	83,3 (19,2)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	33,3; 100,0
<b>Woche 75</b>		
N <sup>c</sup>	85	53
Mittelwert (SD)	81,8 (21,6)	83,0 (17,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	16,7; 100,0	33,3; 100,0
<b>Woche 81</b>		
N <sup>c</sup>	78	42
Mittelwert (SD)	82,1 (23,4)	83,7 (18,2)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0
<b>Woche 87</b>		
N <sup>c</sup>	63	29
Mittelwert (SD)	83,9 (19,2)	83,3 (20,9)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
<b>Woche 93</b>		
N <sup>c</sup>	43	17
Mittelwert (SD)	81,0 (22,6)	80,4 (24,5)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	16,7; 100,0	33,3; 100,0
<b>Woche 99</b>		
N <sup>c</sup>	32	10
Mittelwert (SD)	80,7 (22,8)	78,3 (22,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	75,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	33,3; 100,0
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021		
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

—	Pembrolizumab + chemotherapy
	246 235 224 213 200 192 194 188 186 184 180 164 155 150 130 116 111 103 104 85 78 63 43 32
- - -	Chemotherapy
	253 238 230 222 206 192 172 173 164 144 145 120 115 118 103 88 79 66 61 53 42 29 17 10

Study: KEYNOTE-826 (Database Cutoff Date: 03MAY2021)

EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning

Abbildung 49: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Aus Tabelle 4-55 und Abbildung 49 ist ersichtlich, dass sich die Werte des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) zwischen den Patientinnen, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, und den Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau.

*EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion*

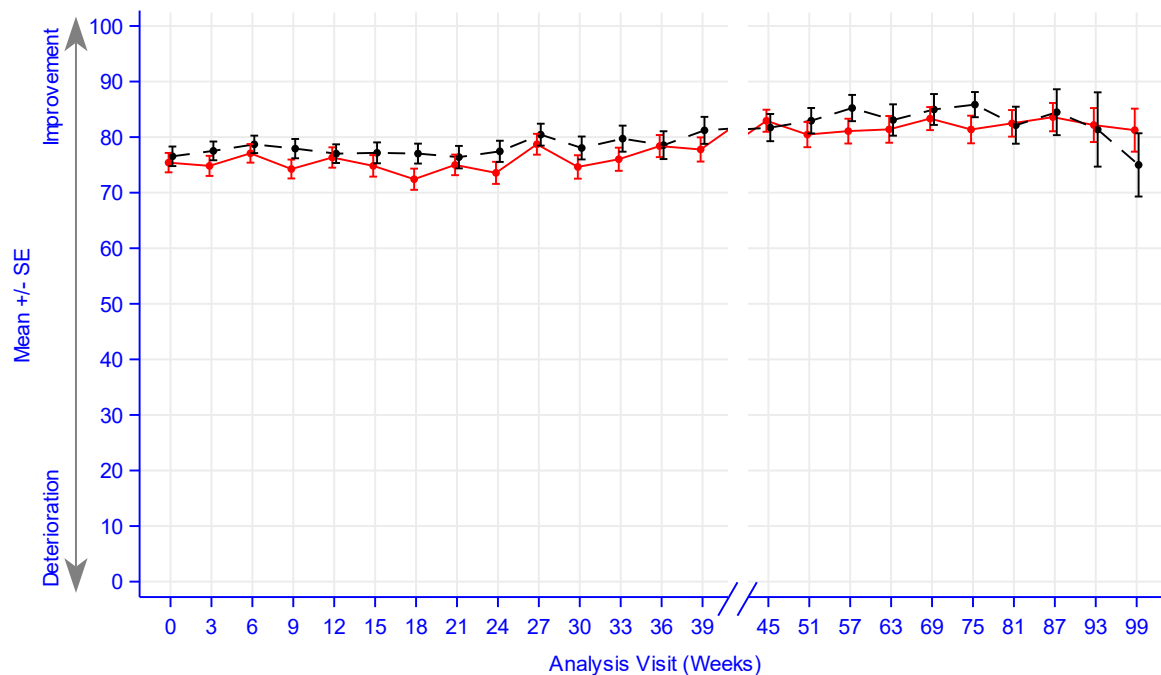
Tabelle 4-56: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	246	253
Mittelwert (SD)	75,4 (27,4)	76,5 (28,0)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 3</b>		
N <sup>c</sup>	235	238
Mittelwert (SD)	74,8 (27,8)	77,5 (26,0)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	224	230
Mittelwert (SD)	77,1 (25,1)	78,7 (23,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	213	222
Mittelwert (SD)	74,3 (24,8)	77,9 (25,9)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	200	206
Mittelwert (SD)	76,3 (26,0)	77,0 (24,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 15</b>		
N <sup>c</sup>	192	192
Mittelwert (SD)	74,8 (26,9)	77,2 (26,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	194	172
Mittelwert (SD)	72,4 (26,6)	77,0 (23,5)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
<b>Woche 21</b>		
N <sup>c</sup>	188	173
Mittelwert (SD)	75,0 (25,4)	76,4 (26,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	186	164

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
Mittelwert (SD)	73,6 (27,1)	77,4 (24,4)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 27</b>		
N <sup>c</sup>	184	144
Mittelwert (SD)	78,7 (25,5)	80,4 (23,7)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	91,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	180	145
Mittelwert (SD)	74,6 (28,3)	78,0 (24,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 33</b>		
N <sup>c</sup>	164	120
Mittelwert (SD)	76,0 (26,7)	79,7 (25,7)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	155	115
Mittelwert (SD)	78,4 (24,8)	78,6 (26,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 39</b>		
N <sup>c</sup>	150	118
Mittelwert (SD)	77,8 (26,7)	81,2 (26,4)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 45</b>		
N <sup>c</sup>	130	103
Mittelwert (SD)	82,9 (22,6)	81,7 (24,9)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 51</b>		
N <sup>c</sup>	116	88
Mittelwert (SD)	80,5 (24,5)	83,0 (21,4)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 57</b>		
N <sup>c</sup>	111	79
Mittelwert (SD)	81,1 (23,5)	85,2 (21,0)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 63</b>		
N <sup>c</sup>	103	66
Mittelwert (SD)	81,4 (24,4)	83,1 (22,9)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	91,7 (66,7; 100,0)



EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 69</b>		
N <sup>c</sup>	104	61
Mittelwert (SD)	83,3 (21,2)	85,0 (21,7)
Median (Q1; Q3)	91,7 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
<b>Woche 75</b>		
N <sup>c</sup>	85	53
Mittelwert (SD)	81,4 (22,9)	85,8 (16,5)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0
<b>Woche 81</b>		
N <sup>c</sup>	78	42
Mittelwert (SD)	82,5 (21,1)	82,1 (21,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	91,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
<b>Woche 87</b>		
N <sup>c</sup>	63	29
Mittelwert (SD)	83,6 (20,2)	84,5 (22,2)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	16,7; 100,0	16,7; 100,0
<b>Woche 93</b>		
N <sup>c</sup>	43	17
Mittelwert (SD)	82,2 (20,1)	81,4 (27,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
<b>Woche 99</b>		
N <sup>c</sup>	32	10
Mittelwert (SD)	81,3 (21,9)	75,0 (18,0)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	66,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	50,0; 100,0
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021		
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + chemotherapy

246 235 224 213 200 192 194 188 186 184 180 164 155 150 130 116 111 103 104 85 78 63 43 32

- - - Chemotherapy

253 238 230 222 206 192 172 173 164 144 145 120 115 118 103 88 79 66 61 53 42 29 17 10

Study: KEYNOTE-826 (Database Cutoff Date: 03MAY2021)

EORTC QLQ-C30 Social Functioning

Abbildung 50: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Aus Tabelle 4-56 und Abbildung 50 ist ersichtlich, dass sich die Werte des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) zwischen den Patientinnen, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten und den Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

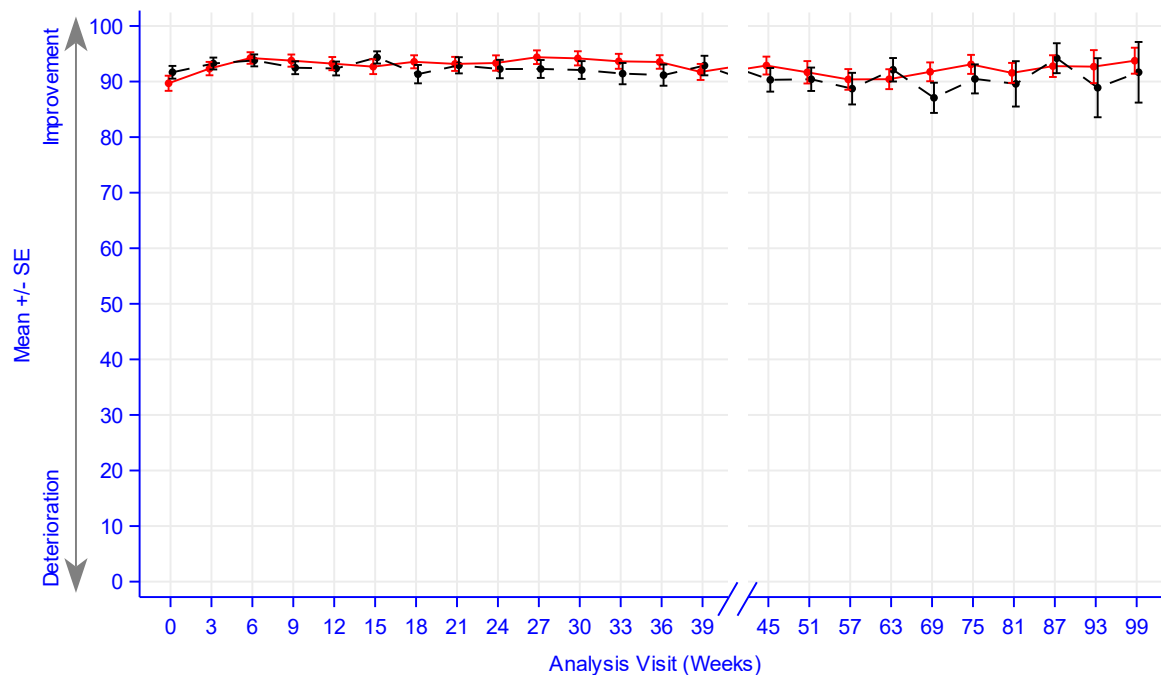
**EORTC QLQ-CX24****EORTC-QLQ-CX24: Funktionsskala Sexuelle Aktivität**

Tabelle 4-57: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CX24 Sexuelle Aktivität	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	236	248
Mittelwert (SD)	89,7 (20,9)	91,7 (18,1)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 3</b>		
N <sup>c</sup>	226	227
Mittelwert (SD)	92,3 (18,1)	93,2 (16,1)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	214	210
Mittelwert (SD)	94,2 (15,3)	93,8 (15,6)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	198	204
Mittelwert (SD)	93,8 (15,4)	92,5 (16,5)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	187	183
Mittelwert (SD)	93,2 (16,3)	92,3 (16,8)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 15</b>		
N <sup>c</sup>	173	165
Mittelwert (SD)	92,7 (17,5)	94,3 (14,1)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	181	150
Mittelwert (SD)	93,6 (15,8)	91,3 (20,2)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 21</b>		
N <sup>c</sup>	171	146
Mittelwert (SD)	93,2 (16,5)	92,9 (17,6)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0

EORTC QLQ-CX24 Sexuelle Aktivität	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	170	142
Mittelwert (SD)	93,3 (18,0)	92,3 (19,7)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 27</b>		
N <sup>c</sup>	166	125
Mittelwert (SD)	94,4 (15,8)	92,3 (18,0)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	166	122
Mittelwert (SD)	94,2 (16,4)	92,1 (17,7)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 33</b>		
N <sup>c</sup>	152	105
Mittelwert (SD)	93,6 (16,6)	91,4 (19,6)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	139	98
Mittelwert (SD)	93,5 (14,4)	91,2 (18,9)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 39</b>		
N <sup>c</sup>	133	103
Mittelwert (SD)	91,7 (16,6)	92,9 (17,9)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 45</b>		
N <sup>c</sup>	117	86
Mittelwert (SD)	92,9 (17,4)	90,3 (19,7)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 51</b>		
N <sup>c</sup>	108	73
Mittelwert (SD)	91,7 (20,9)	90,4 (18,0)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0
<b>Woche 57</b>		
N <sup>c</sup>	104	68
Mittelwert (SD)	90,4 (19,0)	88,7 (23,5)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 63</b>		

EORTC QLQ-CX24 Sexuelle Aktivität	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
<b>Woche 69</b>		
N <sup>c</sup>	94	55
Mittelwert (SD)	90,4 (17,4)	92,1 (15,7)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	33,3; 100,0
<b>Woche 75</b>		
N <sup>c</sup>	97	49
Mittelwert (SD)	91,8 (16,7)	87,1 (19,0)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	33,3; 100,0
<b>Woche 81</b>		
N <sup>c</sup>	82	42
Mittelwert (SD)	93,1 (15,5)	90,5 (16,9)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	33,3; 100,0
<b>Woche 87</b>		
N <sup>c</sup>	75	32
Mittelwert (SD)	91,6 (15,6)	89,6 (23,1)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 93</b>		
N <sup>c</sup>	60	23
Mittelwert (SD)	92,8 (15,1)	94,2 (12,9)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	66,7; 100,0
<b>Woche 99</b>		
N <sup>c</sup>	41	15
Mittelwert (SD)	92,7 (19,0)	88,9 (20,6)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	33,3; 100,0
<b>Woche 99</b>		
N <sup>c</sup>	32	8
Mittelwert (SD)	93,8 (13,2)	91,7 (15,4)
Median (Q1; Q3)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	66,7; 100,0	66,7; 100,0
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021		
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + chemotherapy

236 226 214 198 187 173 181 171 170 166 166 152 139 133 117 108 104 94 97 82 75 60 41 32

- - - Chemotherapy

248 227 210 204 183 165 150 146 142 125 122 105 98 103 86 73 68 55 49 42 32 23 15 8

Study: KEYNOTE-826 (Database Cutoff Date: 03MAY2021)

EORTC QLQ-CX24 Sexual Activity

Abbildung 51: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexuelle Aktivität zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Aus Tabelle 4-57 und Abbildung 51 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) zwischen den Patientinnen, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, und den Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau.

*EORTC-QLQ-CX24: Funktionsskala Sexueller Genuss*

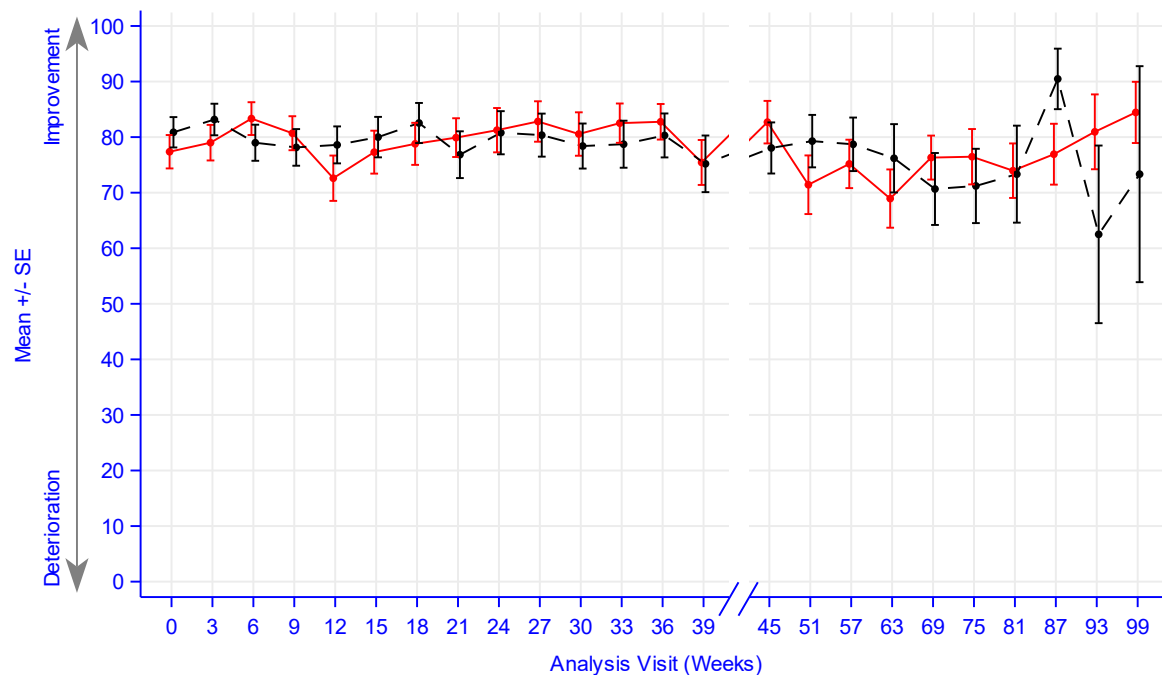
Tabelle 4-58: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Sexueller Genuss des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CX24 Sexueller Genuss	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	109	115
Mittelwert (SD)	77,4 (31,4)	80,9 (29,3)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 3</b>		
N <sup>c</sup>	100	101
Mittelwert (SD)	79,0 (32,0)	83,2 (28,5)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	98	92
Mittelwert (SD)	83,3 (29,2)	79,0 (31,1)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	95	90
Mittelwert (SD)	80,7 (29,8)	78,1 (31,3)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	73	81
Mittelwert (SD)	72,6 (34,8)	78,6 (30,0)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 15</b>		
N <sup>c</sup>	69	65
Mittelwert (SD)	77,3 (32,1)	80,0 (29,3)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	66	63
Mittelwert (SD)	78,8 (30,7)	82,5 (28,6)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 21</b>		
N <sup>c</sup>	73	59
Mittelwert (SD)	79,9 (29,8)	76,8 (32,3)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	64	59

EORTC QLQ-CX24 Sexueller Genuss	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
Mittelwert (SD)	81,3 (31,9)	80,8 (29,8)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 27</b>		
N <sup>c</sup>	64	56
Mittelwert (SD)	82,8 (29,1)	80,4 (29,0)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	60	54
Mittelwert (SD)	80,6 (30,2)	78,4 (29,8)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 33</b>		
N <sup>c</sup>	61	47
Mittelwert (SD)	82,5 (27,6)	78,7 (29,0)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	58	44
Mittelwert (SD)	82,8 (24,4)	80,3 (26,2)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 39</b>		
N <sup>c</sup>	57	43
Mittelwert (SD)	75,4 (30,6)	75,2 (33,4)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 45</b>		
N <sup>c</sup>	52	41
Mittelwert (SD)	82,7 (27,6)	78,0 (29,4)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 51</b>		
N <sup>c</sup>	42	37
Mittelwert (SD)	71,4 (34,2)	79,3 (28,7)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 57</b>		
N <sup>c</sup>	47	36
Mittelwert (SD)	75,2 (29,9)	78,7 (28,9)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 63</b>		
N <sup>c</sup>	44	28
Mittelwert (SD)	68,9 (34,8)	76,2 (32,5)
Median (Q1; Q3)	66,7 (33,3; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)



EORTC QLQ-CX24 Sexueller Genuss	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 69</b>		
N <sup>c</sup>	38	25
Mittelwert (SD)	76,3 (24,4)	70,7 (32,4)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	66,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 75</b>		
N <sup>c</sup>	34	22
Mittelwert (SD)	76,5 (29,0)	71,2 (31,4)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	66,7 (33,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 81</b>		
N <sup>c</sup>	32	15
Mittelwert (SD)	74,0 (27,7)	73,3 (33,8)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	100,0 (33,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 87</b>		
N <sup>c</sup>	26	14
Mittelwert (SD)	76,9 (27,9)	90,5 (20,4)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0
<b>Woche 93</b>		
N <sup>c</sup>	14	8
Mittelwert (SD)	81,0 (25,2)	62,5 (45,2)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	83,3 (16,7; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 99</b>		
N <sup>c</sup>	15	5
Mittelwert (SD)	84,4 (21,3)	73,3 (43,5)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	0,0; 100,0
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021		
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + chemotherapy

109 100 98 95 73 69 66 73 64 64 60 61 58 57 52 42 47 44 38 34 32 26 14 15

- - - Chemotherapy

115 101 92 90 81 65 63 59 59 56 54 47 44 43 41 37 36 28 25 22 15 14 8 5

Study: KEYNOTE-826 (Database Cutoff Date: 03MAY2021)

EORTC QLQ-CX24 Sexual Enjoyment

Abbildung 52: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexueller Genuss zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Aus Tabelle 4-58 und Abbildung 52 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Sexueller Genuss des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) zwischen den Patientinnen, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, und den Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

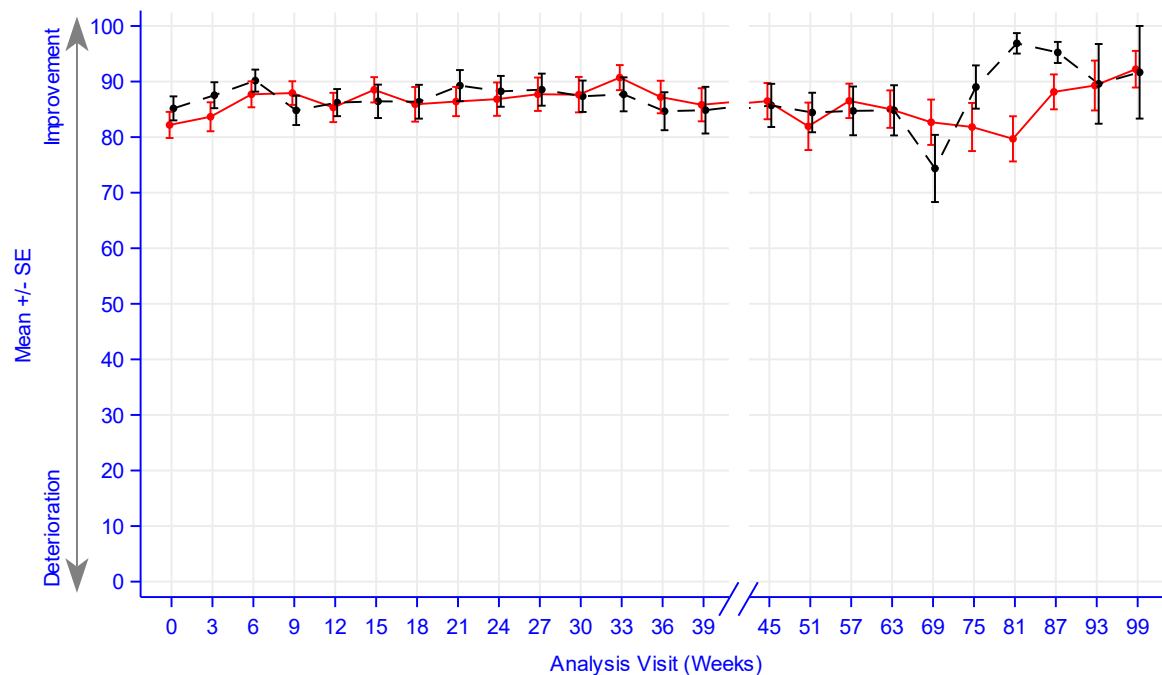
*EORTC-QLQ-CX24: Funktionsskala Sexuelle/vaginale Funktionsfähigkeit*

Tabelle 4-59: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Sexuelle/vaginale Funktionsfähigkeit des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CX24 Sexuelle/vaginale Funktionsfähigkeit	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	112	118
Mittelwert (SD)	82,2 (24,9)	85,2 (23,5)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 3</b>		
N <sup>c</sup>	102	105
Mittelwert (SD)	83,7 (26,3)	87,5 (23,9)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	103	98
Mittelwert (SD)	87,7 (23,7)	90,2 (19,6)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	100,0 (91,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	98	92
Mittelwert (SD)	87,9 (21,1)	84,8 (25,3)
Median (Q1; Q3)	100,0 (77,8; 100,0)	100,0 (75,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	75	84
Mittelwert (SD)	85,3 (22,8)	86,2 (22,3)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (79,2; 100,0)
Min, Max	16,7; 100,0	16,7; 100,0
<b>Woche 15</b>		
N <sup>c</sup>	74	67
Mittelwert (SD)	88,5 (19,6)	86,4 (24,6)
Median (Q1; Q3)	100,0 (75,0; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	25,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	68	65
Mittelwert (SD)	85,9 (25,7)	86,4 (24,5)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 21</b>		
N <sup>c</sup>	76	59
Mittelwert (SD)	86,4 (22,9)	89,3 (21,5)
Median (Q1; Q3)	100,0 (75,0; 100,0)	100,0 (91,7; 100,0)
Min, Max	16,7; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 24</b>		

EORTC QLQ-CX24 Sexuelle/vaginale Funktionsfähigkeit	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
	N <sup>b</sup> = 256	N <sup>b</sup> = 264
N <sup>c</sup>	69	64
Mittelwert (SD)	86,8 (24,9)	88,2 (22,2)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 27</b>		
N <sup>c</sup>	64	56
Mittelwert (SD)	87,7 (24,0)	88,5 (21,6)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	60	56
Mittelwert (SD)	87,6 (24,7)	87,4 (21,1)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	25,0; 100,0
<b>Woche 33</b>		
N <sup>c</sup>	61	49
Mittelwert (SD)	90,7 (17,6)	87,7 (21,4)
Median (Q1; Q3)	100,0 (91,7; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	8,3; 100,0	8,3; 100,0
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	58	44
Mittelwert (SD)	87,2 (22,3)	84,7 (22,7)
Median (Q1; Q3)	100,0 (75,0; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	8,3; 100,0	16,7; 100,0
<b>Woche 39</b>		
N <sup>c</sup>	57	44
Mittelwert (SD)	85,8 (22,5)	84,8 (27,9)
Median (Q1; Q3)	100,0 (75,0; 100,0)	100,0 (79,2; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 45</b>		
N <sup>c</sup>	53	41
Mittelwert (SD)	86,5 (23,8)	85,7 (24,9)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 51</b>		
N <sup>c</sup>	42	38
Mittelwert (SD)	81,9 (27,7)	84,4 (21,9)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
<b>Woche 57</b>		
N <sup>c</sup>	47	36
Mittelwert (SD)	86,5 (21,2)	84,7 (26,3)
Median (Q1; Q3)	100,0 (75,0; 100,0)	100,0 (79,2; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 63</b>		
N <sup>c</sup>	44	28

EORTC QLQ-CX24 Sexuelle/vaginale Funktionsfähigkeit	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
	N <sup>b</sup> = 256	N <sup>b</sup> = 264
Mittelwert (SD)	85,0 (22,3)	84,8 (23,9)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (70,8; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
<b>Woche 69</b>		
N <sup>c</sup>	38	26
Mittelwert (SD)	82,7 (25,1)	74,4 (30,8)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75,0; 100,0)	87,5 (58,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	8,3; 100,0
<b>Woche 75</b>		
N <sup>c</sup>	33	22
Mittelwert (SD)	81,8 (24,9)	89,0 (18,3)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0
<b>Woche 81</b>		
N <sup>c</sup>	32	16
Mittelwert (SD)	79,7 (23,0)	96,9 (7,4)
Median (Q1; Q3)	87,5 (66,7; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	25,0; 100,0	75,0; 100,0
<b>Woche 87</b>		
N <sup>c</sup>	26	14
Mittelwert (SD)	88,1 (16,0)	95,2 (7,1)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	100,0 (91,7; 100,0)
Min, Max	50,0; 100,0	83,3; 100,0
<b>Woche 93</b>		
N <sup>c</sup>	14	8
Mittelwert (SD)	89,3 (16,8)	89,6 (20,3)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	100,0 (87,5; 100,0)
Min, Max	50,0; 100,0	41,7; 100,0
<b>Woche 99</b>		
N <sup>c</sup>	15	5
Mittelwert (SD)	92,2 (12,8)	91,7 (18,6)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Min, Max	66,7; 100,0	58,3; 100,0
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021		
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + chemotherapy

112 102 103 98 75 74 68 76 69 64 60 61 58 57 53 42 47 44 38 33 32 26 14 15

- - - Chemotherapy

118 105 98 92 84 67 65 59 64 56 56 49 44 44 41 38 36 28 26 22 16 14 8 5

Study: KEYNOTE-826 (Database Cutoff Date: 03MAY2021)

EORTC QLQ-CX24 Sexual/Vaginal Functioning

Abbildung 53: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexuelle/vaginale Funktionsfähigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Aus Tabelle 4-59 und Abbildung 53 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Sexuelle/vaginale Funktionsfähigkeit des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) zwischen den Patientinnen, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten und den Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Eine Ausnahme stellt die kurzfristige Verbesserung der Werte im Kontrollarm im Vergleich zum Behandlungsarm zu Woche 81 und Woche 87 dar. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

*EORTC-QLQ-CX24: Funktionsskala Körperbild*

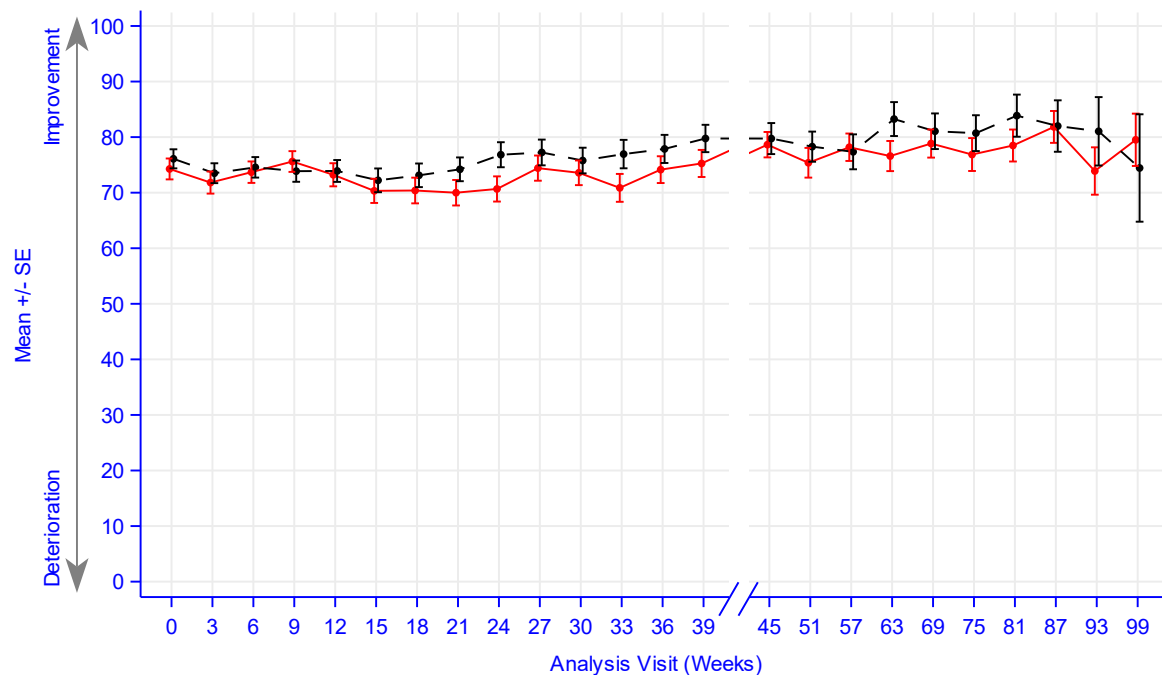
Tabelle 4-60: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CX24 Körperbild	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	244	251
Mittelwert (SD)	74,3 (29,3)	76,1 (27,2)
Median (Q1; Q3)	77,8 (55,6; 100,0)	88,9 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 3</b>		
N <sup>c</sup>	235	234
Mittelwert (SD)	71,8 (30,5)	73,5 (27,3)
Median (Q1; Q3)	77,8 (66,7; 100,0)	77,8 (55,6; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	223	228
Mittelwert (SD)	73,7 (28,8)	74,6 (27,9)
Median (Q1; Q3)	77,8 (66,7; 100,0)	77,8 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 9</b>		
N <sup>c</sup>	210	222
Mittelwert (SD)	75,6 (27,0)	73,9 (28,5)
Median (Q1; Q3)	77,8 (66,7; 100,0)	77,8 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	200	204
Mittelwert (SD)	73,2 (29,4)	73,9 (28,1)
Median (Q1; Q3)	77,8 (61,1; 100,0)	77,8 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 15</b>		
N <sup>c</sup>	191	190
Mittelwert (SD)	70,3 (30,1)	72,2 (29,4)
Median (Q1; Q3)	66,7 (44,4; 100,0)	77,8 (55,6; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	194	172
Mittelwert (SD)	70,4 (32,2)	73,1 (27,8)
Median (Q1; Q3)	77,8 (44,4; 100,0)	77,8 (61,1; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 21</b>		
N <sup>c</sup>	187	171
Mittelwert (SD)	70,0 (31,4)	74,2 (28,0)
Median (Q1; Q3)	66,7 (44,4; 100,0)	77,8 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	186	164

EORTC QLQ-CX24 Körperbild	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
Mittelwert (SD)	70,7 (30,9)	76,8 (28,8)
Median (Q1; Q3)	66,7 (55,6; 100,0)	88,9 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 27</b>		
N <sup>c</sup>	182	144
Mittelwert (SD)	74,4 (30,6)	77,2 (27,8)
Median (Q1; Q3)	88,9 (55,6; 100,0)	88,9 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	180	145
Mittelwert (SD)	73,6 (29,8)	75,8 (27,8)
Median (Q1; Q3)	77,8 (55,6; 100,0)	77,8 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 33</b>		
N <sup>c</sup>	164	120
Mittelwert (SD)	70,9 (32,1)	76,9 (28,0)
Median (Q1; Q3)	77,8 (55,6; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	153	115
Mittelwert (SD)	74,1 (29,8)	77,9 (27,1)
Median (Q1; Q3)	77,8 (66,7; 100,0)	88,9 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 39</b>		
N <sup>c</sup>	150	118
Mittelwert (SD)	75,3 (29,9)	79,8 (26,7)
Median (Q1; Q3)	88,9 (55,6; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 45</b>		
N <sup>c</sup>	129	102
Mittelwert (SD)	78,6 (26,0)	79,7 (28,2)
Median (Q1; Q3)	88,9 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 51</b>		
N <sup>c</sup>	116	88
Mittelwert (SD)	75,4 (28,8)	78,3 (25,4)
Median (Q1; Q3)	77,8 (66,7; 100,0)	88,9 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 57</b>		
N <sup>c</sup>	111	79
Mittelwert (SD)	78,2 (26,0)	77,4 (27,9)
Median (Q1; Q3)	88,9 (66,7; 100,0)	88,9 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 63</b>		
N <sup>c</sup>	103	65
Mittelwert (SD)	76,6 (27,5)	83,2 (24,6)
Median (Q1; Q3)	88,9 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)



EORTC QLQ-CX24 Körperbild	Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N <sup>b</sup> = 256	Chemotherapie N <sup>b</sup> = 264
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 69</b>		
N <sup>c</sup>	104	61
Mittelwert (SD)	78,8 (25,8)	81,1 (25,0)
Median (Q1; Q3)	88,9 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 75</b>		
N <sup>c</sup>	85	53
Mittelwert (SD)	76,9 (27,3)	80,7 (23,5)
Median (Q1; Q3)	88,9 (66,7; 100,0)	88,9 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 81</b>		
N <sup>c</sup>	78	42
Mittelwert (SD)	78,5 (25,4)	83,9 (24,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
<b>Woche 87</b>		
N <sup>c</sup>	63	29
Mittelwert (SD)	81,8 (22,8)	82,0 (24,9)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	22,2; 100,0
<b>Woche 93</b>		
N <sup>c</sup>	43	17
Mittelwert (SD)	73,9 (28,0)	81,0 (25,4)
Median (Q1; Q3)	77,8 (55,6; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0
<b>Woche 99</b>		
N <sup>c</sup>	32	10
Mittelwert (SD)	79,5 (26,6)	74,4 (30,6)
Median (Q1; Q3)	94,4 (66,7; 100,0)	72,2 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021		
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + chemotherapy

244 235 223 210 200 191 194 187 186 182 180 164 153 150 129 116 111 103 104 85 78 63 43 32

- - - Chemotherapy

251 234 228 222 204 190 172 171 164 144 145 120 115 118 102 88 79 65 61 53 42 29 17 10

Study: KEYNOTE-826 (Database Cutoff Date: 03MAY2021)

EORTC QLQ-CX24 Body Image

Abbildung 54: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperbild zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus der Studie KEYNOTE 826 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Aus Tabelle 4-60 und Abbildung 54 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-CX24 (PD-L1 CPS  $\geq$  1) zwischen den Patientinnen, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten und den Patientinnen, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

*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 4-61: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 826	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse gesamt</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</li> <li>• Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</li> </ul> <p><u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht – unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem Arzneimittel.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist definiert, als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschtes Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es ist tödlich</li> <li>• Es ist lebensbedrohlich</li> <li>• Es führt zur Hospitalisierung der Patientinnen 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> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es ist aus einem anderem Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis</li> </ul> <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.03).</p> <p><u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</u> Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Therapieabbruch der ersten Komponente wegen eines unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Patientinnen 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 Datenschnitt vom 03.Mai 2021 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population mit PD-L1 CPS <math>\geq 1</math> 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; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</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 4-62: 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 826</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
<p>a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Subpopulation der Patientinnen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS <math>\geq</math> 1) der Studie KEYNOTE 826 umfasst die APaT-Population im Interventionsarm 307 Patientinnen und im Kontrollarm 309 Patientinnen. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 272 Patientinnen dem Interventionsarm und 275 Patientinnen dem Kontrollarm zugeordnet.</p> <p>APaT: All-Participants-as-Treated; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 826 als niedrig eingestuft. Die Patientinnen als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor, und es gibt 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 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patientinnen 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	272	270 (99,3)	0,6 [0,4; 0,6]	275	273 (99,3)	0,4 [0,4; 0,6]	0,92 [0,78; 1,09]	0,340
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	272	137 (50,4)	68,6 [31,3; -]	275	117 (42,5)	Nicht erreicht [57,4; -]	1,20 [0,94; 1,54]	0,148
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	272	222 (81,6)	9,1 [7,1; 11,4]	275	206 (74,9)	11,9 [9,1; 13,4]	1,19 [0,99; 1,44]	0,067
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	272	106 (39,0)	Nicht erreicht [66,1; -]	275	69 (25,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,54 [1,14; 2,09]	0,005

a: Datenschnitt: 03. Mai 2021  
b: Anzahl der Patientinnen: All-Participants-As-Treated mit CPS  $\geq$  1  
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)  
CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

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

In der Studie KEYNOTE 826 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt (PD-L1 CPS  $\geq$  1) kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,78; 1,09];  $p = 0,340$ ) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab und Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patientinnen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 0,6 Wochen und bei Patientinnen, die Placebo erhalten haben, bei 0,4 Wochen (Tabelle 4-63 und Abbildung 55).

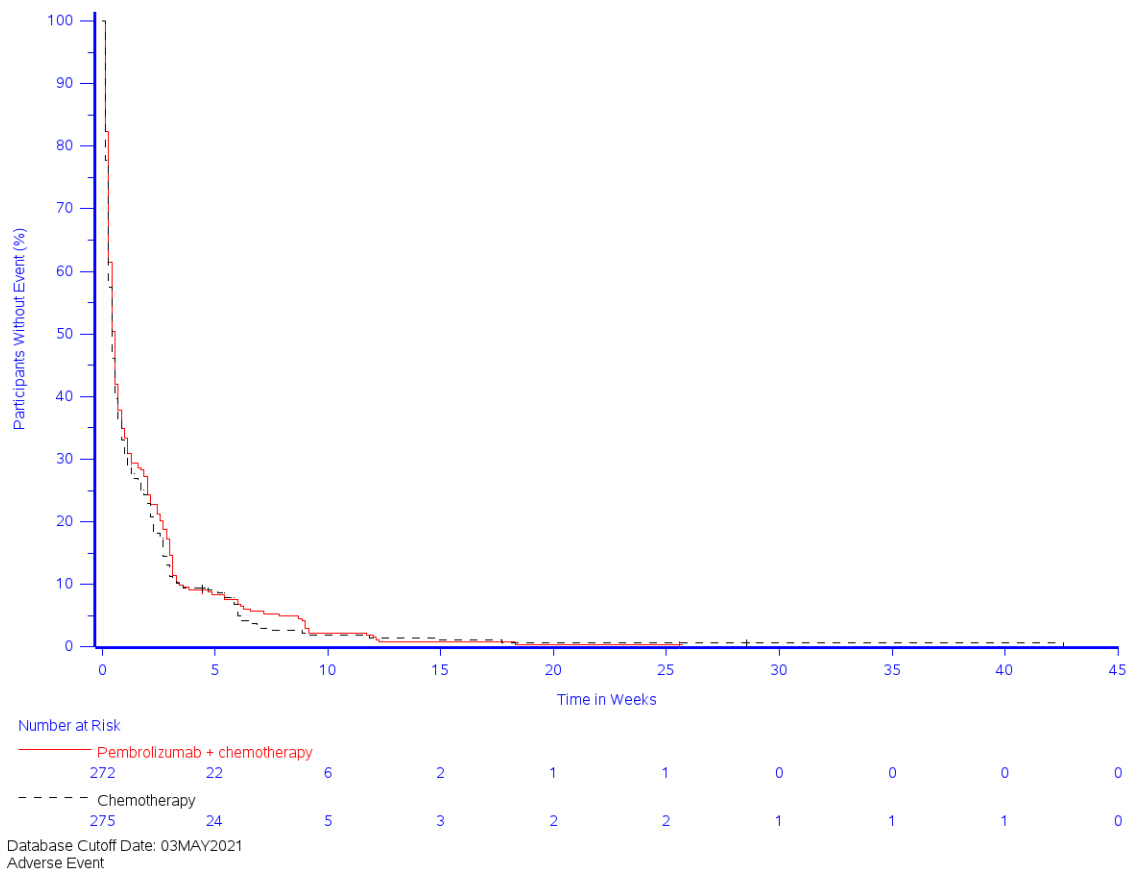


Abbildung 55: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

### ***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***

In der Studie KEYNOTE 826 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (PD-L1 CPS  $\geq$  1) kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,20 [0,94; 1,54];  $p = 0,148$ ) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab und Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patientinnen, die

mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 68,6 Wochen und wurde bei Patientinnen, die Placebo erhalten haben, nicht erreicht (Tabelle 4-63 und Abbildung 56).

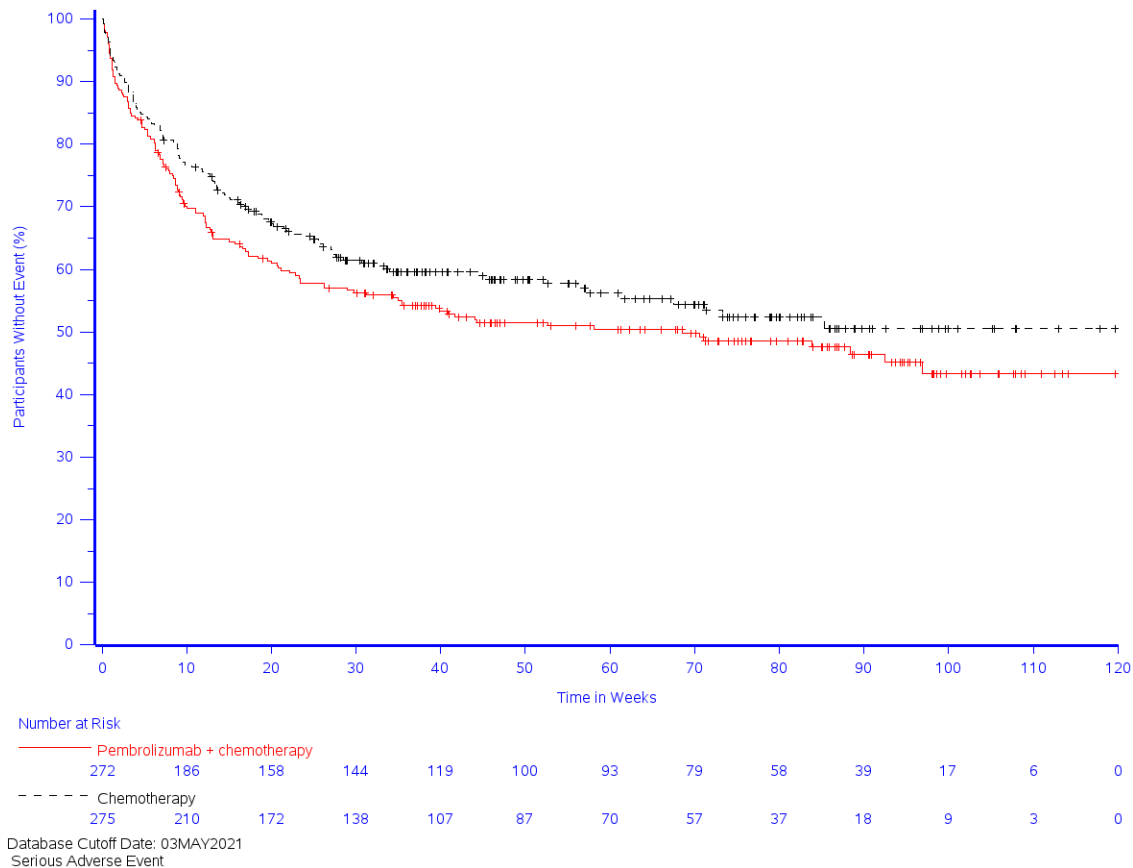


Abbildung 56: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

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

In der Studie KEYNOTE 826 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) (PD-L1 CPS  $\geq$  1) kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,19 [0,99; 1,44];  $p = 0,067$ ) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab und Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patientinnen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 9,1 Wochen und bei Patientinnen, die Placebo erhalten haben, bei 11,9 Wochen (Tabelle 4-63 und Abbildung 57).



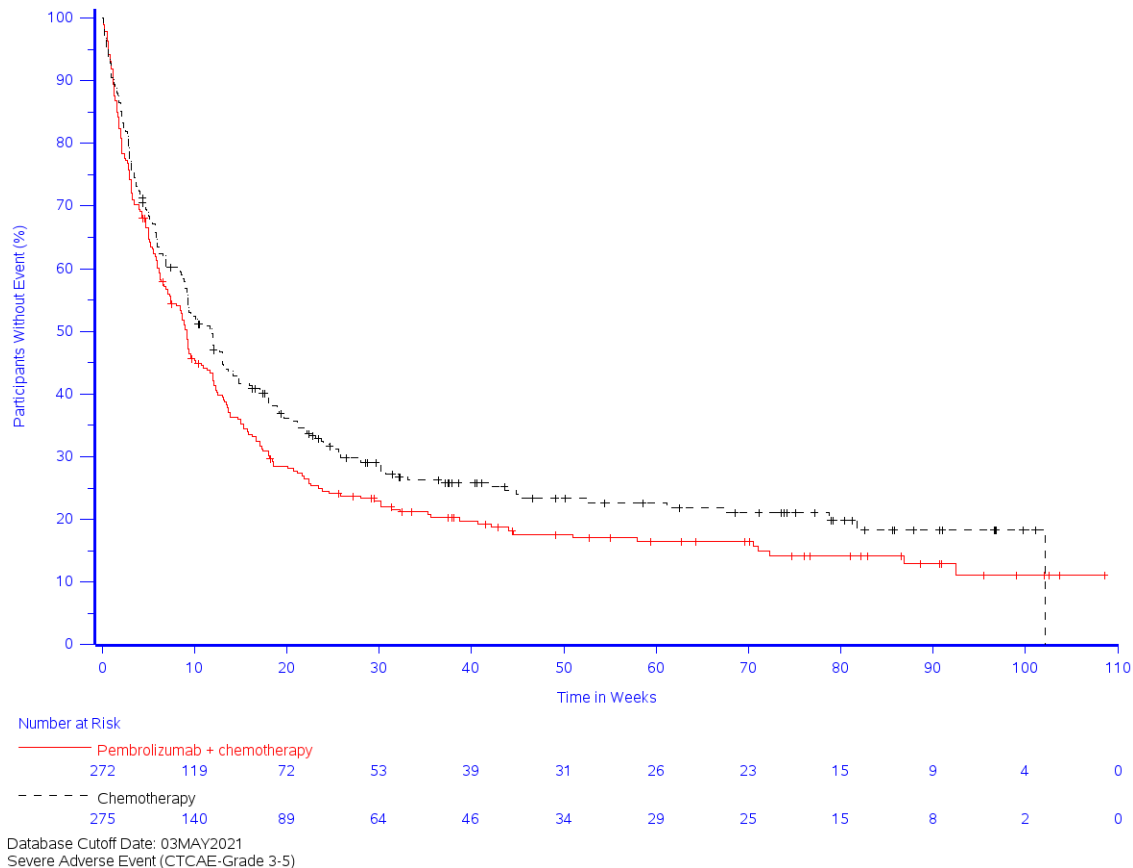


Abbildung 57: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

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

In der Studie KEYNOTE 826 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse (PD-L1 CPS  $\geq$  1) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,54 [1,14; 2,09];  $p = 0,005$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-63 und Abbildung 58).

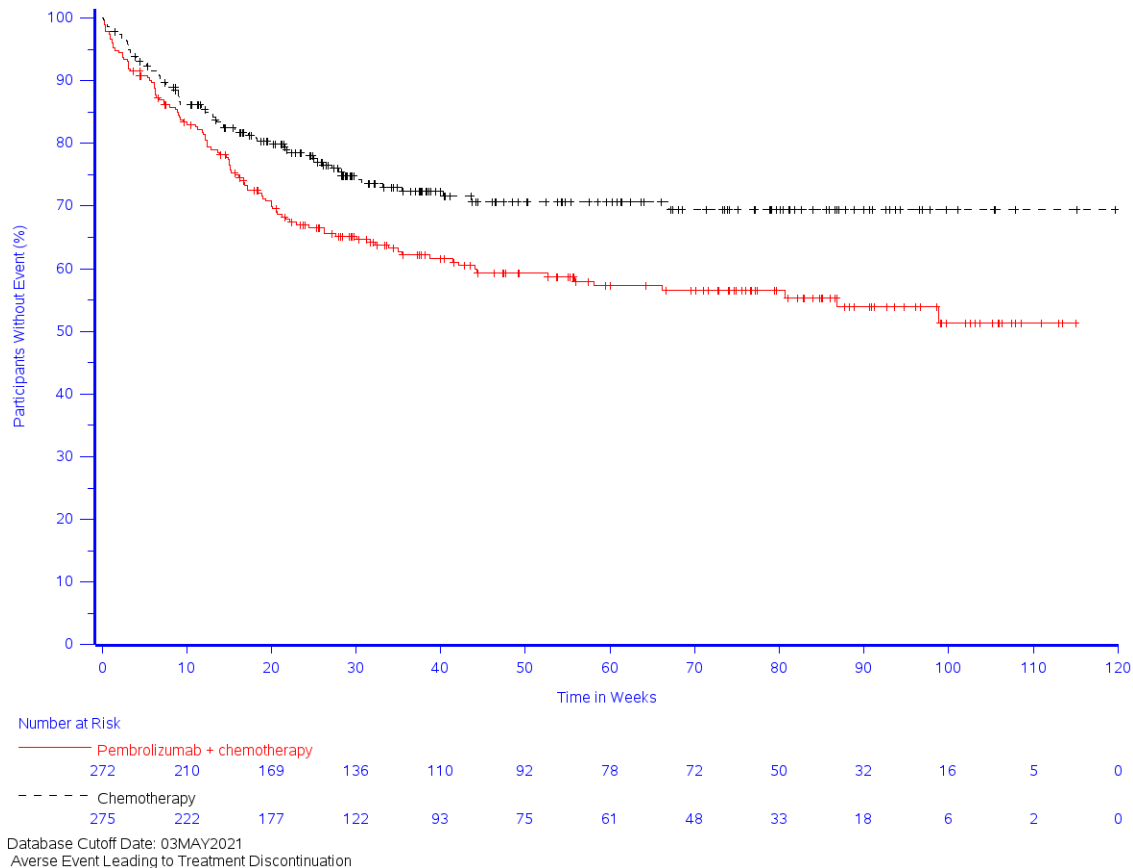


Abbildung 58: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

*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 4-64: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 826	<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 4-61 beschriebenen Vorgehensweise. Die endpunktspezifische Darstellungssystematik der SOC und PT ist in Tabelle 4-3 aufgeschlüsselt.</p> <p>Patientinnen 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 Datenschnitt vom 03.Mai 2021 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population mit PD-L1 CPS <math>\geq 1</math> 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; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; 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 4-65: 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 826</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
<p>a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Subpopulation der Patientinnen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS <math>\geq</math> 1) der Studie KEYNOTE 826 umfasst die APaT-Population im Interventionsarm 307 Patientinnen und im Kontrollarm 309 Patientinnen. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 272 Patientinnen dem Interventionsarm und 275 Patientinnen dem Kontrollarm zugeordnet</p> <p>APaT: All-Participants-as-Treated; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 826 als niedrig eingestuft. Die Patientinnen als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor, und es gibt 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 4-3 beschriebenen Vorgehen.

### Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =272)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =275)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patientinnen 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>	Adjustierte r p-Wert <sup>g</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	195 (71,7)	9,3 [8,7; 12,1]	180 (65,5)	12,0 [9,9; 15,1]	1,15 [0,94; 1,41]	0,184	0,750
Anaemie	164 (60,3)	17,0 [12,6; 22,9]	143 (52,0)	19,4 [15,9; 47,1]	1,17 [0,94; 1,47]	0,169	n.s.
Eosinophilie	10 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,004	n.s.
Febrile Neutropenie	22 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,81 [0,90; 3,66]	0,098	n.s.
Leukopenie	37 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]	32 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,73; 1,87]	0,526	n.s.
Lymphopenie	12 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,91 [0,94; 9,04]	0,065	n.s.
Neutropenie	63 (23,2)	Nicht erreicht [-; -]	55 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,84; 1,72]	0,324	n.s.
Thrombozytopenie	55 (20,2)	Nicht erreicht [-; -]	52 (18,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,70; 1,50]	0,885	n.s.
Herzerkrankungen	25 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	23 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,57; 1,76]	0,994	0,994
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	14 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	11 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,50; 2,43]	0,818	0,956
Endokrine Erkrankungen	72 (26,5)	Nicht erreicht [-; -]	34 (12,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,10 [1,40; 3,16]	< 0,001	0,008
Hyperthyreose	21 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	9 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,18 [1,00; 4,78]	0,051	n.s.
Hypothyreose	50 (18,4)	Nicht erreicht [-; -]	23 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,05 [1,25; 3,36]	0,004	n.s.
Thyroiditis	10 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	9,53 [1,22; 74,48]	0,032	n.s.
Augenerkrankungen	20 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	19 (6,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,49; 1,75]	0,819	0,956
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	211 (77,6)	3,1 [1,7; 3,7]	205 (74,5)	3,6 [1,6; 6,1]	1,03 [0,85; 1,25]	0,768	0,956
Abdominalschmerz	45 (16,5)	Nicht erreicht [-; -]	46 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,59; 1,34]	0,568	n.s.

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

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =272)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =275)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patientinnen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignissen (%)	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>
Schmerzen Unterbauch	12 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,45; 2,42]	0,925	n.s.
Schmerzen Oberbauch	27 (9,9)	Nicht erreicht [-; -]	25 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,54; 1,61]	0,806	n.s.
Kolitis	12 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	3,71 [1,04; 13,15]	0,043	n.s.
Verstopfung	77 (28,3)	Nicht erreicht [-; -]	87 (31,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,84 [0,62; 1,14]	0,269	n.s.
Diarrhoe	95 (34,9)	Nicht erreicht [-; -]	80 (29,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,87; 1,58]	0,296	n.s.
Dyspepsie	12 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	11 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,39; 2,03]	0,776	n.s.
Gastritis	11 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	9 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,43; 2,51]	0,939	n.s.
Gastroesophageale Refluxerkrankung	10 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	9 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,42; 2,53]	0,956	n.s.
Zahnfleischbluten	10 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,32 [0,73; 7,40]	0,155	n.s.
Haemorrhoiden	7 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	11 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,62 [0,24; 1,60]	0,322	n.s.
Uebelkeit	111 (40,8)	Nicht erreicht [69,1; -]	119 (43,3)	Nicht erreicht [21,4; -]	0,91 [0,70; 1,18]	0,478	n.s.
Rektalblutung	14 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,12 [0,52; 2,43]	0,770	n.s.
Stomatitis	19 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	17 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,55; 2,04]	0,865	n.s.
Erbrechen	72 (26,5)	Nicht erreicht [-; -]	74 (26,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,67; 1,29]	0,672	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	169 (62,1)	12,1 [7,4; 22,1]	163 (59,3)	12,0 [9,4; 27,1]	1,04 [0,84; 1,29]	0,720	0,956
Asthenie	56 (20,6)	Nicht erreicht [-; -]	56 (20,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,67; 1,41]	0,896	n.s.
Brustkorbschmerz	12 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	11 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,44; 2,26]	0,993	n.s.
Schuettel frost	12 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	3,83 [1,08; 13,60]	0,038	n.s.
Erschöpfung	78 (28,7)	Nicht erreicht [-; -]	72 (26,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,78; 1,48]	0,656	n.s.
Schleimhautentzündung	17 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	9 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,88 [0,84; 4,21]	0,127	n.s.
Oedem peripher	23 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	24 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,48; 1,50]	0,570	n.s.
Fieber	47 (17,3)	Nicht erreicht [-; -]	38 (13,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,12 [0,73; 1,72]	0,604	n.s.
Leber- und Gallenerkrankungen	16 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	13 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,49; 2,13]	0,951	0,994
Erkrankungen des Immunsystems	22	Nicht erreicht	26	Nicht erreicht	0,79	0,414	0,956

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =272)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =275)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patientinnen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierte r p-Wert <sup>g</sup>
	(8,1)	[-; -]	(9,5)	[-; -]	[0,45; 1,39]		
Ueberempfindlichkeit	11 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	14 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,72 [0,33; 1,59]	0,413	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	150 (55,1)	31,9 [22,7; 51,0]	156 (56,7)	27,4 [18,9; 38,0]	0,87 [0,69; 1,09]	0,214	0,750
Zellulitis	12 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,28 [0,80; 6,47]	0,122	n.s.
Zystitis	10 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	13 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,29; 1,50]	0,318	n.s.
Nasopharyngitis	15 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,37 [0,92; 6,11]	0,075	n.s.
Pneumonie	6 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	14 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,38 [0,15; 1,00]	0,049	n.s.
Sepsis	11 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,47 [0,78; 7,78]	0,122	n.s.
Infektion der oberen Atemwege	11 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	13 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,34; 1,70]	0,502	n.s.
Harnwegsinfektion	68 (25,0)	Nicht erreicht [-; -]	70 (25,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,65; 1,27]	0,590	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	60 (22,1)	Nicht erreicht [-; -]	50 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,13 [0,78; 1,65]	0,511	0,956
Infusionsbedingte Reaktion	17 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,42 [0,68; 2,98]	0,352	n.s.
Untersuchungen	164 (60,3)	16,7 [13,0; 23,7]	142 (51,6)	29,0 [21,0; 42,4]	1,21 [0,97; 1,52]	0,091	0,750
Alaninaminotransferase erhöht	36 (13,2)	Nicht erreicht [-; -]	21 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,60 [0,93; 2,75]	0,087	n.s.
Aspartataminotransferase erhöht	30 (11,0)	Nicht erreicht [-; -]	17 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,56 [0,86; 2,83]	0,147	n.s.
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	23 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	15 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,34 [0,70; 2,59]	0,376	n.s.
Kreatinin im Blut erhöht	27 (9,9)	Nicht erreicht [-; -]	28 (10,2)	Nicht erreicht [101,7; -]	0,87 [0,51; 1,48]	0,601	n.s.
Thyreotropin im Blut erhöht	10 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,79 [0,61; 5,26]	0,290	n.s.
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	8 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,73 [0,29; 1,84]	0,501	n.s.
Neutrophilenzahl erniedrigt	51 (18,8)	Nicht erreicht [-; -]	39 (14,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,32 [0,87; 2,00]	0,192	n.s.
Thrombozytenzahl vermindert	48 (17,6)	Nicht erreicht [-; -]	37 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,30 [0,84; 1,99]	0,236	n.s.
Gewicht erniedrigt	30 (11,0)	Nicht erreicht [-; -]	31 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,56; 1,53]	0,771	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt	35 (12,9)	Nicht erreicht [-; -]	18 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,98 [1,12; 3,49]	0,019	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	121 (44,5)	73,1 [52,7; -]	108 (39,3)	80,9 [50,1; -]	1,08 [0,83; 1,40]	0,575	0,956

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =272)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =275)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Ereignisse	Patientinnen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f</sup>	Adjustierte r p-Wert <sup>g</sup>
	Appetit vermindert	54 (19,9)	Nicht erreicht [-; -]	46 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,13 [0,76; 1,67]	0,556	n.s.
	Dehydratation	10 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,45; 2,94]	0,762	n.s.
	Hyperglykaemie	10 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	16 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,55 [0,25; 1,21]	0,135	n.s.
	Hyperkaliaemie	14 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,46; 2,18]	0,991	n.s.
	Hypalbuminaemie	15 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	9 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,48 [0,65; 3,39]	0,354	n.s.
	Hypokaliaemie	29 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	27 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,60; 1,72]	0,942	n.s.
	Hypomagnesiaemie	23 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	15 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,45 [0,75; 2,78]	0,267	n.s.
	Hyponatriaemie	19 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,36 [0,65; 2,81]	0,412	n.s.
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	152 (55,9)	24,7 [15,7; 42,1]	139 (50,5)	34,9 [24,6; 59,0]	1,04 [0,82; 1,31]	0,753	0,956
	Arthralgie	74 (27,2)	Nicht erreicht [-; -]	68 (24,7)	Nicht erreicht [90,1; -]	0,99 [0,71; 1,37]	0,939	n.s.
	Rueckenschmerzen	34 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	38 (13,8)	Nicht erreicht [93,3; -]	0,74 [0,46; 1,18]	0,204	n.s.
	Knochenschmerzen	16 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	16 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,47; 1,87]	0,850	n.s.
	Muskelspasmen	4 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	11 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,30 [0,09; 0,93]	0,038	n.s.
	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	11 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,16 [0,04; 0,74]	0,019	n.s.
	Myalgie	51 (18,8)	Nicht erreicht [-; -]	51 (18,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,66; 1,43]	0,873	n.s.
	Schmerz in einer Extremitaet	32 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	21 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,39 [0,80; 2,42]	0,240	n.s.
	Erkrankungen des Nervensystems	187 (68,8)	8,6 [6,1; 10,6]	178 (64,7)	10,3 [6,7; 14,6]	1,07 [0,87; 1,32]	0,501	0,956
	Schwindelgefuehl	20 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	18 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,55; 1,98]	0,895	n.s.
	Dysgeusie	13 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	18 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,70 [0,34; 1,43]	0,329	n.s.
	Kopfschmerzen	46 (16,9)	Nicht erreicht [-; -]	50 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,53; 1,19]	0,272	n.s.
	Periphere Neuropathie	73 (26,8)	Nicht erreicht [-; -]	72 (26,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,72; 1,39]	0,992	n.s.
	Paraesthesie	25 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	23 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,62; 1,92]	0,765	n.s.
	Periphere Neuropathie motorische	10 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,50 [0,78; 7,96]	0,122	n.s.
	Periphere Neuropathie sensorische	60 (22,1)	Nicht erreicht [-; -]	66 (24,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,63; 1,27]	0,522	n.s.



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

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =272)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =275)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patientinnen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignissen (%)	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>
Psychiatrische Erkrankungen	48 (17,6)	Nicht erreicht [-; -]	40 (14,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,72; 1,68]	0,654	0,956
Angst	13 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,48; 2,53]	0,816	n.s.
Schlaflosigkeit	31 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	22 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,73; 2,19]	0,399	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	103 (37,9)	79,9 [67,0; -]	104 (37,8)	75,6 [49,3; -]	0,88 [0,67; 1,16]	0,365	0,956
Akute Nierenschädigung	17 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,54 [0,70; 3,37]	0,279	n.s.
Dysurie	16 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	23 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,61 [0,32; 1,16]	0,134	n.s.
Haematurie	16 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	14 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,52; 2,21]	0,840	n.s.
Hydronephrose	6 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,44 [0,16; 1,17]	0,099	n.s.
Proteinurie	39 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	25 (9,1)	Nicht erreicht [107,1; -]	1,28 [0,77; 2,11]	0,345	n.s.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	77 (28,3)	Nicht erreicht [-; -]	86 (31,3)	Nicht erreicht [88,3; -]	0,82 [0,60; 1,11]	0,203	0,750
Fistel des weiblichen Geschlechtstrakts	9 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	15 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,56 [0,24; 1,28]	0,170	n.s.
Beckenschmerz	16 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	31 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,45 [0,24; 0,82]	0,009	n.s.
Vaginaler Ausfluss	14 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	19 (6,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,67 [0,34; 1,34]	0,259	n.s.
Vaginale Blutung	27 (9,9)	Nicht erreicht [-; -]	29 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,50; 1,44]	0,553	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	92 (33,8)	Nicht erreicht [84,6; -]	101 (36,7)	101,7 [59,6; -]	0,83 [0,62; 1,10]	0,189	0,750
Husten	38 (14,0)	Nicht erreicht [-; -]	23 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,47 [0,87; 2,47]	0,149	n.s.
Dysphonie	14 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,71 [0,98; 7,56]	0,056	n.s.
Dyspnoe	19 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	23 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,41; 1,38]	0,359	n.s.
Epistaxis	28 (10,3)	Nicht erreicht [-; -]	41 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,41; 1,06]	0,086	n.s.
Schmerzen im Oropharynx	13 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,50; 2,62]	0,760	n.s.
Rhinorrhoe	7 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,62 [0,23; 1,64]	0,335	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	190 (69,9)	2,9 [2,6; 3,3]	184 (66,9)	3,1 [2,7; 4,4]	1,06 [0,87; 1,30]	0,543	0,956
Alopezie	153 (56,3)	5,9 [3,1; 12,3]	159 (57,8)	4,0 [3,1; 6,6]	0,94 [0,75; 1,18]	0,592	n.s.
Trockene Haut	16	Nicht erreicht	8	Nicht erreicht	1,91	0,136	n.s.

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =272)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =275)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patientinnen 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>
	(5,9)	[-; -]	(2,9)	[-; -]	[0,82; 4,47]		
Erythem	7 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,25; 1,75]	0,405	n.s.
Juckreiz	34 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	22 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,51 [0,88; 2,58]	0,134	n.s.
Ausschlag	45 (16,5)	Nicht erreicht [-; -]	30 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,44 [0,91; 2,30]	0,120	n.s.
Ausschlag makulo-papuloes	18 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	8 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	2,22 [0,97; 5,12]	0,060	n.s.
Gefäßerkrankungen	96 (35,3)	Nicht erreicht [-; -]	91 (33,1)	Nicht erreicht [70,0; -]	0,99 [0,74; 1,32]	0,926	0,994
Tiefe Venenthrombose	12 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	3,95 [1,11; 14,02]	0,033	n.s.
Hitzewallung	12 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	9 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,53; 2,99]	0,605	n.s.
Hypertonie	66 (24,3)	Nicht erreicht [-; -]	66 (24,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,65; 1,29]	0,621	n.s.

a: Datenschnitt: 03. Mai 2021

b: Anzahl der Patientinnen: All-Participants-As-Treated mit CPS  $\geq$  1

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 Fall 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

CPS: Combined Positive Score; 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 826 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS  $\geq$  1) in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,15 [0,94; 1,41]; p = 0,184; p<sub>adj</sub> = 0,750). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-66):

- Eosinophilie (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = 0,004; p<sub>adj</sub> = n.s.) (Abbildung 59)

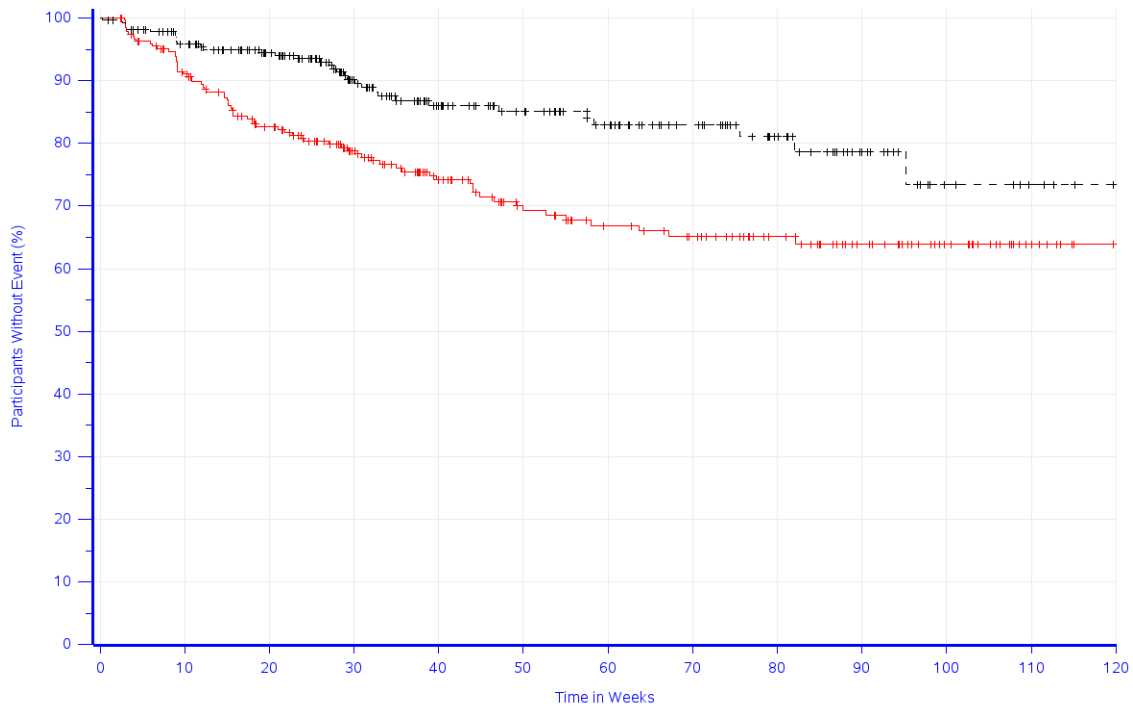


Abbildung 59: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Eosinophilie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC; Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 826 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS  $\geq$  1) in der SOC Endokrine Erkrankungen (Abbildung 60) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,10 [1,40; 3,16];  $p < 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,008$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-66):

- Hypothyreose (HR [95 %-KI]: 2,05 [1,25; 3,36];  $p = 0,004$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 61)
- Thyroiditis (HR [95 %-KI]: 9,53 [1,22; 74,48];  $p = 0,032$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 62)



Number at risk

— Pembrolizumab + chemotherapy

272 224 187 150 115 92 79 71 56 39 24 9 0

- - - Chemotherapy

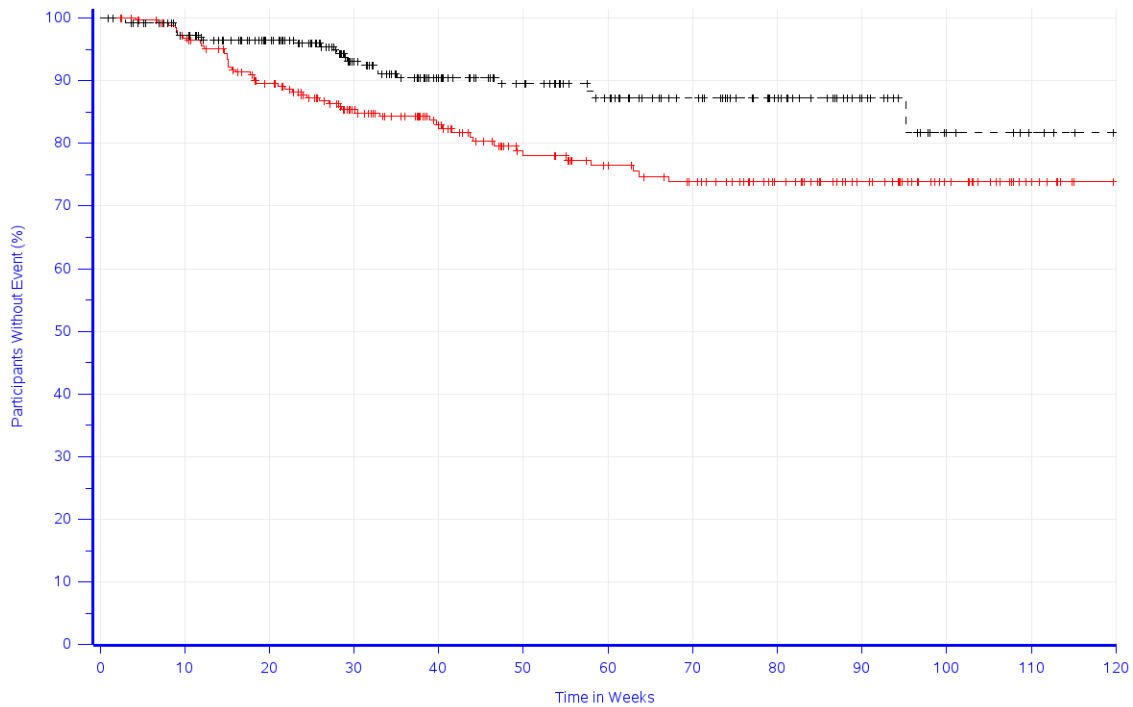
275 239 199 147 107 88 70 56 39 23 9 4 0

Database Cutoff Date: 03MAY2021

Adverse Event - System Organ Class: Endocrine disorders

Abbildung 60: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC; Systemorganklasse



Number at risk

— Pembrolizumab + chemotherapy

272 239 203 130 103 90 80 62 44 25 10 0

- - - Chemotherapy

275 243 204 151 113 91 72 58 40 24 10 4 0

Database Cutoff Date: 03MAY2021

Adverse Event - Preferred Term: Hypothyroidism

Abbildung 61: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC; Systemorganklasse

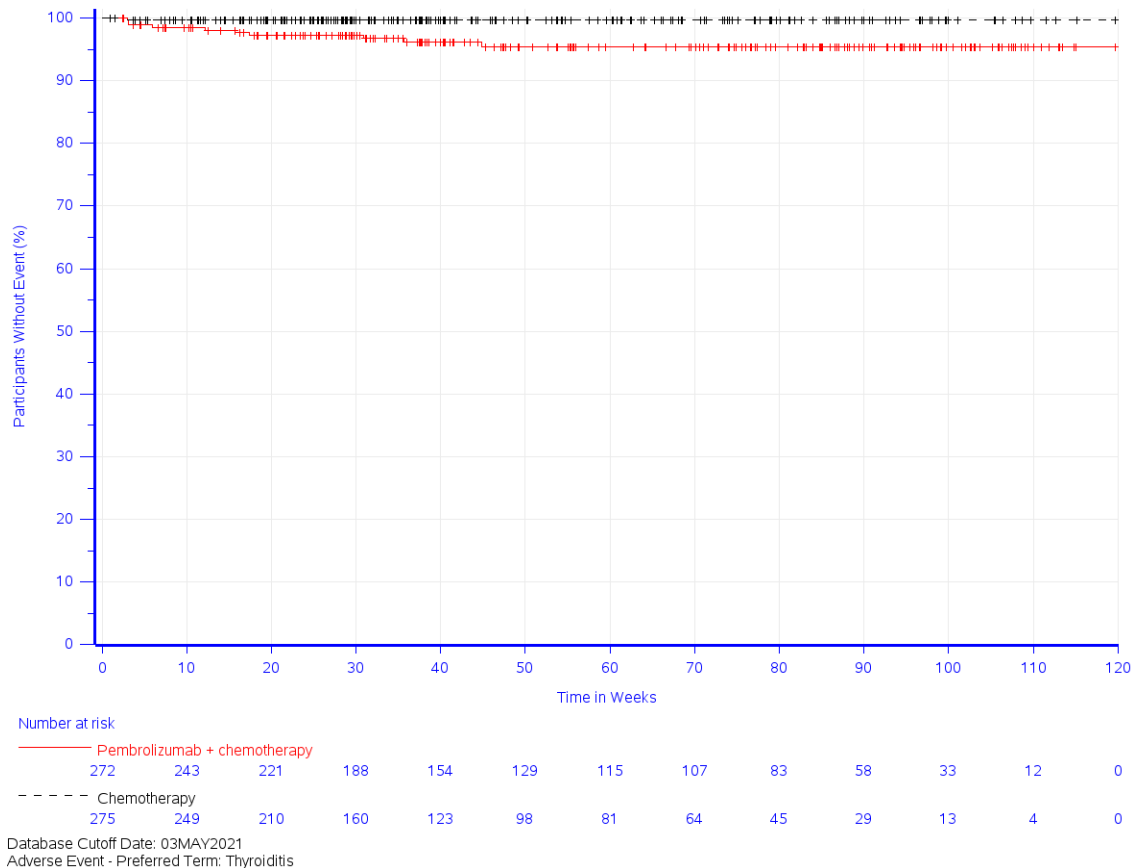


Abbildung 62: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thyroiditis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC; Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 826 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS  $\geq$  1) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,03 [0,85; 1,25];  $p = 0,768$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,956$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-66):

- Kolitis (HR [95 %-KI]: 3,71 [1,04; 13,15];  $p = 0,043$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 63)

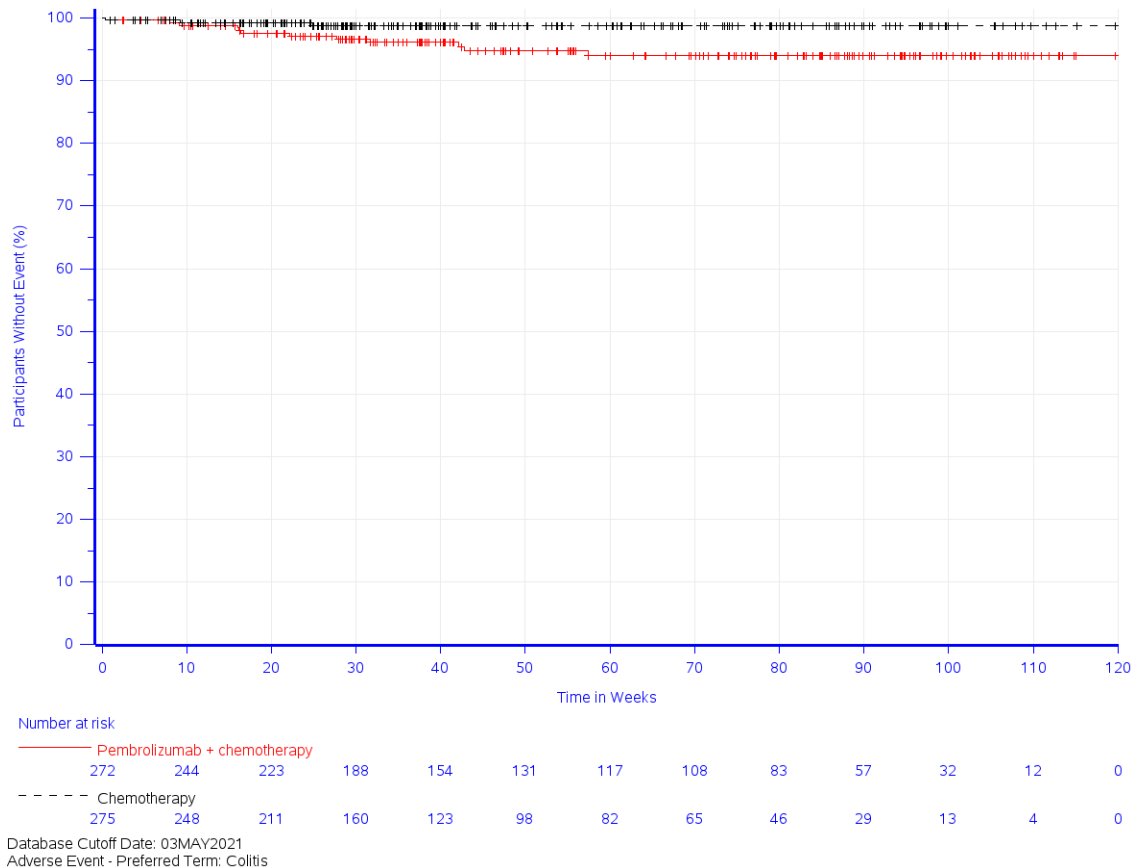


Abbildung 63: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Kolitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC; Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 826 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS  $\geq$  1) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,04 [0,84; 1,29];  $p = 0,720$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,956$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-66):

- Schuettelfrost (HR [95 %-KI]: 3,83 [1,08; 13,60];  $p = 0,038$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 64)

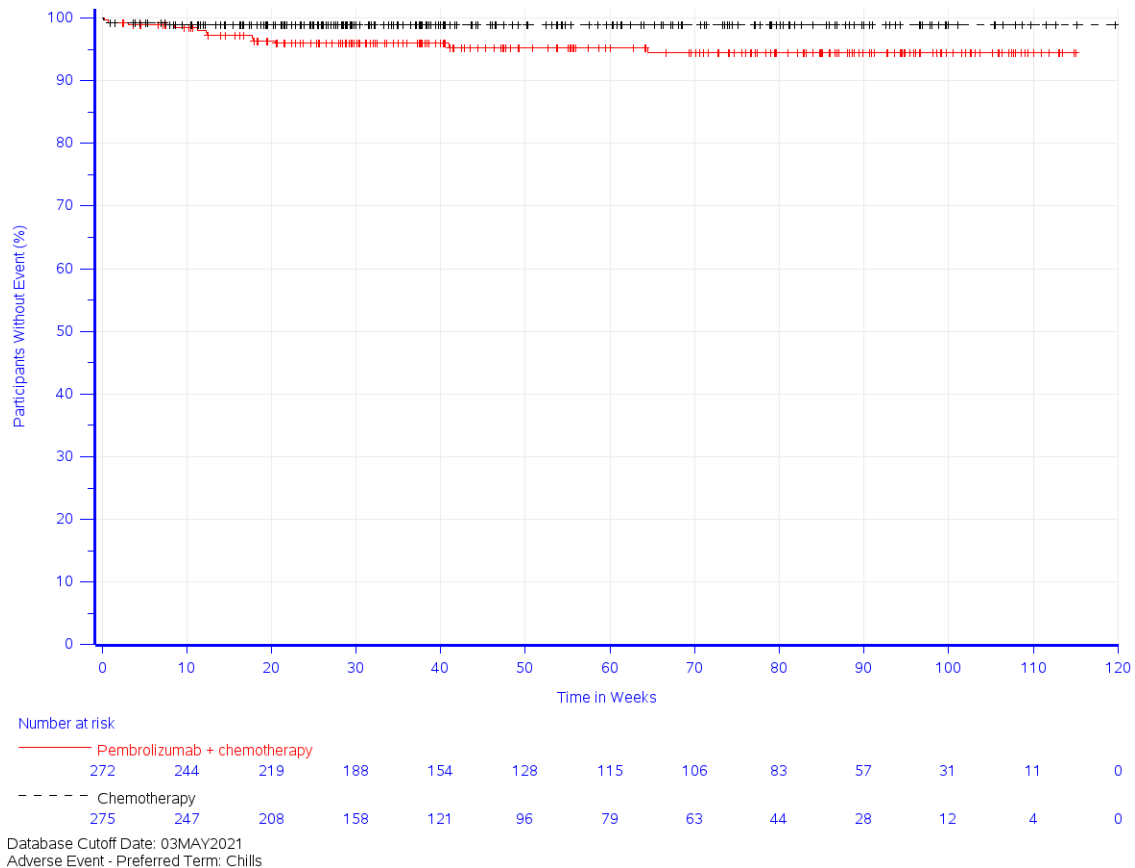


Abbildung 64: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Schuettelfrost für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC; Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 826 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS  $\geq$  1) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,87 [0,69; 1,09];  $p = 0,214$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,750$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-66):

- Pneumonie (HR [95 %-KI]: 0,38 [0,15; 1,00];  $p = 0,049$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 65)



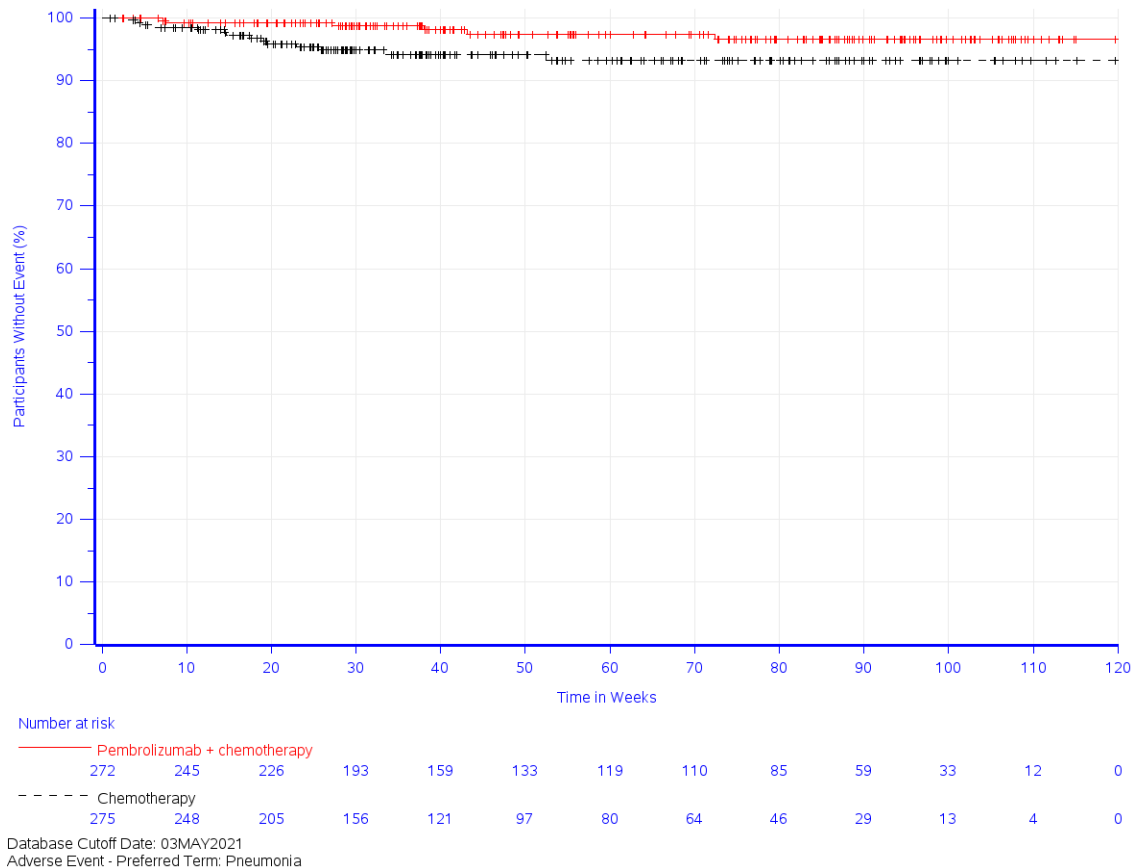


Abbildung 65: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Pneumonie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC; Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 826 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS  $\geq$  1) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,04 [0,82; 1,31];  $p = 0,753$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,956$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-66):

- Muskelspasmen (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,09; 0,93];  $p = 0,038$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 66)
- Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (HR [95 %-KI]: 0,16 [0,04; 0,74];  $p = 0,019$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$ ) (Abbildung 67)

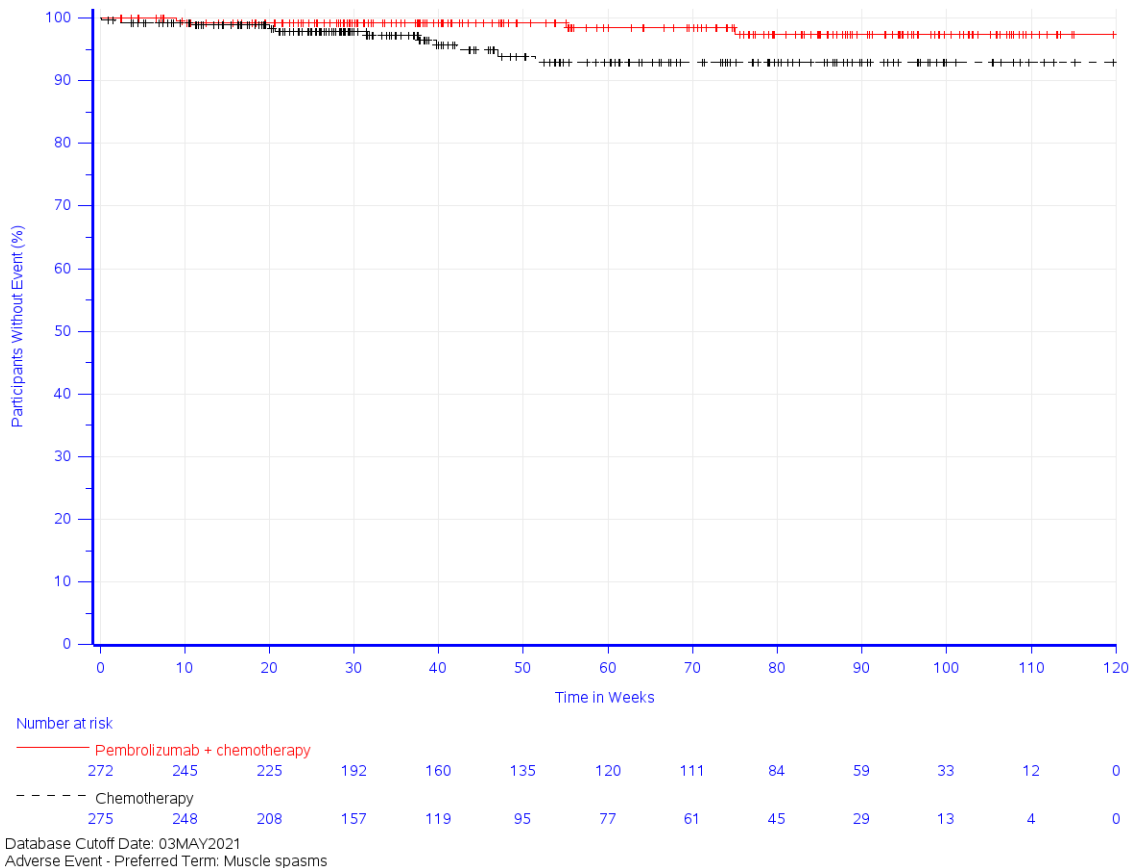


Abbildung 66: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Muskelspasmen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC; Systemorganklasse



Abbildung 67: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC; Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 826 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS  $\geq$  1) in der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,60; 1,11];  $p = 0,203$ ;  $p_{adj} = 0,750$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-66):

- Beckenschmerz (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,24; 0,82];  $p = 0,009$ ;  $p_{adj} = n.s.$ ) (Abbildung 68)

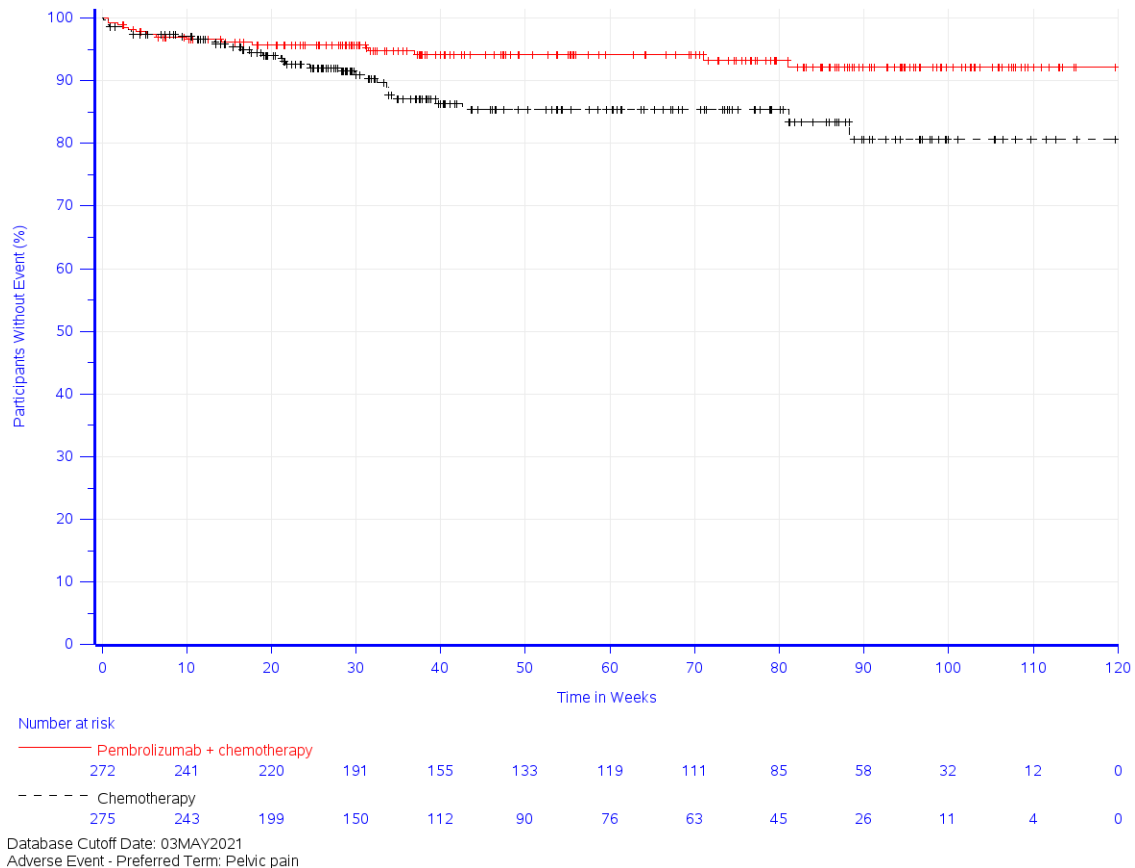


Abbildung 68: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Beckenschmerz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC; Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 826 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS  $\geq$  1) in der SOC Gefäßerkrankungen zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,99 [0,74; 1,32];  $p = 0,926$ ;  $p_{adj} = 0,994$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-66):

- Tiefe Venenthrombose (HR [95 %-KI]: 3,95 [1,11; 14,02];  $p = 0,033$ ;  $p_{adj} = n.s.$ ) (Abbildung 69)

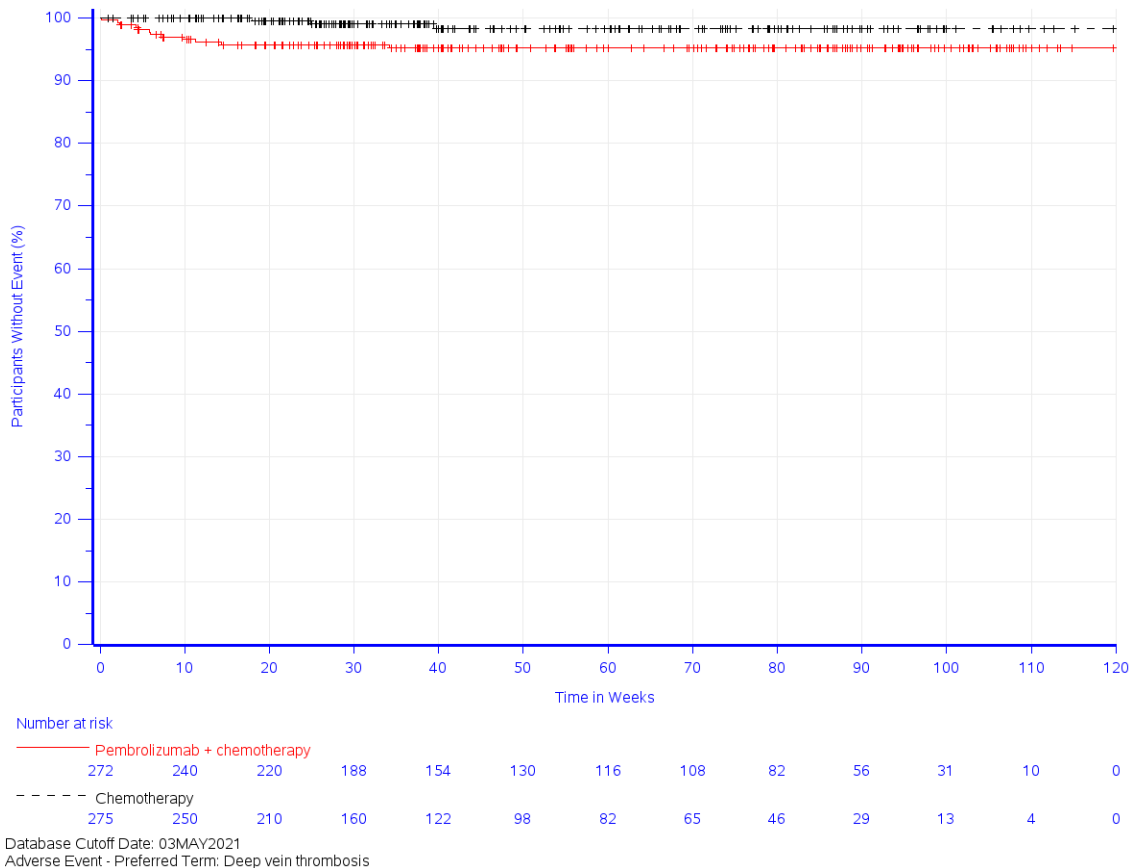


Abbildung 69: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Tiefe Venenthrombose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (PD-L1 CPS ≥ 1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC; Systemorganklasse

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (PD-L1 CPS ≥ 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =272)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =275)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patientinnen 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>	Adjustierte r p-Wert <sup>g</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	36 (13,2)	Nicht erreicht [-; -]	24 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,47 [0,88; 2,47]	0,141	0,471
Anaemie	13 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	11 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,51; 2,54]	0,754	n.s.
Febrile Neutropenie	19 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	11 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,71 [0,81; 3,59]	0,158	n.s.
Herzerkrankungen	11 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,60 [0,83; 8,19]	0,102	0,471
Erkrankungen des	31	Nicht erreicht	22	Nicht erreicht	1,32	0,317	0,753

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =272)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =275)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patientinnen 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>
Gastrointestinaltrakt	(11,4)	[-; -]	(8,0)	[-; -]	[0,76; 2,29]		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,44; 2,45]	0,937	0,937
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	41 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	41 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,95 [0,62; 1,47]	0,826	0,923
Harnwegsinfektion	16 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	15 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,51; 2,09]	0,926	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	13 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,30; 1,58]	0,377	0,753
Erkrankungen des Nervensystems	14 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	5 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,61 [0,94; 7,27]	0,067	0,471
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	20 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	20 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,49; 1,70]	0,778	0,923
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	19 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	17 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,58; 2,14]	0,754	0,923
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,37; 2,23]	0,831	0,923

a: Datenschnitt: 03. Mai 2021  
b: Anzahl der Patientinnen: All-Participants-As-Treated mit CPS  $\geq$  1  
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 Fall 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  
CPS: Combined Positive Score; 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 826 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (PD-L1 CPS  $\geq$  1) in keiner SOC und keinem PT ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

**Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)**Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (PD-L1 CPS  $\geq 1$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

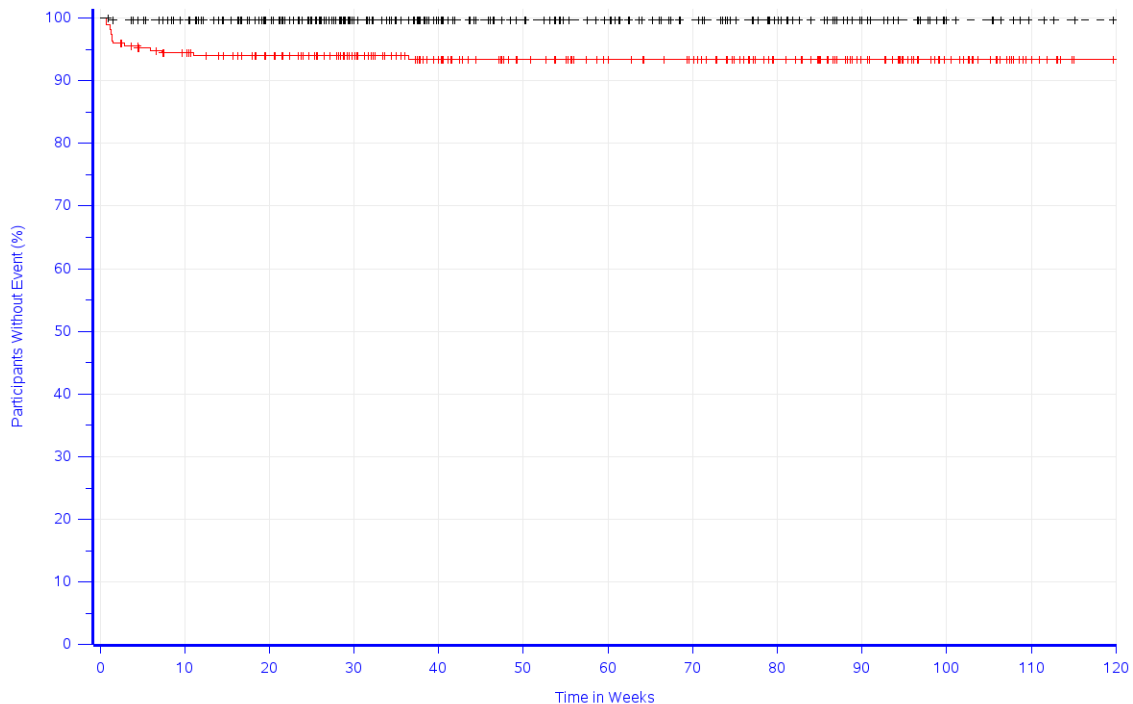
Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =272)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =275)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <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>
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) <sup>c</sup>							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	115 (42,3)	Nicht erreicht [35,3; -]	100 (36,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,90; 1,53]	0,243	0,851
Anaemie	77 (28,3)	Nicht erreicht [-; -]	71 (25,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,76; 1,46]	0,740	n.s.
Febrile Neutropenie	20 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,63 [0,80; 3,34]	0,181	n.s.
Leukopenie	12 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	7 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,70 [0,67; 4,32]	0,264	n.s.
Neutropenie	36 (13,2)	Nicht erreicht [-; -]	28 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,32 [0,80; 2,16]	0,272	n.s.
Thrombozytopenie	18 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	11 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,64 [0,77; 3,46]	0,198	n.s.
Herzerkrankungen	11 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,55 [0,81; 8,03]	0,110	0,767
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	48 (17,6)	Nicht erreicht [-; -]	36 (13,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,78; 1,85]	0,409	0,961
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	27 (9,9)	Nicht erreicht [-; -]	25 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,60; 1,79]	0,889	0,991
Asthenie	10 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	3,28 [0,90; 11,93]	0,071	n.s.
Erschöpfung	10 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	11 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,38; 2,09]	0,784	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	55 (20,2)	Nicht erreicht [-; -]	51 (18,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,68; 1,46]	0,991	0,991
Sepsis	10 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,95 [0,81; 10,76]	0,101	n.s.
Harnwegsinfektion	25 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	22 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,60; 1,88]	0,846	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	14 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,35; 1,64]	0,477	0,961
Untersuchungen	79 (29,0)	Nicht erreicht [-; -]	63 (22,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [0,90; 1,74]	0,188	0,851
Neutrophilenzahl erniedrigt	37 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]	22 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,69 [1,00; 2,86]	0,052	n.s.
Thrombozytenzahl vermindert	21 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,69 [0,83; 3,43]	0,149	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt	19 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	11 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,75 [0,83; 3,68]	0,139	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	31 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	27 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,63; 1,77]	0,834	0,991
Erkrankungen des Nervensystems	24 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	25 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,51; 1,57]	0,697	0,991

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>b</sup> =272)		Chemotherapie (N <sup>b</sup> =275)		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) <sup>c</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patientinnen 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>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	29 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	30 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,51; 1,43]	0,549	0,961
Akute Nierenschädigung	11 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,64 [0,61; 4,46]	0,330	n.s.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	22 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	23 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,51; 1,63]	0,747	0,991
Fistel des weiblichen Geschlechtstrakts	9 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	10 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,84 [0,34; 2,07]	0,705	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	12 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,46; 2,23]	0,965	0,991
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	17 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	17,46 [2,32; 131,17]	0,005	0,076
Gefäßerkrankungen	34 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	37 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,54; 1,37]	0,520	0,961
Hypertonie	26 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	31 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,46; 1,31]	0,340	n.s.

a: Datenschnitt: 03. Mai 2021  
b: Anzahl der Patientinnen: All-Participants-As-Treated mit CPS ≥ 1  
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 Fall 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  
CPS: Combined Positive Score; 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 ≥0,05); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 826 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (PD-L1 CPS ≥ 1) in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 17,46 [2,32; 131,17]; p = 0,005; p<sub>adj</sub> = 0,076) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied bei den PT (Tabelle 4-68, Abbildung 70).





Number at risk

— Pembrolizumab + chemotherapy

272	233	214	184	152	129	116	108	83	58	33	12	0
----- Chemotherapy												
275	249	210	160	123	98	81	65	46	29	13	4	0

Database Cutoff Date: 03MAY2021

Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5) - System Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders

Abbildung 70: 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) (PD-L1 CPS ≥ 1) der Studie KEYNOTE 826

CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC; Systemorganklasse

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

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) (PD-L1 CPS ≥ 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 272)	Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 275)
<b>Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>		
Patientinnen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	106 (39,0)	69 (25,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (4,4)	8 (2,9)
Anaemie	7 (2,6)	3 (1,1)
Febrile Neutropenie	1 (0,4)	1 (0,4)
Neutropenie	3 (1,1)	2 (0,7)
Panzytopenie	1 (0,4)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	2 (0,7)	2 (0,7)
Herzerkrankungen	4 (1,5)	1 (0,4)
Akuter Myokardinfarkt	1 (0,4)	0 (0,0)
Herzstillstand	1 (0,4)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 272)	Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 275)
<b>Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>		
Myokardinfarkt	0 (0,0)	1 (0,4)
Myokarditis	1 (0,4)	0 (0,0)
Stress-Kardiomyopathie	1 (0,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (0,4)	1 (0,4)
Tinnitus	1 (0,4)	1 (0,4)
Endokrine Erkrankungen	1 (0,4)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	1 (0,4)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	1 (0,4)	0 (0,0)
Neuropathie des Nervus opticus	1 (0,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (7,7)	10 (3,6)
Schmerzen Oberbauch	1 (0,4)	0 (0,0)
Analfistel	0 (0,0)	1 (0,4)
Analblutung	1 (0,4)	0 (0,0)
Kolitis	3 (1,1)	0 (0,0)
Enterokutanfistel	0 (0,0)	1 (0,4)
Enterovesikale Fistel	0 (0,0)	1 (0,4)
Gastritis	1 (0,4)	0 (0,0)
Zahnfleischbluten	1 (0,4)	0 (0,0)
Haemorrhoidalblutung	1 (0,4)	0 (0,0)
Immunvermittelte Enterokolitis	1 (0,4)	1 (0,4)
Darmperforation	3 (1,1)	0 (0,0)
Dickdarmperforation	0 (0,0)	1 (0,4)
Uebelkeit	2 (0,7)	2 (0,7)
Pankreatitis	1 (0,4)	0 (0,0)
Rektalblutung	1 (0,4)	1 (0,4)
Rektumperforation	2 (0,7)	1 (0,4)
Duendarmperforation	1 (0,4)	0 (0,0)
Subileus	1 (0,4)	0 (0,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	0 (0,0)	1 (0,4)
Erbrechen	1 (0,4)	1 (0,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (2,6)	6 (2,2)
Asthenie	2 (0,7)	1 (0,4)
Todesfall	1 (0,4)	1 (0,4)
Erschöpfung	3 (1,1)	3 (1,1)
Reaktion an der Infusionsstelle	0 (0,0)	1 (0,4)
Unwohlsein	1 (0,4)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (1,5)	0 (0,0)
autoimmune Hepatitis	1 (0,4)	0 (0,0)
Lebertoxizität	1 (0,4)	0 (0,0)
Immunvermittelte Hepatitis	2 (0,7)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	7 (2,6)	7 (2,5)
Anaphylaktische Reaktion	1 (0,4)	0 (0,0)
Anaphylaktischer Schock	0 (0,0)	1 (0,4)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	1 (0,4)	0 (0,0)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	2 (0,7)	2 (0,7)
Überempfindlichkeit	3 (1,1)	4 (1,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (1,8)	2 (0,7)
Zellulitis	1 (0,4)	0 (0,0)
Grippe	1 (0,4)	0 (0,0)
Peritonitis	0 (0,0)	1 (0,4)
Pneumonie	1 (0,4)	0 (0,0)
Psoasabszess	1 (0,4)	0 (0,0)
Pyelonephritis	1 (0,4)	0 (0,0)
Sepsis	0 (0,0)	1 (0,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (1,8)	3 (1,1)
Oberschenkelfraktur	1 (0,4)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 272)	Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 275)
<b>Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>		
Infusionsbedingte Reaktion	3 (1,1)	3 (1,1)
Strahlenbedingte Proktitis	1 (0,4)	0 (0,0)
Untersuchungen	10 (3,7)	3 (1,1)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,4)	1 (0,4)
Amylase erhöht	1 (0,4)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	2 (0,7)	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	2 (0,7)	0 (0,0)
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	1 (0,4)	0 (0,0)
Haemoglobin erniedrigt	1 (0,4)	0 (0,0)
Lipase erhöht	1 (0,4)	0 (0,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0,0)	1 (0,4)
Thrombozytenzahl vermindert	3 (1,1)	1 (0,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (0,7)	1 (0,4)
Appetit vermindert	1 (0,4)	0 (0,0)
Dehydratation	0 (0,0)	1 (0,4)
Elektrolytungleichgewicht	1 (0,4)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (0,7)	0 (0,0)
Autoimmunmyositis	1 (0,4)	0 (0,0)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	1 (0,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	15 (5,5)	16 (5,8)
Zerebrale Ischaemie	0 (0,0)	1 (0,4)
Enzephalitis autoimmun	1 (0,4)	0 (0,0)
Ischaemischer Schlaganfall	0 (0,0)	1 (0,4)
Periphere Neuropathie	7 (2,6)	5 (1,8)
Paraesthesie	2 (0,7)	1 (0,4)
Periphere motorische Neuropathie	2 (0,7)	0 (0,0)
Periphere sensomotorische Neuropathie	1 (0,4)	1 (0,4)
Periphere sensorische Neuropathie	1 (0,4)	6 (2,2)
Krampfanfall	1 (0,4)	0 (0,0)
Transitorische ischaemische Attacke	0 (0,0)	1 (0,4)
Produkt-assoziierte Probleme	1 (0,4)	0 (0,0)
Thrombose in einem Medizinprodukt	1 (0,4)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	11 (4,0)	10 (3,6)
Akute Nierenschädigung	4 (1,5)	1 (0,4)
Azotaemie	1 (0,4)	0 (0,0)
Blasendivertikel	1 (0,4)	0 (0,0)
Chronische Nierenerkrankung	1 (0,4)	1 (0,4)
Haematurie	0 (0,0)	3 (1,1)
Postrenales Nierenversagen	0 (0,0)	1 (0,4)
Proteinurie	5 (1,8)	2 (0,7)
Nierenversagen	0 (0,0)	1 (0,4)
Urogenitalfistel	0 (0,0)	2 (0,7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	9 (3,3)	9 (3,3)
Fistel des weiblichen Geschlechtstrakts	6 (2,2)	6 (2,2)
Uterusblutung	1 (0,4)	0 (0,0)
Vaginalfistel	2 (0,7)	2 (0,7)
Vaginale Blutung	0 (0,0)	1 (0,4)
Vulvulzeration	0 (0,0)	1 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (1,1)	3 (1,1)
Epistaxis	1 (0,4)	1 (0,4)
Pneumonitis	1 (0,4)	0 (0,0)
Lungenembolie	1 (0,4)	2 (0,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5 (1,8)	1 (0,4)
Dermatitis allergisch	1 (0,4)	0 (0,0)
Medikamentenausschlag	1 (0,4)	0 (0,0)
Psoriasis	1 (0,4)	0 (0,0)
Ausschlag	0 (0,0)	1 (0,4)

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 272)	Chemotherapie (N <sup>c</sup> = 275)
<b>Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>		
Ausschlag makulo-papuloes	2 (0,7)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	6 (2,2)	2 (0,7)
Tiefe Venenthrombose	1 (0,4)	0 (0,0)
Embolie	0 (0,0)	1 (0,4)
Hypertonie	4 (1,5)	1 (0,4)
Haemorrhagischer Schock	1 (0,4)	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021		
b: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einer oder mehreren Behandlungsgruppen > 0 % ist		
c: Anzahl der Patientinnen: All-Participants-As-Treated mit CPS ≥ 1		
CPS: Combined Positive Score; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse		

In der Studie KEYNOTE 826 zeigt sich hinsichtlich der Häufigkeit der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) (PD-L1 CPS ≥ 1) ein Unterschied. Die Inzidenzen betragen im Interventionsarm 39,0 % und im Kontrollarm 25,1 % und sind damit zuungunsten von Pembrolizumab. Die häufigsten SOC, auf deren Basis die Unterschiede beruhen, sind Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (7,7 % vs. 3,6 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (4,4 % vs. 2,9 %) und Herzerkrankungen (1,5 % vs. 0,4 %) (Tabelle 4-69).

### Fazit zu den Nebenwirkungen

In der Gesamtschau zeigen sich, wie bei einer Placebo-kontrollierten Studie zu erwarten, Effekte bei den unerwünschten Ereignissen zuungunsten von Pembrolizumab. Insgesamt sind die beobachteten unerwünschten Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führen, als vorübergehend einzustufen bzw. mittels präventiver und symptomlindernder Maßnahmen, die den Onkologen wohl vertraut sind, gut behandelbar. Zudem wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis in beiden Studienarmen nicht erreicht. Es ist festzuhalten, dass das bei Patientinnen in der Studie KEYNOTE 826 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab übereinstimmt und keine neuen Sicherheitssignale beobachtet wurden. Diese abschließende Bewertung umfasst auch die Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

#### 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 4-70: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 826	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwerwiegende AEOSI</li> <li>• Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</li> </ul> <p><u>Schwerwiegende AEOSI</u></p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden AEOSI.</p> <p><u>Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</u></p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren AEOSI nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.0).</p> <p>Patientinnen 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 Datenschnitt vom 03.Mai 2021 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population mit PD-L1 CPS <math>\geq 1</math> 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; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; 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 4-71: 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 826</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 Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Subpopulation der Patientinnen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1) der Studie KEYNOTE 826 umfasst die APaT-Population im Interventionsarm 307 Patientinnen und im Kontrollarm 309 Patientinnen. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 272 Patientinnen dem Interventionsarm und 275 Patientinnen dem Kontrollarm zugeordnet. AEOSI: Adverse Events of Special Interest; APaT: All-Participants-as-Treated; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 826 als niedrig eingestuft. Die Patientinnen als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Der Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor, und es gibt 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 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) (PD-L1 CPS  $\geq$  1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N <sup>b</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patientinnen 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	272	23 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	275	10 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,21 [1,05; 4,65]	0,036
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	272	38 (14,0)	Nicht erreicht [-; -]	275	14 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,61 [1,41; 4,82]	0,002

a: Datenschnitt: 03. Mai 2021  
b: Anzahl der Patientinnen: All-Participants-As-Treated mit CPS  $\geq$  1  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)  
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

### Schwerwiegende AEOSI

In der Studie KEYNOTE 826 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI (PD-L1 CPS  $\geq$  1) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,21 [1,05; 4,65]; p = 0,036) zuungunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-72 und Abbildung 71).

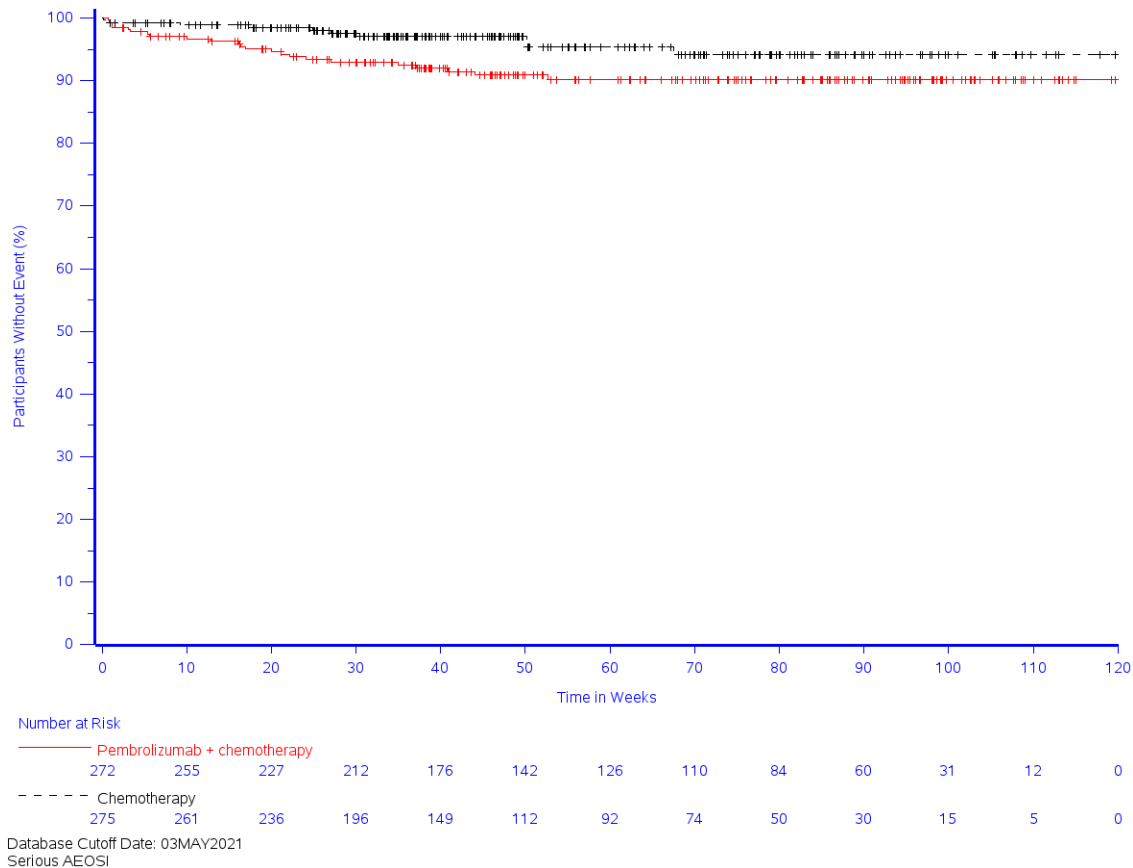


Abbildung 71: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (PD-L1 CPS  $\geq$  1) der Studie KEYNOTE 826

AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

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

In der Studie KEYNOTE 826 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) (PD-L1 CPS  $\geq$  1) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,61 [1,41; 4,82];  $p = 0,002$ ) zuungunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-72 und Abbildung 72).



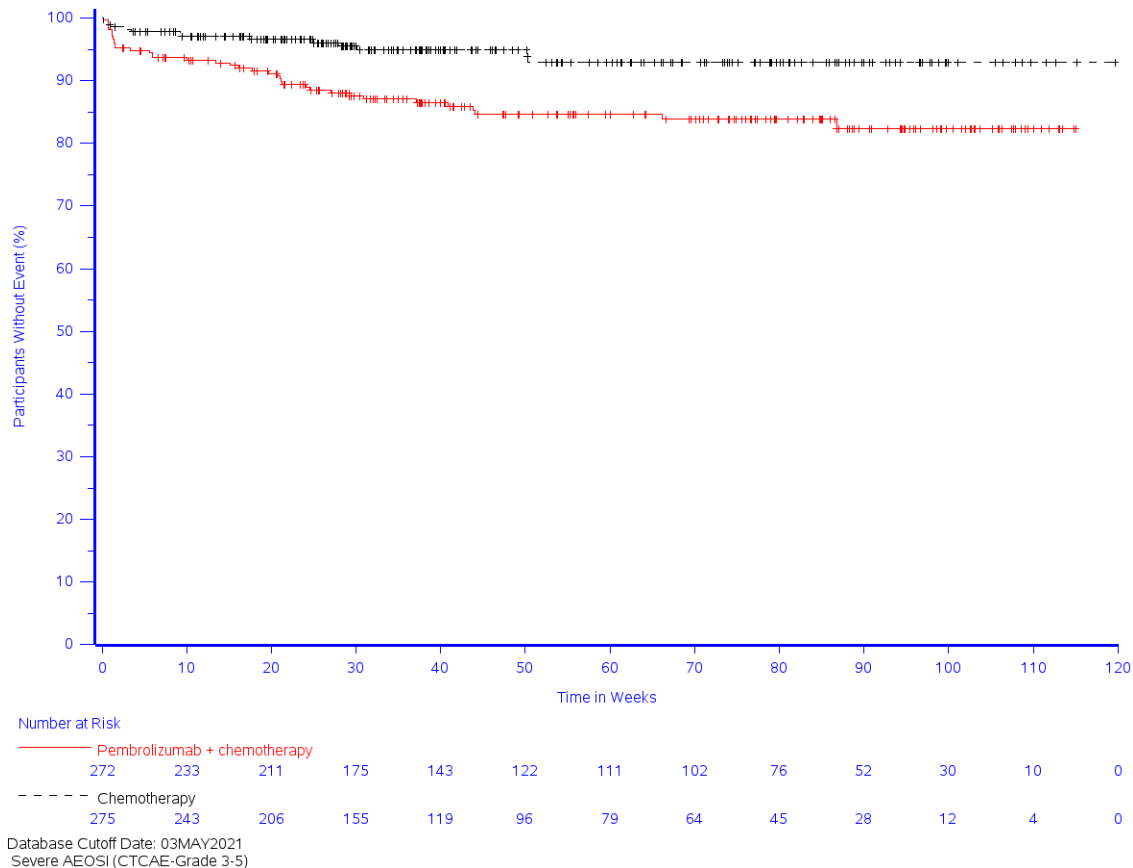


Abbildung 72: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) (PD-L1 CPS  $\geq 1$ ) der Studie KEYNOTE 826

AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

*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>17</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>17</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 4-73: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Anwendung von Bevacizumab (Ja vs. Nein)	FIGO (2009) Stadium IVB zum Zeitpunkt der Diagnose (Ja, Nein)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-Weiß)	PD-L1-Status (1 ≤ CPS < 10 vs. CPS ≥ 10)
<b>KEYNOTE 826</b>							
<b>Mortalität</b>							
Gesamtüberleben	●	●	○	●	●	●	● <sup>f</sup>
<b>Morbidität</b>							
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	○	○	○	○	○	n.d.	○
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	○	○	○	○	○	n.d.	○
Ergänzende Morbiditätseindpunkte <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	○	○	○	○	○	n.d.	○
<b>Nebenwirkungen</b>							
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten <sup>b</sup>	○	○	○	○	○	n.d.	○
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) <sup>c</sup>	○ <sup>d</sup>	○ <sup>d</sup>	○ <sup>d</sup>	○ <sup>d</sup>	○ <sup>d</sup>	n.d.	○

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

<b>Endpunktkategorie</b> Endpunkt	<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>Anwendung von Bevacizumab</b> (Ja vs. Nein)	<b>FIGO (2009) Stadium IVB zum Zeitpunkt der Diagnose</b> (Ja, Nein)	<b>Abstammung</b> (Weiß vs. Nicht-Weiß)	<b>PD-L1-Status</b> (1 ≤ CPS < 10 vs. CPS ≥ 10)
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) <sup>e</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt</p> <p>a: Ergänzende Morbiditätspunkte: Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens</p> <p>b: 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>c: 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>d: Für SOC/PT werden Subgruppen dargestellt, falls folgende Kriterien erfüllt sind (Subgruppen für a priori definierte Ereignisse (z. B. SMQ) werden unabhängig von den beiden Kriterien berichtet):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jeweilige SOC/PT überschreitet Inzidenzgrenzen (siehe Abschnitt 4.2.5.5) UND</li> <li>- Signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC/PT bei Betrachtung der Zielpopulation</li> </ul> <p>e: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI): Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5). Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt, auf Subgruppenanalysen wird verzichtet.</p> <p>f: Im Rahmen der Zulassung kam es zu einer Einschränkung der Gesamtpopulation auf die Subpopulation der Patientinnen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1), daher entfällt die Betrachtung der Patientinnen ohne PD-L1-exprimierenden Tumoren.</p> <p>AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; n.d.: nicht durchgeführt; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Queries; SOC: Systemorganklasse; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>							

Für die Studie KEYNOTE 826 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 4-73 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 235 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-74). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5\%$  ist demnach statistisch mit etwa 12 falsch-positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden 19 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 2,8% 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 4-74: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen

<b>Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen<sup>a</sup></b>	235
<b>Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests (<math>\alpha = 0,05</math>)</b>	19
<b>Anzahl statistisch zu erwartender falsch-positiver Interaktionstests bei <math>\alpha = 0,05</math></b>	12
<b>Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 19 falsch-positiven Interaktionstests<sup>b</sup></b>	2,8 %
<b>Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch-positiven Interaktionstest<sup>b</sup></b>	$< 0,1\%$
a: Mortalität: ein Endpunkt mit jeweils 7 Subgruppen = 7 Testungen Morbidität: 15 Endpunkte mit jeweils 6 Subgruppen = 90 Testungen Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 10 Endpunkte mit jeweils 6 Subgruppen = 60 Testungen Nebenwirkungen: 17 Endpunkte mit jeweils 6 Subgruppen abzüglich 24 „n.a.“ = 78 Testungen b: 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 signifikantem 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 4-75 bis Tabelle 4-81 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 4-75 bis Tabelle 4-81) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie KEYNOTE 826 durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 19 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Alter (Jahre) ( $< 65$  vs.  $\geq 65$ ):

Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Verstopfung anhand des EORTC QLQ-C30 ( $p = 0,039$ ) sowie beim EQ-5D VAS ( $p = 0,020$ ).

Positiver Interaktionstest bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für den Globalen Gesundheitsstatus anhand des EORTC QLQ-C30 ( $p = 0,003$ ), für die Funktionsskala Körperliche Funktion anhand des EORTC QLQ-C30 ( $p = 0,018$ ) sowie für die Funktionsskala Sexuelle/Vaginale Funktionsfähigkeit anhand des EORTC QLQ-CX24 ( $p = 0,031$ ).

Positiver Interaktionstest bei den unerwünschten Ereignissen gesamt (gegliedert nach SOC und PT) für den PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen) ( $p = 0,029$ ).

- Subgruppe ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1):

Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Menopausale Symptome anhand des EORTC QLQ-CX24 ( $p = 0,022$ ) sowie beim EQ-5D VAS ( $p = 0,019$ ).

Positiver Interaktionstest bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Funktionsskala Emotionale Funktion anhand des EORTC QLQ-C30 ( $p < 0,001$ ).

Positiver Interaktionstest bei den unerwünschten Ereignissen gesamt (gegliedert nach SOC und PT) für den PT Leukozytenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen) ( $p = 0,001$ ).

- Subgruppe Geografische Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt):

Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Lymphödem anhand des EORTC QLQ-CX24 ( $p = 0,048$ ) sowie für die Symptomskala Periphere Neuropathie anhand des EORTC QLQ-CX24 ( $p = 0,034$ ).

Positiver Interaktionstest bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Funktionsskala Körperbild anhand des EORTC QLQ-CX24 ( $p = 0,032$ ).

- Subgruppe FIGO (2009) Stadium IVB zum Zeitpunkt der Diagnose (Ja vs. Nein):

Positiver Interaktionstest bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Funktionsskala Emotionale Funktion anhand des EORTC QLQ-C30 ( $p = 0,041$ ).

Positiver Interaktionstest bei den unerwünschten Ereignissen gesamt (gegliedert nach SOC und PT) für den PT Pneumonie (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) ( $p = 0,046$ ) sowie für den PT Beckenschmerz (SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse) ( $p = 0,005$ ).

- Subgruppe PD-L1-Status ( $1 \leq \text{CPS} < 10$  vs.  $\text{CPS} \geq 10$ )<sup>18</sup>:

Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Symptomerleben anhand des EORTC QLQ-CX24 ( $p = 0,026$ ).

Positiver Interaktionstest bei den unerwünschten Ereignissen gesamt (gegliedert nach SOC und PT) für die SOC Endokrine Erkrankungen ( $p = 0,027$ ) und deren PT Hypothyreose ( $p = 0,002$ ).

---

<sup>18</sup> Im Rahmen der Zulassung kam es zu einer Einschränkung der Gesamtpopulation auf die Subpopulation der Patientinnen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $\text{CPS} \geq 1$ ), daher entfällt die Betrachtung der Patientinnen ohne PD-L1-exprimierenden Tumoren



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

**Mortalität**

**Gesamtüberleben**

Tabelle 4-75: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 826 für den Endpunkt Gesamtüberleben

KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>						
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Metastasierend (FIGO [2009] Stadium IVB) zum Zeitpunkt der Diagnose (Ja vs. Nein)	Verwendung von Bevacizumab (ja vs. nein)	PD-L1 Status (1 ≤ CPS < 10 vs. CPS ≥ 10)	Abstammung (Weiß vs. Alle anderen)
<b>Mortalität</b>							
Gesamtüberleben	0,670	0,901	0,321	0,691	0,780	0,713	0,336
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021							
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)							
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; WHO: World Health Organization							

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

**Morbidität**

***Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod***

Tabelle 4-76: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 826 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>					
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Metastasierend (FIGO [2009] Stadium IVB) zum Zeitpunkt der Diagnose (Ja vs. Nein)	Verwendung von Bevacizumab (ja vs. nein)	PD-L1 Status (1 ≤ CPS < 10 vs. CPS ≥ 10)
<b>Morbidität</b>						
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	0,752	0,733	0,224	0,576	0,802	0,411
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021						
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)						
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; WHO: World Health Organization						

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

**Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand**

Tabelle 4-77: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 826 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-CX24) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>					
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Metastasierend (FIGO [2009] Stadium IVB) zum Zeitpunkt der Diagnose (Ja vs. Nein)	Verwendung von Bevacizumab (ja vs. nein)	PD-L1 Status (1 ≤ CPS < 10 vs. CPS ≥ 10)
<b>EORTC QLQ-C30 Symptom-Skalen (15 Punkte)</b>						
Erschöpfung	0,802	0,812	0,427	0,667	0,660	0,752
Übelkeit und Erbrechen	0,991	0,226	0,767	0,979	0,495	0,134
Schmerzen	0,408	0,253	0,316	0,226	0,473	0,776
Dyspnoe	0,745	0,330	0,485	0,257	0,719	0,139
Schlaflosigkeit	0,279	0,854	0,705	0,905	0,649	0,234
Appetitverlust	0,131	0,949	0,431	0,098	> 0,999	0,439
Verstopfung	<b>0,039<sup>c</sup></b>	0,438	0,886	0,759	0,410	0,461
Diarrhö	0,520	0,619	0,834	0,111	0,859	0,623
<b>EORTC QLQ-CX24 Symptom-Skalen (15 Punkte)</b>						
Symptomerleben	0,233	0,165	0,413	0,465	0,930	<b>0,026<sup>c</sup></b>
Lymphödem	0,991	0,477	<b>0,048<sup>c</sup></b>	0,804	0,530	0,456
Periphere Neuropathie	0,786	0,368	<b>0,034<sup>c</sup></b>	0,908	0,152	0,521
Menopausale Symptome	0,418	<b>0,022<sup>c</sup></b>	0,324	0,107	0,634	0,094
Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben	0,430	0,484	0,336	0,243	0,110	0,141
<b>EQ-5D VAS (15 Punkte)</b>						
VAS	<b>0,020<sup>c</sup></b>	<b>0,019<sup>c</sup></b>	0,538	0,546	0,447	0,309
a: Datenschnitt: 03. Mai 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 der Interaktion < 0,05						
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; VAS: Visuelle Analogskala; WHO: World Health Organization						

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

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-78: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 826 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24)

KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>					
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Metastasierend (FIGO [2009] Stadium IVB) zum Zeitpunkt der Diagnose (Ja vs. Nein)	Verwendung von Bevacizumab (ja vs. nein)	PD-L1 Status (1 ≤ CPS < 10 vs. CPS ≥ 10)
<b>EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität (15 Punkte)</b>						
Globaler Gesundheitsstatus	<b>0,003<sup>c</sup></b>	0,071	0,862	0,752	0,062	0,107
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (15 Punkte)</b>						
Körperliche Funktion	<b>0,018<sup>c</sup></b>	0,879	0,802	0,441	0,783	0,464
Rollenfunktion	0,394	0,589	0,412	0,343	0,854	0,261
Emotionale Funktion	0,753	<b>&lt; 0,001<sup>c</sup></b>	0,636	<b>0,041<sup>c</sup></b>	0,638	0,064
Kognitive Funktion	0,853	0,221	0,667	0,489	0,126	0,224
Soziale Funktion	0,347	0,599	0,383	0,205	0,588	0,725
<b>EORTC QLQ-CX24 Funktionsskalen (15 Punkte)</b>						
Sexuelle Aktivität	0,644	0,195	0,548	0,085	0,471	0,566
Sexueller Genuss	0,756	0,740	0,805	0,948	0,701	0,633
Sexuelle / vaginale Funktionsfähigkeit	<b>0,031<sup>c</sup></b>	0,461	0,448	0,583	0,809	0,171
Körperbild	0,146	0,917	<b>0,032<sup>c</sup></b>	0,528	0,403	0,998
a: Datenschnitt: 03. Mai 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 der Interaktion < 0,05						
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QoL: Quality of Life; WHO: World Health Organization						

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

**Nebenwirkungen**

***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten***

Tabelle 4-79: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 826 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>					
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Metastasierend (FIGO [2009] Stadium IVB) zum Zeitpunkt der Diagnose (Ja vs. Nein)	PD-L1 Status (1 ≤ CPS < 10 vs. CPS ≥ 10)	Verwendung von Bevacizumab (ja vs. nein)
<b>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</b>						
Unerwünschte Ereignisse	0,709	0,970	0,939	0,251	0,555	0,675
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,334	0,115	0,413	0,093	0,631	0,646
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,409	0,164	0,240	0,598	0,301	0,404
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0,213	0,158	0,324	0,822	0,916	0,791
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021						
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)						
CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; 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 4-80: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 826 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>					
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Metastasierend (FIGO [2009] Stadium IVB) zum Zeitpunkt der Diagnose (Ja vs. Nein)	PD-L1 Status (1 ≤ CPS < 10 vs. CPS ≥ 10)	Verwendung von Bevacizumab (ja vs. nein)
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)<sup>c</sup></b>						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Eosinophilie	n.c.	n.c.	0,996	n.c.	n.c.	n.c.
Endokrine Erkrankungen	0,338	0,465	0,558	0,298	<b>0,027<sup>d</sup></b>	0,640
Hypothyreose	0,642	0,414	0,240	0,696	<b>0,002<sup>d</sup></b>	0,373
Thyroiditis	0,996	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Kolitis	0,442	0,236	n.c.	0,947	0,145	n.c.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Schuettelfrost	0,998	n.c.	0,068	n.c.	0,091	0,328
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Pneumonie	0,411	0,164	0,101	<b>0,046<sup>d</sup></b>	0,692	0,120
Untersuchungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Leukozytenzahl erniedrigt	0,515	<b>0,001<sup>d</sup></b>	0,356	0,271	0,629	0,591
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Muskelspasmen	0,482	n.c.	0,176	n.c.	0,675	0,904
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	<b>0,029<sup>d</sup></b>	n.c.	n.c.	0,300	n.c.	n.c.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Beckenschmerz	0,626	0,212	0,807	<b>0,005<sup>d</sup></b>	0,566	0,718
Gefäßerkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Tiefe Venenthrombose	0,136	n.c.	n.c.	0,953	n.c.	n.c.
a: Datenschnitt: 03. Mai 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)						

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

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>					
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Metastasierend (FIGO [2009] Stadium IVB) zum Zeitpunkt der Diagnose (Ja vs. Nein)	PD-L1 Status (1 ≤ CPS < 10 vs. CPS ≥ 10)	Verwendung von Bevacizumab (ja vs. nein)
d: p-Wert der Interaktion < 0,05 CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; 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; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization						

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)*

Es wurden keine Subgruppenanalysen zum Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) durchgeführt, da die Analysen in der Subpopulation (PD-L1 CPS  $\geq$  1) keine signifikanten Ergebnisse zeigten.



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

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

Tabelle 4-81: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 826 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>					
	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Metastasierend (FIGO [2009] Stadium IVB) zum Zeitpunkt der Diagnose (Ja vs. Nein)	PD-L1 Status (1 ≤ CPS < 10 vs. CPS ≥ 10)	Verwendung von Bevacizumab (ja vs. nein)
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)<sup>c</sup></b>						
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,600	0,371	0,207	0,278	0,363	0,360
a: Datenschnitt: 03. Mai 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). CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; 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***

Es traten keine positiven Interaktionstests auf.

**Morbidität*****Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod***

Es traten keine positiven Interaktionstests auf.

**Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand****EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung**

Tabelle 4-82: 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 (KEYNOTE 826)

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
EORTC QLQ-C30 Verstopfung	N <sup>b</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patientinnen 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>	
Alter (Jahre)									
< 65	208	125 (60,1)	3,6 [2,1; 6,3]	211	117 (55,5)	5,5 [3,6; 8,1]	1,12 [0,87; 1,44]	0,385	0,039
≥ 65	38	17 (44,7)	7,5 [2,0; -]	42	31 (73,8)	2,8 [1,4; 6,6]	0,59 [0,32; 1,06]	0,080	

a: Datenschnitt: 03. Mai 2021  
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS ≥ 1  
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)  
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,039$  ergibt sich in den jeweiligen Kategorien < 65 und ≥ 65 nur ein numerischer Unterschied und kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen der jeweiligen Kategorien.

Daher wird die beobachtete Effektmodifikation als irrelevant erachtet.

**EORTC QLQ-CX24: Symptomskala Symptomerleben**

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Symptomerleben des EORTC QLQ-CX24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 826)

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
EORTC QLQ-CX24 Symptomerleben	N <sup>b</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patientinnen 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>	
PD-L1 Status									
1 ≤ CPS < 10	106	33 (31,1)	Nicht erreicht	104	19 (18,3)	Nicht erreicht	1,74 [0,99; 3,07]	0,054	0,026

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
EORTC QLQ-CX24 Symptomerleben	Patientinnen mit Ereignis N <sup>b</sup>	n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis N <sup>b</sup>	n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>	
CPS ≥ 10	138	37 (26,8)	[17,4; -] Nicht erreicht [-; -]	147	44 (29,9)	[-; -] Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,50; 1,21]	0,268	

a: Datenschnitt: 03. Mai 2021  
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS ≥ 1  
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)  
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Symptomerleben des EORTC QLQ-CX24 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach PD-L1-Status ( $1 \leq \text{CPS} < 10$  vs.  $\text{CPS} \geq 10$ ) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,026$  zeigen sich in den Kategorien  $1 \leq \text{CPS} < 10$  und  $\text{CPS} \geq 10$  unterschiedlich gerichtete Effekte und kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Daher wird die beobachtete Effektmodifikation als irrelevant erachtet.

### EORTC QLQ-CX24: Symptomskala Lymphödem

Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Lymphödem des EORTC QLQ-CX24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 826)

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
EORTC QLQ-CX24 Lymphödem	Patientinnen mit Ereignis N <sup>b</sup>	n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis N <sup>b</sup>	n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>	
Region									
WHO Stratum A	111	52 (46,8)	10,6 [6,7; -]	106	50 (47,2)	7,8 [4,0; -]	0,78 [0,53; 1,15]	0,206	0,048
Rest der Welt	133	71 (53,4)	5,7 [4,2; 14,8]	145	62 (42,8)	11,2 [6,6; -]	1,34 [0,95; 1,88]	0,096	

a: Datenschnitt: 03. Mai 2021  
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS ≥ 1  
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)  
EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module;

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
EORTC QLQ-CX24 Lymphödem	Patientinnen mit Ereignis N <sup>b</sup>	n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis N <sup>b</sup>	n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>	

KI: Konfidenzintervall; WHO: World Health Organization

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Lymphödem des EORTC QLQ-CX24 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,048$  ergibt sich in den Kategorien WHO Stratum A und Rest der Welt ein numerischer Unterschied und kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Daher wird die beobachtete Effektmodifikation als irrelevant erachtet.

#### *EORTC QLQ-CX24: Symptomskala Periphere Neuropathie*

Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Periphere Neuropathie des EORTC QLQ-CX24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 826)

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
EORTC QLQ-CX24 Periphere Neuropathie	Patientinnen mit Ereignis N <sup>b</sup>	n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis N <sup>b</sup>	n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>	
Region									
WHO Stratum A	111	99 (89,2)	1,4 [1,0; 1,6]	106	95 (89,6)	1,4 [0,7; 1,4]	0,93 [0,70; 1,23]	0,595	0,034
Rest der Welt	133	108 (81,2)	1,4 [0,8; 2,1]	145	102 (70,3)	2,2 [1,9; 2,8]	1,41 [1,08; 1,85]	0,013	

a: Datenschnitt: 03. Mai 2021  
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS  $\geq 1$   
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)  
EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module;  
KI: Konfidenzintervall; WHO: World Health Organization

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Periphere Neuropathie des EORTC QLQ-CX24 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,034$  ergibt sich in der Kategorie Rest der Welt ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,41 [1,08; 1,85];  $p = 0,013$ )

zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab. In der Kategorie WHO Stratum A zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,93 [0,70; 1,23];  $p = 0,595$ ) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab und Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab.

### EORTC QLQ-CX24: Symptomskala Menopausale Symptome

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Menopausale Symptome des EORTC QLQ-CX24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 826)

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
EORTC QLQ-CX24 Menopausale Symptome	N <sup>b</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patientinnen 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>	
ECOG-Leistungsstatus									
0	148	75 (50,7)	8,0 [3,3; -]	139	76 (54,7)	6,9 [3,5; 14,7]	0,88 [0,64; 1,21]	0,420	0,022
1	95	59 (62,1)	3,1 [2,1; 6,9]	112	50 (44,6)	7,1 [4,6; -]	1,58 [1,08; 2,30]	0,018	

a: Datenschnitt: 03. Mai 2021  
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS  $\geq 1$   
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)  
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Menopausale Symptome des EORTC QLQ-CX24 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,022$  ergibt sich in der Kategorie 1 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,58 [1,08; 2,30];  $p = 0,018$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab. In der Kategorie 0 zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,64; 1,21];  $p = 0,420$ ) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab und Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab.

**EQ-5D VAS:**

Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik anhand des EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 826)

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
EQ-5D VAS (15 Punkte)	N <sup>b</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patientinnen 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>	
Alter (Jahre)									
< 65	210	88 (41,9)	22,8 [10,6; -]	212	106 (50,0)	7,8 [6,0; 14,6]	0,70 [0,53; 0,93]	0,014	0,020
≥ 65	38	28 (73,7)	2,8 [1,7; 3,5]	42	27 (64,3)	4,1 [2,6; 13,1]	1,42 [0,83; 2,42]	0,203	
ECOG-Leistungsstatus									
0	150	67 (44,7)	22,8 [9,6; -]	141	85 (60,3)	5,9 [3,5; 9,7]	0,60 [0,44; 0,83]	0,002	0,019
1	97	49 (50,5)	7,5 [4,9; -]	113	48 (42,5)	Nicht erreicht [6,0; -]	1,14 [0,77; 1,70]	0,517	

a: Datenschnitt: 03. Mai 2021  
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS ≥ 1  
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)  
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik anhand des EQ-5D VAS lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,020$  für das Merkmal Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) ergibt sich in der Kategorie < 65 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,53; 0,93];  $p = 0,014$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab. In der Kategorie ≥ 65 zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,42 [0,83; 2,42];  $p = 0,203$ ) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab und Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,019$  für das Merkmal ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) ergibt sich in der Kategorie 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,44; 0,83];  $p = 0,002$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab. In der Kategorie 1 zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,14 [0,77; 1,70];  $p = 0,517$ ) zwischen

Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab und Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden sowie der in einzelnen Subgruppen geringen Ereigniszahl als auch einer fehlenden biologischen Rationale, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch-positiven Interaktionstests für die Symptomskala Verstopfung in der Subgruppe Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65), die Symptomskala Symptomerleben in der Subgruppe PD-L1-Status (1 ≤ CPS < 10 vs. CPS ≥ 10), die Symptomskala Lymphödem in der Subgruppe Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt), die Symptomskala Periphere Neuropathie in der Subgruppe Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt), die Symptomskala Menopausale Symptome in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), die EQ-5D VAS in der Subgruppe Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) und in der Subgruppe ECOG-Status (0 vs. 1) ausgegangen.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

### *EORTC QLQ-C30: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Globalen Gesundheitsstatus*

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 826)

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
	EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Patientinnen mit Ereignis <sup>b</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patientinnen 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>	
Alter (Jahre)									
< 65	208	125 (60,1)	5,6 [3,7; 8,1]	211	143 (67,8)	3,5 [2,8; 5,1]	0,75 [0,59; 0,96]	0,021	0,003
≥ 65	38	31 (81,6)	1,4 [0,8; 2,1]	42	29 (69,0)	3,0 [2,1; 5,6]	1,78 [1,07; 2,97]	0,027	

a: Datenschnitt: 03. Mai 2021  
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS ≥ 1  
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)  
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Globalen Gesundheitsstatus lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,003$  ergibt sich in der Kategorie < 65 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,59; 0,96];  $p = 0,021$ ) zugunsten



von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab. In der Kategorie  $\geq 65$  zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,78 [1,07; 2,97];  $p = 0,027$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab.

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

Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 826)

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
EORTC QLQ- C30 Körperliche Funktion	Patientinnen mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>			
Alter (Jahre)									
< 65	208	108 (51,9)	8,4 [5,9; 22,5]	211	111 (52,6)	7,7 [5,1; 12,5]	0,88 [0,67; 1,15]	0,339	0,018
$\geq 65$	38	27 (71,1)	1,5 [0,7; 3,5]	42	25 (59,5)	4,9 [2,1; 9,8]	1,73 [1,00; 2,99]	0,051	

a: Datenschnitt: 03. Mai 2021  
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS  $\geq 1$   
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)  
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (Jahre) (< 65 vs.  $\geq 65$ ) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,018$  ergibt sich in den Kategorien < 65 und  $\geq 65$  ein numerischer Unterschied und kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Daher wird die beobachtete Effektmodifikation als irrelevant erachtet.

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

Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 826)

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
EORTC QLQ- C30 Emotionale Funktion	N <sup>b</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patientinnen 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>	
ECOG-Leistungsstatus									
0	150	67 (44,7)	Nicht erreicht [5,7; -]	140	79 (56,4)	6,2 [4,9; 13,9]	0,72 [0,52; 1,00]	0,051	< 0,001
1	95	63 (66,3)	5,4 [3,5; 7,5]	113	49 (43,4)	10,4 [6,2; -]	1,67 [1,15; 2,43]	0,007	
Metastasierend (FIGO [2009] Stadium IVB) zum Zeitpunkt der Diagnose									
Ja	95	53 (55,8)	6,5 [3,7; 12,9]	100	44 (44,0)	15,9 [5,9; -]	1,39 [0,93; 2,07]	0,110	0,041
Nein	151	77 (51,0)	7,5 [5,6; -]	153	84 (54,9)	6,2 [4,6; 8,6]	0,83 [0,61; 1,13]	0,228	
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021									
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS $\geq 1$									
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)									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; KI: Konfidenzintervall									

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) sowie nach FIGO (2009) Stadium IVB zum Zeitpunkt der Diagnose (Ja vs. Nein) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p < 0,001$  in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) ergibt sich in der Kategorie 1 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,67 [1,15; 2,43];  $p = 0,007$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab. In der Kategorie 0 zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,52; 1,00];  $p = 0,051$ ) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab und Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p < 0,041$  in der Subgruppe FIGO (2009) Stadium IVB zum Zeitpunkt der Diagnose (Ja vs. Nein) ergibt sich in keinen der beiden Kategorien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab und Placebo in Kombination mit

Chemotherapie ± Bevacizumab. Daher wird die beobachtete Effektmodifikation für diese Subgruppe als irrelevant erachtet.

### ***EORTC QLQ-CX24: Funktionsskala Sexuelle/vaginale Funktionsfähigkeit***

Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Sexuelle/vaginale Funktionsfähigkeit des EORTC QLQ-CX24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 826)

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
EORTC QLQ-CX24 Sexuelle / vaginale Funktionsfähigkeit	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patientinnen 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>		
Alter (Jahre)									
< 65	95	23 (24,2)	Nicht erreicht [19,8; -]	101	27 (26,7)	Nicht erreicht [11,6; -]	0,92 [0,53; 1,60]	0,766	0,031
≥ 65	17	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	17	4 (23,5)	Nicht erreicht [4,7; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,056	

a: Datenschnitt: 03. Mai 2021  
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS ≥ 1  
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)  
EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module;  
KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Sexuelle/vaginale Funktionsfähigkeit des EORTC QLQ-CX24 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,031$  ergibt sich in den Kategorien < 65 und ≥ 65 ein numerischer Unterschied und kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Daher wird die beobachtete Effektmodifikation als irrelevant erachtet.

**EORTC QLQ-CX24: Funktionsskala Körperbild**

Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-CX24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 826)

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
EORTC QLQ- CX24 Körperbild	Patientinnen mit Ereignis n (%) <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patientinnen mit Ereignis n (%) <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>			
Region									
WHO Stratum A	111	71 (64,0)	3,7 [3,0; 5,3]	106	55 (51,9)	5,6 [2,8; -]	1,21 [0,85; 1,73]	0,282	0,032
Rest der Welt	133	60 (45,1)	13,1 [5,4; -]	145	82 (56,6)	5,3 [2,9; 7,3]	0,72 [0,51; 1,00]	0,051	

a: Datenschnitt: 03. Mai 2021  
b: Anzahl der Patientinnen: Full Analysis Set mit CPS  $\geq 1$   
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)  
EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module;  
KI: Konfidenzintervall; WHO: World Health Organization

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-CX24 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,032$  ergibt sich in den Kategorien WHO Stratum A und Rest der Welt ein numerischer Unterschied und kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Daher wird die beobachtete Effektmodifikation als irrelevant erachtet.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden sowie der in einzelnen Subgruppen geringen Ereigniszahl als auch einer fehlenden biologischen Rationale, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch-positiven Interaktionstests für den Globalen Gesundheitsstatus in der Subgruppe Alter (Jahre) ( $< 65$  vs.  $\geq 65$ ), die Funktionsskala Körperliche Funktion in der Subgruppe Alter (Jahre) ( $< 65$  vs.  $\geq 65$ ), die Funktionsskala Emotionale Funktion in der Subgruppe ECOG-Status (0 vs. 1) und in der Subgruppe FIGO (2009) Stadium IVB zum Zeitpunkt der Diagnose (Ja vs. Nein), die Funktionsskala Sexuelle/vaginale Funktionsfähigkeit in der Subgruppe Alter (Jahre) ( $< 65$  vs.  $\geq 65$ ) und die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-CX24 in der Subgruppe Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt) ausgegangen.

**Nebenwirkungen****Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten**

Es traten keine positiven Interaktionstests auf.

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

Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 826)

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
	N <sup>b</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patientinnen 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>: Endokrine Erkrankungen</b>									
PD-L1 Status									
1 ≤ CPS < 10	115	24 (20,9)	Nicht erreicht [-; -]	116	18 (15,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,66; 2,24]	0,532	0,027
CPS ≥ 10	157	48 (30,6)	Nicht erreicht [-; -]	159	16 (10,1)	Nicht erreicht [-; -]	3,19 [1,81; 5,62]	< 0,001	

a: Datenschnitt: 03. Mai 2021  
b: Anzahl der Patientinnen: All-Participants-As-Treated mit CPS ≥ 1  
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)  
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 ( $p < 0,05$ )  
CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SOC: Systemorganklasse

Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 826)

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
	N <sup>b</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patientinnen 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: Endokrine Störungen, PT<sup>g</sup>: Hypothyreose</b>									
PD-L1 Status									
1 ≤ CPS < 10	115	15 (13,0)	Nicht erreicht [-; -]	116	15 (12,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,87 [0,42; 1,78]	0,700	0,002
CPS ≥ 10	157	35	Nicht	159	8	Nicht	4,40	< 0,001	

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

Studie: KEYNOTE 826 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
Unerwünschte Ereignisse	N <sup>b</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patientinnen 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>	
		(22,3)	erreicht [-; -]		(5,0)	erreicht [-; -]	[2,04; 9,49]		
<b>SOC: Infektionen und Infektionskrankheiten, PT*: Lungenentzündung</b>									
Metastasierend (FIGO [2009] Stadium IVB) zum Zeitpunkt der Diagnose									
Ja	103	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	5 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,022	0,046
Nein	169	6 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	169	9 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,57 [0,20; 1,61]	0,291	
<b>SOC: Untersuchungen, PT*: Leukozytenzahl erniedrigt</b>									
ECOG-Leistungsstatus									
0	160	31 (19,4)	Nicht erreicht [-; -]	148	8 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	3,76 [1,73; 8,18]	< 0,001	0,001
1	110	4 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	127	10 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,42 [0,13; 1,35]	0,146	
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT*: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems</b>									
Alter (Jahre)									
< 65	231	1 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	229	11 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,08 [0,01; 0,60]	0,014	0,029
≥ 65	41	1 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	46	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,289	
<b>SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, PT*: Beckenschmerz</b>									
Metastasierend (FIGO [2009] Stadium IVB) zum Zeitpunkt der Diagnose									
Ja	103	9 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	106	6 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,39 [0,49; 3,94]	0,531	0,005
Nein	169	7 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	169	25 (14,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,23 [0,10; 0,53]	< 0,001	
a: Datenschnitt: 03. Mai 2021									
b: Anzahl der Patientinnen: All-Participants-As-Treated mit CPS ≥ 1									
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)									
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 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)									
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse									

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) für die SOC Endokrine Erkrankungen lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe PD-L1-Status ( $1 \leq \text{CPS} < 10$  vs.  $\text{CPS} \geq 10$ ) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,027$  ergibt sich in der Kategorie  $\text{CPS} \geq 10$  ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 3,19 [1,81; 5,62];  $p < 0,001$ ). In der Kategorie  $1 \leq \text{CPS} < 10$  hingegen, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,22 [0,66; 2,24];  $p = 0,532$ ) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab und Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) für den PT Hypothyreose (SOC Endokrine Erkrankungen) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe PD-L1-Status ( $1 \leq \text{CPS} < 10$  vs.  $\text{CPS} \geq 10$ ) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,002$  ergibt sich in der Kategorie  $\text{CPS} \geq 10$  ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 4,40 [2,04; 9,49];  $p < 0,001$ ). In der Kategorie  $1 \leq \text{CPS} < 10$  hingegen, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,87 [0,42; 1,78];  $p = 0,700$ ) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab und Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) für den PT Lungenentzündung (SOC Infektionen und Infektionskrankheiten) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe FIGO (2009) Stadium IVB zum Zeitpunkt der Diagnose (Ja vs. Nein) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,046$  ergibt sich in der Kategorie Ja ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.];  $p = 0,022$ ). In der Kategorie Nein hingegen, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,20; 1,61];  $p = 0,291$ ) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab und Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) für den PT Leukozytenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,001$  ergibt sich in der Kategorie 0 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 3,76 [1,73; 8,18];  $p < 0,001$ ). In der Kategorie 1 hingegen, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,13; 1,35];  $p = 0,146$ ) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab und Placebo in Kombination mit Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) für den PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,029$  ergibt sich in der Kategorie < 65 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,08 [0,01; 0,60];  $p = 0,014$ ). In der Kategorie ≥ 65 hingegen, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.];  $p = 0,289$ ) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab und Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) für den PT Beckenschmerz (SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe FIGO (2009) Stadium IVB zum Zeitpunkt der Diagnose (Ja vs. Nein) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,005$  ergibt sich in der Kategorie Nein ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,23 [0,10; 0,53];  $p < 0,001$ ). In der Kategorie Ja hingegen, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,39 [0,49; 3,94];  $p = 0,531$ ) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab und Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab.

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

Es traten keine positiven Interaktionstests auf.

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

Es traten keine positiven Interaktionstests auf.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden sowie der in einzelnen Subgruppen geringen Ereigniszahl als auch einer fehlenden biologischen Rationale, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch-positiven Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in den Subgruppen PD-L1-Status ( $1 \leq \text{CPS} < 10$  vs.  $\text{CPS} \geq 10$ ) FIGO (2009), Stadium IVB zum Zeitpunkt der Diagnose (Ja vs. Nein), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) ausgegangen.



#### 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 826

##### *Studienpublikationen*

Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(20):1856-67 (66)

##### *Studienbericht*

Merck & Co. Inc. K, NJ, USA,. Clinical Study Report KEYNOTE 826: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Placebo for the First-Line Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. Data-Cutoff 03-MAY-2021. Report Date 10-AUG-2021. 2021 (65)

##### *Studienregistereinträge*

###### *ClinicalTrials.gov*

NCT03635567 - Efficacy and Safety Study of First-line Treatment With Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Women With Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (MK-3475-826/KEYNOTE-826) (62) Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03635567>

###### *EU Clinical Trials Register*

EUCTR2018-001440-53-DE - A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Placebo for the First-Line Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (KEYNOTE-826) (63) Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-001440-53](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001440-53)

###### *ICTRP Portal*

EUCTR2018-001440-53-DE - A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Placebo For The First-Line Treatment Of Persistent, Recurrent, Or Metastatic Cervical Cancer (Keynote-826) (64) Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001440-53-DE>

## 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 4-95: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
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 4-96: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Tabelle 4-97: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-99: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.4.3.*

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 4-100: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
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 4-101: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
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 4-102: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
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 4-103: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
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 4-104: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
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 4-105: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
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.

#### **4.3.2.3.3.2 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.*

#### ***Patientengruppe a) Erstlinie***

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab wird auf Grundlage der randomisierten, multizentrischen, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 826 vorgenommen.

Die Studie KEYNOTE 826 zielt auf die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab bei erwachsenen Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ab. Die Subpopulation erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1) kann als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden. Neben dem Gesamtüberleben und dem Progressionsfreien Überleben als primäre Endpunkte der Studie stehen auch weitere patientenrelevante Endpunkte zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab für die betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Damit erbringt MSD für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Gemäß der VerfO des G-BA entspricht die Studie KEYNOTE 826 der Evidenzstufe Ib (4). Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, sodass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2). Auf Endpunktebene kann im Hinblick auf das Gesamtüberleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität und den Nebenwirkungen von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Insgesamt erlaubt die Studie KEYNOTE 826 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein Hinweis für den Zusatznutzen von Pembrolizumab ableiten.

***Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt***

Nicht zutreffend, es wurde keine RCT identifiziert.

**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.*

**Patientengruppe a) Erstlinie*****Mortalität******Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,50; 0,81];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patientinnen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 36,0 %. Die mediane Überlebenszeit wurde bei Patientinnen im Interventionsarm nicht erreicht und bei Patientinnen

im Kontrollarm lag sie bei 16,3 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 53,0 % im Interventionsarm und 41,7 % im Kontrollarm.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab.

### ***Morbidität***

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

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,46; 0,71];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patientinnen im Interventionsarm bei 17,1 Monaten und bei Patientinnen im Kontrollarm bei 11,5 Monaten.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist das Verzerrungspotential als niedrig zu bewerten und es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab.

#### *Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand*

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte beim EORTC QLQ-C30 (PD-L1 CPS  $\geq 1$ ) in der Symptomskala Dyspnoe (HR [95 %-KI]: 1,30 [1,03; 1,63];  $p = 0,025$ ) und beim EORTC QLQ-CX24 in der Symptomskala Periphere Neuropathie (HR [95 %-KI]: 1,22 [1,00; 1,49];  $p = 0,049$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-CX24 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Demgegenüber lässt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte bei der EQ-5D VAS ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,59; 0,98];  $p = 0,034$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab feststellen.

Es liegen Vor- und Nachteile in den Endpunkten Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand vor, jedoch zeigen sich über den Studienverlauf keine gravierenden Unterschiede in den Symptomskalen und das Niveau ist gleichbleibend. Im Kontext einer Placebo-kontrollierten Studie sind die Ergebnisse als positiv zu bewerten.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24) und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS) ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und in der Gesamtschau ist somit ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab als **nicht belegt** anzusehen.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte weder im globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-CX24 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab und Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24) ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und in der Gesamtschau ist somit ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab als **nicht belegt** anzusehen.

### ***Nebenwirkungen***

#### *Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten*

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (HR [95 %-KI]: 1,54 [1,14; 2,09];  $p = 0,005$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab.

Es zeigen sich bei den Endpunkten Unerwünschte Ereignisse gesamt, schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse sowie Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Interventions- und Kontrollarm. Dies ist besonders bemerkenswert, da es trotz einer Hinzunahme einer aktiven Wirksubstanz und einer längeren medianen Behandlungsdauer zu keiner Häufung an Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder Schwere unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) bei Patientinnen kommt, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab erhalten. Lediglich für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab. Insgesamt sind die beobachteten unerwünschten Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führen, als vorübergehend einzustufen bzw. mittels präventiver und symptomlindernder Maßnahmen gut behandelbar. Zudem wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis in beiden Studienarmen nicht erreicht. Es ist festzuhalten, dass das bei Patientinnen in der Studie KEYNOTE 826 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in der

Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab übereinstimmt und keine neuen Sicherheitssignale beobachtet wurden.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und in der Gesamtschau ist somit ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab als **nicht belegt** anzusehen.

### **Fazit**

Die Ableitung des Zusatznutzens für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab bei erwachsenen Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1); Erstlinie basiert auf einer randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab kann von einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patientinnen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab erheblich verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden. Diese große Verbesserung spiegelt sich auch in der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wider, da die Patientinnen erheblich länger vor einer Verschlechterung der Symptomatik, welche mit einer Folgetherapie einhergeht, geschützt werden. Auch die Ergebnisse bei Krankheitssymptomatik, Lebensqualität und Nebenwirkungen sind vor dem Hintergrund der Hinzunahme einer weiteren Wirksubstanz im Vergleich zu Placebo als positiv zu betrachten. Das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab ist mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab vergleichbar.

Zusammenfassend handelt es sich bei Pembrolizumab um eine wirksame und verträgliche Therapieoption bei erwachsenen Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1); Erstlinie. In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab.

### **Patientengruppe b) Nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt**

In der systematischen Suche nach Studien für einen Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab mit der vom G-BA festgelegten zVT bei erwachsenen Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1), nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, wurden keine relevanten Studien identifiziert. Es liegen daher keine Daten für einen Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab bei erwachsenen Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem



Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ), nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, gegenüber der zVT vor. MSD weist darauf hin, dass die EMA die therapeutische Situation als Erstlinientherapie, analog zu Bevacizumab, sieht. Aufgrund der therapeutischen Situation ist keine Aufteilung der Patientengruppe erforderlich. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT in der Patientengruppe b) ist **nicht belegt**.

#### 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 0 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 4-106: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ); Erstlinie	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ); nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt	Zusatznutzen nicht belegt, da keine relevante Studie identifiziert wurde
CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

#### 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>19</sup>, Molenberghs 2010<sup>20</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>21</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

<sup>19</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>20</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>21</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>22</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

---

<sup>22</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

#### 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.

#### References

1. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-366. 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Beratungsanforderung 2022-B-083-Z (2021-B-366). 2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 20. Januar 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2811/VerfO\\_2022-01-20\\_iK\\_2022-05-11.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2811/VerfO_2022-01-20_iK_2022-05-11.pdf). [Zugriff am: 30.05.2022]
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24. Januar. 2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. [Zugriff am: 09.05.2022]
6. 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.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 769: Lenvatinib (Schilddrüsenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2957/2019-02-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Lenvatinib-D-428.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2957/2019-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Lenvatinib-D-428.pdf). [Zugriff am: 09.05.2022]
8. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Rev.5. 2017. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/11/WC500238764.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf). [Zugriff am: 09.05.2022]
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 80. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. 2011. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/A10-05\\_Rapid\\_Report\\_Surrogatendpunkte\\_in\\_der\\_Onkologie..pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie..pdf). [Zugriff am: 09.05.2022]
10. 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.

11. Greimel ER, Kuljanic Vlastic K, Waldenstrom A-C, Duric VM, Jensen PT, Singer S, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life questionnaire cervical cancer module. *Cancer*. 2006;107(8):1812-22.
12. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337-43.
13. 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.
14. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol*. 1995;13(5):1249-54.
15. 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.
16. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139-44.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung der Modulvorlage in der Anlage II zum 5. Kapitel. Stand 16. Dezember 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5217/2021-12-16\\_VerfO\\_Aenderung-Modulvorlage-Anlage-II-Kap-5.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5217/2021-12-16_VerfO_Aenderung-Modulvorlage-Anlage-II-Kap-5.pdf). [Zugriff am: 09.05.2022]
18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.D. Erschöpfung (Fatigue) - Leitlinie. 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/erschoepfung-fatigue/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 09.05.2022]
19. 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.
20. Krebsinformationsdienst des deutschen Krebsforschungszentrums. Fatigue bei Krebspatienten: Was tun bei Müdigkeit und Erschöpfung. 2017 [02.06.2022]; Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/fatigue/fatigue-index.php>.
21. 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.
22. 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.
23. Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer*. 1993;68(2):220-4.
24. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., Deutschen Krebsgesellschaft e.V., und Deutschen Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie: 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: 09.05.2022]

25. Krebsinformationsdienst des deutschen Krebsforschungszentrums. Übelkeit und Erbrechen während der Krebsbehandlung. 2017 [02.06.2022]; Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/uebelkeit/uebelkeit-index.php>.
26. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Übelkeit (Nausea) - Leitlinie. 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/uebelkeit-nausea/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 09.05.2022]
27. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Schmerz - Leitlinie. 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schmerz/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 09.05.2022]
28. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., Deutschen Krebsgesellschaft e.V., und Deutschen Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten. AWMF-Registernummer: 032/051OL. Langversion 1.1 - Januar. 2014. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-051OL1\\_S3\\_Psychoonkologische\\_Beratung\\_Behandlung\\_2014-01\\_abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-051OL1_S3_Psychoonkologische_Beratung_Behandlung_2014-01_abgelaufen.pdf). [Zugriff am: 09.05.2022]
29. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Atemvorgang, unwirksamer (Atemnot, Dyspnoe) - Leitlinie. 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/atemvorgang-unwirksamer-atemnot-dyspnoe/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 09.05.2022]
30. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Schlafstörung (Insomnia) - Leitlinie. 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schlafstoerung-insomnia/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 09.05.2022]
31. Berger AM, Matthews EE, Kenkel AM. Management of Sleep-Wake Disturbances Comorbid With Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2017;31(8):610-7.
32. 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.
33. 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.
34. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). Obstipation in der Palliativpflege. 2015.
35. Kumar S, Rana ML, Verma K, Singh N, Sharma AK, Maria AK, et al. PrediQt-Cx: Post Treatment Health Related Quality of Life Prediction Model for Cervical Cancer Patients. *PLOS ONE*. 2014;9(2):e89851.
36. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), V. und Deutschen Krebshilfe e.V. (AWMF),. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion 2.2. 2022. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-033OL1\\_S3\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_Zervixkarzinom\\_2022-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-033OL1_S3_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Zervixkarzinom_2022-03.pdf). [Zugriff am: 09.05.2022]
37. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl\_4):iv72-iv83.

38. Andresh J. Gelbe Liste - Zervixkarzinom. 2019. Verfügbar unter: <https://www.gelbe-liste.de/krankheiten/zervixkarzinom>. [Zugriff am: 24.05.2022]
39. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e V, Deutschen Krebsgesellschaft e V, und Deutschen Krebshilfe e V. S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie der Lymphödeme. AWMF Reg.-Nr. 058-001. Mai 2017. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/058-0011\\_S2k\\_Diagnostik\\_und\\_Therapie\\_der\\_Lymphoedeme\\_2019-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/058-0011_S2k_Diagnostik_und_Therapie_der_Lymphoedeme_2019-07.pdf). [Zugriff am: 09.05.2022]
40. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e V, Deutschen Krebsgesellschaft e V, und Deutschen Krebshilfe e V. S3 Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen. AWMF-Registernummer: 015/062. Version 1.1 - September 2020. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-0621\\_S3\\_HT\\_Peri-Postmenopause-Diagnostik-Interventionen\\_2021-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0621_S3_HT_Peri-Postmenopause-Diagnostik-Interventionen_2021-01.pdf). [Zugriff am: 09.05.2022]
41. Klee M, Thranov I, Machin Prof D. The patients' perspective on physical symptoms after radiotherapy for cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2000;76(1):14-23.
42. Li C, Samsioe G, Iosif C. Quality of life in endometrial cancer survivors. *Maturitas.* 1999;31(3):227-36.
43. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(5):365-84.
44. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:70.
45. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument (Version 6.0). 2018. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/publications/user-guides/>. [Zugriff am: 09.05.2022]
46. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 09.05.2022]
47. 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.
48. Holland C, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R. *Psycho-Oncology (Second Edition) - Chapter 42: Depressive Disorders.* Oxford University Press, Inc. 2010.
49. Miller K, Massie MJ. Chapter 42 – Depressive Disorders. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R (Hrsg.). *Psycho-Oncology Second Edition* 2010.
50. Roth AJ, Weiss TR. *Psychiatric Emergencies.* In: Oxford (Hrsg.). *Psycho-Oncology. Second Edition Auflage.* New York: Oxford University Press Inc.; 2010.
51. 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.
52. 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.
53. Pendergrass JC, Targum SD, Harrison JE. Cognitive Impairment Associated with Cancer: A Brief Review. *Innov Clin Neurosci.* 2018;15(1-2):36-44.

54. 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.
55. Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience. *Oncol Nurs Forum.* 2012;39(1):E31-40.
56. Fingeret MC, Teo I, Epner DE. Managing body image difficulties of adult cancer patients: lessons from available research. *Cancer.* 2014;120(5):633-41.
57. Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. *Stat Med.* 1985;4(2):213-26.
58. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological).* 1995;57(1):289-300.
59. Mehrotra DV, Adewale AJ. Flagging clinical adverse experiences: reducing false discoveries without materially compromising power for detecting true signals. *Statistics in Medicine.* 2012;31(18):1918-30.
60. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 2004 [09.05.2022]; Verfügbar unter: [https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen\\_GKV/subgruppen-gutachten.pdf](https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf).
61. European Medicines Agency (EMA). 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: 09.05.2022]
62. Clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety Study of First-line Treatment With Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Women With Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (MK-3475-826/KEYNOTE-826). 2020. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03635567>. [Zugriff am: 30.05.2022]
63. EU-CTR. 2018-001440-53 - Efficacy and Safety Study of First-line Treatment With Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Women With Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (MK-3475-826/KEYNOTE-826). 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-001440-53/DE>. [Zugriff am: 30.05.2022]
64. ICTRP Search Portal. EUCTR2018-001440-53-DE - A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Of Pembrolizumab (Mk-3475) Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Placebo For The First-Line Treatment Of Persistent, Recurrent, Or Metastatic Cervical Cancer (Keynote-826) 2022. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2018-001440-53-DE>. [Zugriff am: 30.05.2022]
65. Merck & Co. Inc. K, NJ, USA,. Clinical Study Report KEYNOTE 826: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Placebo for the First-Line Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. Data-Cutoff 03-MAY-2021. Report Date 10-AUG-2021. 2021.
66. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2021;385(20):1856-67.



67. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Publiziert durch: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). 2001.

**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>23</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>23</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 2021 November 04 [emczd];	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	05.11.2021	
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 2022 May 03	
<b>Suchfilter</b>	Wong (2006)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp uterine cervix cancer/ or exp uterine cervix tumor/	137433
2	(cervi* or cervix uteri or uterine cervi* or ectocervi* or exocervi* or endocervi*).mp.	486795
3	(cancer* or carcinom* or tumo* or neoplas* or malig*).mp.	6440444
4	2 and 3	237808
5	1 or 4	237844
6	exp pembrolizumab/	26388
7	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* SCH900475*).mp. or 1374853-91-4.mn.	27792
8	6 or 7	27792
9	(random* or double-blind*).tw. or placebo.mp.	2076476
10	5 and 8 and 9	76

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to November 04, 2021 [ppezv];	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	05.11.2021	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to May 03, 2022	
<b>Suchfilter</b>	Wong (2006)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp uterine cervical neoplasms/	81718
2	(cervi* or cervix uteri or uterine cervi* or ectocervi* or exocervi* or endocervi*).mp.	322162
3	(cancer* or carcinom* or tumo* or neoplas* or malig*).mp.	4597612
4	2 and 3	153264
5	1 or 4	153264
6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	7199
7	randomi#ed controlled trial.pt. or (randomi#ed or placebo).mp.	1063112
8	5 and 6 and 7	11

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2021 [cctr];	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	04.05.2022	
<b>Zeitsegment</b>	March 2022	
<b>Suchfilter</b>	Keiner	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp uterine cervical neoplasms/	2261
2	(cervi* or cervix uteri or uterine cervi* or ectocervi* or exocervi* or endocervi*).mp.	26393
3	(cancer* or carcinom* or tumo* or neoplas* or malig*).mp.	253548
4	2 and 3	8297
5	1 or 4	8297
6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	2341
7	5 and 6	47

**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</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov">https://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.05.2022
<b>Suchstrategie</b>	Advanced Search Condition: Cervix Neoplasm OR Cervix Neoplasm OR Cervix Cancer OR Cervical Cancer OR cervix uteri OR uterine cervix OR uterine cervical OR exocervix OR ectocervix OR endocervix Intervention/treatment: Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475 Study Type: All Studies
<b>Treffer</b>	<b>107</b>

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.05.2022
<b>Suchstrategie</b>	(cervi* OR (exocervix) OR (ectocervix) OR (endocervix) OR (cervix uteri) OR (uterine cervi*)) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR (MK 3475) OR MK3475 OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475)
<b>Treffer</b>	<b>36</b>

<b>Studienregister</b>	ICTRP Advanced Search
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx">https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.05.2022
<b>Suchstrategie</b>	Condition: cervi* OR cervix uteri OR uterine cervi* OR exocervix OR ectocervix OR endocervix Intervention: Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475 PHASES ARE: [ALL]
<b>Treffer</b>	74 records for <b>47</b> trials found!

**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**

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Duska L.R., Scalici J.M., Temkin S.M., Schwarz J.K., Crane E.K., Moxley K.M., Hamilton C.A., Wethington S.L., Petroni G.R., Varhegyi N.E., Clift S.H., Bullock T.N.J., Showalter T.N., (et al.), 2020, Results of an early safety analysis of a study of the combination of pembrolizumab and pelvic chemoradiation in locally advanced cervical cancer., Cancer. , 126(22) (pp 4948-4956)	Nicht E2

#### **Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

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

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

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

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	107	106 (Nr. 1 - 106)	1
EU-CTR	36	35 (Nr. 107 - 141)	1
ICTRP	47	46 (Nr. 142 - 187)	1
Summe	190	187	3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
1	NCT02252042	Pembrolizumab (MK-3475) Versus Standard Treatment for Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer (MK-3475-040/KEYNOTE-040). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252042">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252042</a>	Nicht E1
2	NCT02289209	Reirradiation With Pembrolizumab in Locoregional Inoperable Recurrence or Second Primary Squamous Cell CA of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02289209">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02289209</a>	Nicht E1
3	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: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318771">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318771</a>	Nicht E1
4	NCT02358031	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) for First Line Treatment of Recurrent or Metastatic Squamous Cell Cancer of the Head and Neck (MK-3475-048/KEYNOTE-048). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum:	Nicht E1



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02358031">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02358031</a>	
5	NCT02423863	In Situ, Autologous Therapeutic Vaccination Against Solid Cancers With Intratumoral Hiltonol®. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02423863">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02423863</a>	Nicht E1
6	NCT02521870	A Trial of Intratumoral Injections of SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02521870">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02521870</a>	Nicht E1
7	NCT02575404	GR-MD-02 Plus Pembrolizumab in Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575404">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575404</a>	Nicht E1
8	NCT02609503	Pembrolizumab + Radiation for Locally Adv SCC of the Head and Neck (SCCHN) Not Eligible Cisplatin. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02609503">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02609503</a>	Nicht E1
9	NCT02628067	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628067">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628067</a>	Nicht E2
10	NCT02635360	Pembrolizumab and Chemoradiation Treatment for Advanced Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635360">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635360</a>	Nicht E2
11	NCT02635672	Phase I Dose Escalation Study for VIP152 in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635672">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635672</a>	Nicht E2
12	NCT02641093	Phase II Trial of Adjuvant Cisplatin and Radiation With Pembrolizumab in Resected Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02641093">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02641093</a>	Nicht E1
13	NCT02769520	Efficacy Study of Pembrolizumab in Relapsed, Locally Recurrent Squamous Cell Cancer of the Head and Neck.	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02769520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02769520</a>	
14	NCT02777385	Pembrolizumab in Combination With Cisplatin and Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) in Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777385">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777385</a>	Nicht E1
15	NCT02841748	A Randomized, Double-Blind Phase II Study of Adjuvant Pembrolizumab Versus Placebo in Head and Neck Cancers at High Risk for Recurrence- the PATHWay Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02841748">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02841748</a>	Nicht E1
16	NCT02842125	Safety and Efficacy of Intra-Arterial and Intra-Tumoral Ad-p53 With Capecitabine (Xeloda) or Anti-PD-1 in Liver Metastases of Solid Tumors and Recurrent Head and Neck Squamous Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02842125">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02842125</a>	Nicht E2
17	NCT02955290	CIMAvax Vaccine, Nivolumab, and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer or Squamous Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955290">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955290</a>	Nicht E1
18	NCT03040999	Study of Pembrolizumab (MK-3475) or Placebo With Chemoradiation in Participants With Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (MK-3475-412/KEYNOTE-412). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03040999">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03040999</a>	Nicht E1
19	NCT03057613	The Addition of Pembrolizumab to Postoperative Radiotherapy in Cutaneous Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057613">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057613</a>	Nicht E1
20	NCT03085719	Targeting PD-1 Therapy Resistance With Focused High or High and Low Dose Radiation in SCCHN. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085719</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
21	NCT03108495	Study of LN-145, Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in the Treatment of Patients With Cervical Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03108495">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03108495</a>	Nicht E2
22	NCT03144466	A Study of Pembrolizumab And Platinum With Radiotherapy in Cervix Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144466">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144466</a>	Nicht E2
23	NCT03192059	Study of Pembrolizumab, Radiation and Immune Modulatory Cocktail in Cervical/Uterine Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03192059">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03192059</a>	Nicht E2
24	NCT03193931	Study Comparing Pembrolizumab With Methotrexate in Elderly, Frail or Cisplatin-ineligible Patients With Head and Neck Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03193931">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03193931</a>	Nicht E1
25	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667</a>	Nicht E2
26	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935</a>	Nicht E1
27	NCT03238638	A Study of Epcadostat + Pembrolizumab in Head and Neck Cancer Patients, Who Failed Prior PD-1/PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03238638">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03238638</a>	Nicht E1
28	NCT03245489	Pembrolizumab in Combination With Anti-platelet Therapy for Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245489">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245489</a>	Nicht E1
29	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022].	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352</a>	
30	NCT03358472	Pembrolizumab Plus Epcadostat, Pembrolizumab Monotherapy, and the EXTREME Regimen in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (KEYNOTE-669/ECHO-304). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03358472">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03358472</a>	Nicht E1
31	NCT03367871	Combination Pembrolizumab, Chemotherapy and Bevacizumab in Patients With Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03367871">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03367871</a>	Nicht E6
32	NCT03444376	The Combination of GX-188E Vaccination and Pembrolizumab in Patients With HPV 16 and/or 18+ Advanced Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03444376">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03444376</a>	Nicht E2
33	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454451">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454451</a>	Nicht E2
34	NCT03463161	Epcadostat and Pembrolizumab in Patients With Head and Neck Cancer That Have Failed Prior Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03463161">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03463161</a>	Nicht E1
35	NCT03476681	Study of NEO-201 in Solid Tumors Expansion Cohorts. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03476681">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03476681</a>	Nicht E2
36	NCT03532737	Concomitant Immune Check Point Inhibitor With Radiochemotherapy in Head And Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532737">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532737</a>	Nicht E1
37	NCT03544723	Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
38	NCT03589339	NBTXR3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589339">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589339</a>	Nicht E1
39	NCT03666273	Phase 1 Study of BAY1905254 - An Early Clinical Research Study to Evaluate a New Drug Called Bapotelimab (BAY1905254) in the Expansion Cohort in Combination With Pembrolizumab in Head and Neck Cancer That Has Returned or is Discovered to be Metastatic and is Expressing PDL1.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03666273">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03666273</a>	Nicht E2
40	NCT03674567	Dose Escalation and Expansion Study of FLX475 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674567</a>	Nicht E2
41	NCT03695510	Afatinib and Pembrolizumab for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (ALPHA Study). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03695510">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03695510</a>	Nicht E1
42	NCT03727061	Porfimer Sodium Interstitial Photodynamic Therapy With or Without Standard of Care Chemotherapy in Treating Patients With Locally Advanced or Recurrent Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03727061">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03727061</a>	Nicht E1
43	NCT03755739	Trans-Artery/Intra-Tumor Infusion of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755739">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755739</a>	Nicht E2
44	NCT03765918	Study of Pembrolizumab Given Prior to Surgery and in Combination With Radiotherapy Given Post-surgery for Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (MK-3475-689). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03765918">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03765918</a>	Nicht E1
45	NCT03786081	Safety and Efficacy of Tisotumab Vedotin Monotherapy & in Combination With Other Cancer Agents in Subjects With Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022.	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03786081">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03786081</a>	
46	NCT03799003	A Study of ASP1951 in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03799003">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03799003</a>	Nicht E2
47	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110</a>	Nicht E2
48	NCT03849469	A Study of XmAb@22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469</a>	Nicht E2
49	NCT03917381	GEN1046 Safety Trial in Patients With Malignant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03917381">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03917381</a>	Nicht E2
50	NCT03937141	Efficacy and Safety Trial of ADU-S100 and Pembrolizumab in Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03937141">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03937141</a>	Nicht E1
51	NCT03938337	Abemaciclib and Pembrolizumab in Metastatic or Recurrent Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03938337">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03938337</a>	Nicht E1
52	NCT04058145	AMD3100 Plus Pembrolizumab in Immune Checkpoint Blockade Refractory Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058145">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058145</a>	Nicht E1
53	NCT04099277	A Study of LY3435151 in Participants With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099277">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099277</a>	Nicht E2
54	NCT04116320	Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021.	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320</a>	
55	NCT04128696	Study of GSK3359609 and Pembrolizumab in Programmed Death Receptor 1-ligand 1 (PD-L1) Positive Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04128696">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04128696</a>	Nicht E1
56	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: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140526">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140526</a>	Nicht E2
57	NCT04144517	A Study of ALKS 4230 (Nemvaleukin Alfa) With Pembrolizumab in Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04144517">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04144517</a>	Nicht E1
58	NCT04157985	Evaluation of the Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985</a>	Nicht E2
59	NCT04180215	A Phase 1/2 Study in Patients With HPV16+ Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Other Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04180215">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04180215</a>	Nicht E2
60	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872</a>	Nicht E2
61	NCT04188951	HFHS-1801-A Pilot Study of Immunotherapy as Consolidation Therapy for Patients With Recurrent Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04188951">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04188951</a>	Nicht E1
62	NCT04193293	A Study of Duvelisib in Combination With Pembrolizumab in Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04193293">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04193293</a>	Nicht E1
63	NCT04221945	Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) For The Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer (MK-3475-A18/KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04221945">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04221945</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
64	NCT04230954	Cabozantinib Plus Pembrolizumab for Recurrent, Persistent and/or Metastatic Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04230954">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04230954</a>	Nicht E2
65	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113</a>	Nicht E2
66	NCT04238988	Carboplatin-Paclitaxel-Pembrolizumab in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04238988">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04238988</a>	Nicht E6
67	NCT04301011	Study of TBio-6517 Given Alone or in Combination With Pembrolizumab in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04301011">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04301011</a>	Nicht E2
68	NCT04357873	Efficacy of Immunotherapy Plus a Drug in Patients With Progressive Advanced Mucosal Cancer of Different Locations. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04357873">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04357873</a>	Nicht E2
69	NCT04373642	"QUAD SHOT" Radiotherapy With Pembrolizumab in Patients With Recurrent Head & Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04373642">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04373642</a>	Nicht E1
70	NCT04408898	SPEARHEAD 2 Study in Subjects With Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04408898">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04408898</a>	Nicht E1
71	NCT04414540	Combining Pembrolizumab and Metformin in Metastatic Head and Neck Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04414540">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04414540</a>	Nicht E1
72	NCT04428333	Study of GSK3359609 With Pembrolizumab and 5-fluorouracil (5-FU)-Platinum Chemotherapy in Participants With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04428333">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04428333</a>	Nicht E1
73	NCT04432857	AN0025 and Pembrolizumab Combination in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04432857">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04432857</a>	Nicht E2
74	NCT04453046	Hemopurifier Plus Pembrolizumab in Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04453046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04453046</a>	Nicht E1
75	NCT04483544	Pembrolizumab and Olaparib in Cervical Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04483544">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04483544</a>	Nicht E2



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
76	NCT04485013	TTX-080 HLA-G Antagonist in Subjects With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04485013">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04485013</a>	Nicht E2
77	NCT04534205	A Clinical Trial Investigating the Safety, Tolerability, and Therapeutic Effects of BNT113 in Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Alone for Patients With a Form of Head and Neck Cancer Positive for Human Papilloma Virus 16 and Expressing the Protein PD-L1. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04534205">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04534205</a>	Nicht E1
78	NCT04555837	Alisertib and Pembrolizumab for the Treatment of Patients With Rb-deficient Head and Neck Squamous Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04555837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04555837</a>	Nicht E2
79	NCT04641728	Pembrolizumab Plus Olaparib in Patients With Recurrent Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04641728">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04641728</a>	Nicht E2
80	NCT04652076	GYNecological Cancers Treated With NETrin mAbs in Combination With Chemotherapy and /or Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04652076">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04652076</a>	Nicht E2
81	NCT04675294	Evorpcept (ALX148) in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (ASPEN-03). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04675294">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04675294</a>	Nicht E1
82	NCT04675333	Evorpcept (ALX148) in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Patients With Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (ASPEN-04). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04675333">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04675333</a>	Nicht E1
83	NCT04712851	Pembrolizumab for the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04712851">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04712851</a>	Nicht E2
84	NCT04754321	Combining Immunotherapy Salvage Surgery & IORT Tx Persistent/Recurrent Head & Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04754321">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04754321</a>	Nicht E1
85	NCT04847466	Immunotherapy Combination: Irradiated PD-L1 CAR-NK Cells Plus Pembrolizumab Plus N-803 for Subjects With Recurrent/Metastatic Gastric or Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04847466">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04847466</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
86	NCT04865887	Pembrolizumab and Lenvatinib in Advanced Cervical Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04865887">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04865887</a>	Nicht E2
87	NCT04879849	A Study of TAK-676 With Pembrolizumab After Radiation Therapy to Treat a Number of Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04879849">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04879849</a>	Nicht E1
88	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913337">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913337</a>	Nicht E2
89	NCT04936841	Bempegaldesleukin (NKTR-214) With Radiation and Anti-PD-1 Immunotherapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04936841">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04936841</a>	Nicht E1
90	NCT04938609	Neoadjuvant Immunoradiotherapy in Head & Neck Cancer (NIRT 2-HNC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04938609">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04938609</a>	Nicht E1
91	NCT04969861	BEMPEG With Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone in Patients With Metastatic or Recurrent HNSCC (PROPEL-36). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04969861">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04969861</a>	Nicht E1
92	NCT05005403	Study to Assess Adverse Events and Pharmacokinetics in Adult Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) and Other Solid Tumors, Receiving Intravenous (IV) Infusion of ABBV-514 Alone or in Combination With Pembrolizumab or Budigalimab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05005403">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05005403</a>	Nicht E1
93	NCT05007106	MK-7684A With or Without Other Anticancer Therapies in Participants With Selected Solid Tumors (MK-7684A-005) (KEYVIBE-005). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05007106">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05007106</a>	Nicht E2
94	NCT05060432	Study of EOS-448 With Standard of Care and/or Investigational Therapies in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05060432">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05060432</a>	Nicht E2
95	NCT05082259	ASTEROID: A Trial of ASTX660 in Combination With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05082259">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05082259</a>	Nicht E2
96	NCT05098132	Phase 1a/1b Study of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05098132">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05098132</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
97	NCT05145907	Study to Evaluate Safety and Efficacy of TJ107 Combine With PD-1 in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05145907">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05145907</a>	Nicht E1
98	NCT05172258	Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, Ipatasertib, to the Usual Immunotherapy Treatment (Pembrolizumab) in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05172258">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05172258</a>	Nicht E2
99	NCT05187338	Triplex Checkpoint Inhibitors Therapy for Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05187338">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05187338</a>	Nicht E2
100	NCT05215574	Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05215574">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05215574</a>	Nicht E2
101	NCT05265013	ASP-1929 Photoimmunotherapy Combined With Pembrolizumab in Patients With Recurrent Head and Neck Cancer, With or Without Metastases. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05265013">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05265013</a>	Nicht E1
102	NCT05269381	Personalized Neoantigen Peptide-Based Vaccine in Combination With Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors, The PNeoVCA Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05269381">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05269381</a>	Nicht E2
103	NCT05286060	Trial of the Combination of GX-188E Vaccination, GX-17 and Pembrolizumab in Patients With Advanced, Non-Resectable HPV Type 16 and/or 18 Positive Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05286060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05286060</a>	Nicht E1
104	NCT05311618	Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05311618">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05311618</a>	Nicht E2
105	NCT05329532	Modi-1 in Breast, Head and Neck, Ovarian, or Renal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05329532">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05329532</a>	Nicht E1
106	NCT05358548	ATATcH Alternating Treatment Plans for Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05358548">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05358548</a>	Nicht E1
107	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
108	2012-004391-19	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19</a>	Nicht E1
109	2012-004907-10	A Multi-Center, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Patients with Adv [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10</a>	Nicht E1
110	2014-000323-25	A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25</a>	Nicht E1
111	2014-001473-14	A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metast [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14</a>	Nicht E1
112	2014-001749-26	A Phase III Randomized Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) versus Standard Treatment in Subjects with Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001749-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001749-26</a>	Nicht E1
113	2014-002009-40	A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002009-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002009-40</a>	Nicht E1
114	2014-002206-20	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002206-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002206-20</a>	Nicht E1
115	2014-002950-38	A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children with advanced melanoma or a PD-L1 positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002950-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002950-38</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
116	2014-003698-41	A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003698-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003698-41</a>	Nicht E1
117	2014-004944-37	Adjuvant immunotherapy with anti-PD-1 monoclonal antibody Pembrolizumab (MK-3475) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, double-blind Phase 3 trial o [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004944-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004944-37</a>	Nicht E1
118	2014-005241-45	A Phase III, Randomized, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma who Progressed after Fi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005241-45">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005241-45</a>	Nicht E1
119	2015-002067-41	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41</a>	Nicht E2
120	2015-002509-13	A phase III study of Pomalidomide and low dose Dexamethasone with or without Pembrolizumab (MK3475) in refractory or relapsed and refractory Multiple Myeloma (rrMM) (KEYNOTE 183). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002509-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002509-13</a>	Nicht E1
121	2015-002901-12	A phase III study of Lenalidomide and low-dose Dexamethasone with or without Pembrolizumab (MK3475) in newly diagnosed and treatment naïve Multiple Myeloma (KEYNOTE 185).. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002901-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002901-12</a>	Nicht E1
122	2016-000229-38	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cance [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000229-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000229-38</a>	Nicht E1
123	2016-001331-12	A randomized phase II study comparing pembrolizumab with methotrexate in elderly, frail or cisplatin-ineligible patients with head and neck cancers. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001331-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001331-12</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
124	2016-001569-97	A phase II Investigation of Pembrolizumab (Keytruda) in combination with radiation and an immune modulatory cocktail in patients with cervical and uterine cancer.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001569-97">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001569-97</a>	Nicht E2
125	2016-003447-11	A Phase 2, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety Using Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-145) in Patients with Recurrent, Metastatic or Persistent Cervical Carcinoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003447-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003447-11</a>	Nicht E2
126	2016-003984-20	A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multinational, Multicenter, Parallel-group, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apatinib plus Best Supportive Care [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003984-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003984-20</a>	Nicht E1
127	2017-004168-36	A phase II study of pembrolizumab in patients with advanced gynaecological clear cell cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. 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 E6
128	2017-004758-40	A Phase 1b/2 Open-Label Trial of Tisotumab Vedotin (HuMax®-TF-ADC) Monotherapy and in Combination with Other Agents in Subjects with Recurrent or Stage IVB Cervical Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004758-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004758-40</a>	Nicht E2
129	2018-001994-25	TACTI-002 (Two ACTIVE Immunotherapeutics): A multicenter, open label, Phase II study in patients with previously untreated unresectable or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), or recurren [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001994-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001994-25</a>	Nicht E1
130	2018-002556-32	A Phase 2, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Camidanlumab Tesirine (ADCT-301) in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002556-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002556-32</a>	Nicht E1
131	2019-000318-12	MITO CERV 3:Phase II study on Carboplatin-Paclitaxel-Pembrolizumab in neoadjuvant treatment of locally advanced cervical cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000318-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000318-12</a>	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
132	2019-000907-34	A Phase I/II Study of TheraT® Vector(s) Expressing Human Papillomavirus 16 Positive (HPV 16+) Specific Antigens in Patients with HPV 16+ Confirmed Cancers. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000907-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000907-34</a>	Nicht E2
133	2019-002006-51	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Participants with Esophageal Carcinoma Receiving Concurrent Definitive Chemoradiotherapy (K [...]). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002006-51">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002006-51</a>	Nicht E1
134	2019-002247-23	Single arm phase II study on Pembrolizumab in preneoplastic high grade HPV-related vulvar and cervical lesions. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002247-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002247-23</a>	Nicht E6
135	2019-003152-37	A Randomized, Phase 3, Double-Blind Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab for the Treatment of High-risk, Locally Advanced Cervical Cancer (KEYNOTE-A18 / ENGOT-cx11/GOG-3047). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003152-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003152-37</a>	Nicht E2
136	2019-003839-33	Phase II basket trial evaluating the efficacy of a combination of pembrolizumab and vorinostat in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003839-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003839-33</a>	Nicht E2
137	2020-000172-38	A randomised, multicentre, open label, Phase I/II study to evaluate the safety (Phase I - safety run in), clinical and biological activity (Phase II) of a humanized monoclonal antibody targeting Ne [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000172-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000172-38</a>	Nicht E2
138	2020-002626-86	A randomized, open-label, controlled phase III trial comparing the pembrolizumab platinum based chemotherapy combination with pembrolizumab monotherapy in first line treatment of non small-cell lun [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002626-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002626-86</a>	Nicht E1
139	2021-001009-56	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Basket Study of MK-7684A, a Coformation of Vibostolimab (MK-7684) with Pembrolizumab (MK-3475), With or Without Other Anticancer Therapies in Participants with Se [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum:	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001009-56">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001009-56</a>	
140	2021-004277-31	A phase I/IIa open label study to assess the safety, tolerability, immunogenicity and clinical activity of EI-201 mRNA immunotherapy given intravenously in subjects with recurrent or metastatic HPV [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004277-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004277-31</a>	Nicht E2
141	2021-004627-33	A Phase 2, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Proof-of-Concept Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability, and Effects on Tumour Biomarkers of the NOX1/4 Inhibitor Setanaxi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004627-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004627-33</a>	Nicht E1
142	EUCTR2015-002067-41-DE	PhII Trial of Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002067-41-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002067-41-DE</a>	Nicht E2
143	EUCTR2016-001569-97-BE	A phase II Investigation of Pembrolizumab (Keytruda) in combination with radiation and an immune modulatory cocktail in patients with cervical and uterine cancer. - Pembrolizumab-Radiotherapy-Immunomodulator trial (PRIMMO trial). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001569-97-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001569-97-BE</a>	Nicht E2
144	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: 04.05.2022]. 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 E6
145	EUCTR2017-004758-40-DK	Efficacy and safety of tisotumab vedotin (HuMax®-TF-ADC) monotherapy and in combination in recurrent or Stage IVB cervical cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004758-40-DK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004758-40-DK</a>	Nicht E2
146	EUCTR2019-000318-12-IT	Study on Carboplatin-Paclitaxel-Pembrolizumab in treatment of locally advanced cervical cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000318-12-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000318-12-IT</a>	Nicht E6
147	EUCTR2019-002247-23-IT	Study on Pembrolizumab in preneoplastic high grade HPV-related vulvar and cervical lesions. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002247-23-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002247-23-IT</a>	Nicht E6



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
148	EUCTR2019-003839-33-FR	Phase II basket trial evaluating the efficacy of a combination of pembrolizumab and vorinostat in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003839-33-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003839-33-FR</a>	Nicht E2
149	EUCTR2020-000172-38-FR	GYNecological cancers treated with NETrin Abs in combination with chemotherapy and/or Pembrolizumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000172-38-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000172-38-FR</a>	Nicht E2
150	EUCTR2021-001009-56-DE	MK-7684A With or Without Other Anticancer Therapies in Participants with Selected Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001009-56-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001009-56-DE</a>	Nicht E2
151	EUCTR2021-004277-31-BE	A clinical study to assess how safe and tolerable the therapy EI-201 is, how it induces an immune response and how it affects the tumor in cancer patients with a human papillomavirus 16 positive cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004277-31-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004277-31-BE</a>	Nicht E2
152	JPRN-jRCT2031210096	A phase 2 study of pembrolizumab in combination with olaparib in patients with cervical cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210096">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210096</a>	Nicht E2
153	NCT02628067	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02628067">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02628067</a>	Nicht E2
154	NCT02635360	Pembrolizumab and Chemoradiation Treatment for Advanced Cervical Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02635360">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02635360</a>	Nicht E2
155	NCT03108495	Study of LN-145, Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in the Treatment of Patients With Cervical Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03108495">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03108495</a>	Nicht E2
156	NCT03144466	A Study of Pembrolizumab And Platinum With Radiotherapy in Cervix Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03144466">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03144466</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
157	NCT03192059	Study of Pembrolizumab, Radiation and Immune Modulatory Cocktail in Cervical/Uterine Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03192059">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03192059</a>	Nicht E2
158	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667</a>	Nicht E2
159	NCT03367871	Combination Pembrolizumab, Chemotherapy and Bevacizumab in Patients With Cervical Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03367871">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03367871</a>	Nicht E6
160	NCT03444376	The Combination of GX-188E Vaccination and Pembrolizumab in Patients With HPV 16 and/or 18+ Advanced Cervical Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03444376">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03444376</a>	Nicht E2
161	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. 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
162	NCT03476681	Study of NEO-201 in Solid Tumors Expansion Cohorts. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03476681">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03476681</a>	Nicht E2
163	NCT03755739	Trans-Artery/Intra-Tumor Infusion of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755739">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755739</a>	Nicht E2
164	NCT03786081	Safety and Efficacy of Tisotumab Vedotin Monotherapy & in Combination With Other Cancer Agents in Subjects With Cervical Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03786081">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03786081</a>	Nicht E2
165	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. 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
166	NCT03849469	A Study of XmAb@22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter:	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469</a>	
167	NCT04099277	A Study of LY3435151 in Participants With Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099277">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099277</a>	Nicht E2
168	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: 04.05.2022]. 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
169	NCT04180215	A Phase 1/2 Study With HPV16 + Recurrent/ Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Other HPV 16+ Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04180215">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04180215</a>	Nicht E2
170	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. 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
171	NCT04211103	Pembrolizumab in Pre Neoplastic High Grade HPV-related Vulvar and Cervical Lesions. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04211103">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04211103</a>	Nicht E6
172	NCT04221945	Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) For The Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer (MK-3475-A18/KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04221945">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04221945</a>	Nicht E2
173	NCT04230954	Cabozantinib Plus Pembrolizumab for Recurrent, Persistent and/or Metastatic Cervical Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04230954">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04230954</a>	Nicht E2
174	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. 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
175	NCT04238988	Carboplatin-Paclitaxel-Pembrolizumab in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04238988">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04238988</a>	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
176	NCT04357873	Efficacy of Immunotherapy Plus a Drug in Patients With Progressive Advanced Mucosal Cancer of Different Locations. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04357873">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04357873</a>	Nicht E2
177	NCT04432857	AN0025 and Pembrolizumab Combination in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432857">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432857</a>	Nicht E2
178	NCT04483544	Pembrolizumab and Olaparib in Cervical Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04483544">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04483544</a>	Nicht E2
179	NCT04641728	Pembrolizumab Plus Olaparib in Patients With Recurrent Cervical Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04641728">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04641728</a>	Nicht E2
180	NCT04652076	GYNecological Cancers Treated With NETrin mAbs in Combination With Chemotherapy and /or Pembrolizumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04652076">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04652076</a>	Nicht E2
181	NCT04712851	Pembrolizumab for the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04712851">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04712851</a>	Nicht E2
182	NCT04865887	Pembrolizumab and Lenvatinib in Advanced Cervical Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04865887">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04865887</a>	Nicht E2
183	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337</a>	Nicht E2
184	NCT05082259	ASTEROID: A Trial of ASTX660 in Combination With Pembrolizumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05082259">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05082259</a>	Nicht E2
185	NCT05098132	Phase 1a/1b Study of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05098132">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05098132</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
186	NCT05215574	Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215574">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215574</a>	Nicht E2
187	PER-002-20	CHEMORADIOTHERAPY WITH OR WITHOUT PEMBROLIZUMAB FOR THE TREATMENT OF HIGH-RISK, LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-002-20">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-002-20</a>	Nicht E2

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

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 4-107 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 4-107 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 826

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie bei Patientinnen im Alter von mindestens 18 Jahren mit einer histologisch bestätigten Diagnose eines persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms, die nicht für eine Behandlung mit kurativer Intention (wie z. B. Operation und/oder Bestrahlung) in Frage kommen und die zuvor nicht mit einer systemischen Chemotherapie behandelt wurden, mit Ausnahme einer Chemotherapie, die als Radiosensibilisierungsmittel eingesetzt wird.</p> <p><b>Primäre Studienziele und deren Hypothesen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) nach RECIST 1.1, wie vom Prüfarzt beurteilt Hypothese (H1): Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab ist Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab in Bezug auf das PFS gemäß RECIST 1.1 überlegen, wie vom Prüfarzt für die Patientinnengruppe mit einem Combined Positive Score (CPS) <math>\geq 1</math> beurteilt. Hypothese (H2): Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab ist Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab in Bezug auf das PFS gemäß RECIST 1.1 nach Einschätzung des Prüfarztes für alle Patientinnen überlegen. Hypothese (H3): Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab ist Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab in Bezug auf das PFS gemäß RECIST 1.1 nach Einschätzung des Prüfarztes für die CPS <math>\geq 10</math>-Patientinnengruppe überlegen.</li> <li>- Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) Hypothese (H4): Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab ist Placebo in Kombination</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit Chemotherapie ± Bevacizumab in Bezug auf das OS für die CPS ≥ 1-Patientinnengruppe überlegen.</p> <p>Hypothese (H5): Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab ist Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab in Bezug auf das OS für alle Patientinnen überlegen.</p> <p>Hypothese (H6): Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab ist Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab in Bezug auf das OS für die CPS ≥ 10-Gruppe überlegen.</p> <p><b>Sekundäre Studienziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bewertung der objektiven Ansprechrate (ORR), der Dauer des Ansprechens (DOR) und der 12-Monats-PFS-Rate gemäß RECIST 1.1 nach Bewertung durch den Prüfarzt</li> <li>- Beurteilung des PFS nach RECIST 1.1, bewertet durch eine verblindete unabhängige zentrale Überprüfung (BICR)</li> <li>- Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit anhand des Anteils der unerwünschten Ereignisse (UE)</li> <li>- Bewertung der Veränderungen in der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) anhand der globalen Punktzahl des QLQ-C30 der Europäischen Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs (EORTC)</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	<b>Studiendesign</b>	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine laufende, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Amendment 2 (25. Juni 2019)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Einschlusskriterien: Klärung der Notwendigkeit, sich von allen unerwünschten Ereignissen aufgrund früherer Therapien zu erholen.</li> <li>- Einschlusskriterien: Klarstellung, dass die Empfehlungen zur Empfängnisverhütung für mindestens 210 Tage nach der letzten Bevacizumab-Dosis befolgt werden sollten.</li> <li>- Einschlusskriterien: Hinzufügung des gemessenen Kreatinins als Option für den Test.</li> <li>- Ausschlusskriterien: Klärung des Umfangs der Operationen, für die dieses Kriterium gilt.</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Patienten können nur dann in die Studie aufgenommen werden, wenn alle der folgenden Kriterien erfüllt sind:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patientinnen, die am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt sind.</li> <li>2. Ein persistierendes, rezidivierendes oder metastasierendes Plattenepithelkarzinom, adenosquamöses Karzinom oder Adenokarzinom der Zervix, das nicht mit einer systemischen Chemotherapie behandelt wurde und einer kurativen Behandlung (z. B. durch Operation und/oder Bestrahlung) nicht zugänglich ist. Hinweis: Eine vorangegangene Chemotherapie, die als radiosensibilisierendes Mittel eingesetzt wurde und mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen wurde und bei der alle strahlenbedingten Toxizitäten beseitigt wurden, ist zulässig.</li> <li>3. Die Patientin darf nicht schwanger sein oder stillen, und es muss mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt sein: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Keine Frau im gebärfähigen Alter (WOCBP) im Sinne der Definition sein oder</li> <li>b. Eine WOCBP muss sich verpflichten, während der Behandlung und mindestens 120 Tage nach der letzten Pembrolizumab/Placebo-Dosis oder 210 Tage nach der letzten Chemotherapie-Dosis die Verhütungsvorschriften einzuhalten. Hinweis: Abstinenz ist akzeptabel, wenn dies der übliche Lebensstil und die bevorzugte Verhütungsmethode der Patientin ist.</li> </ol> </li> <li>4. Die Patientin (oder ggf. ihr gesetzlicher Vertreter) gibt eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung für die Studie. Die Patientin kann auch ihr Einverständnis für zukünftige biomedizinische Forschung geben. Die Patientin kann jedoch an der Hauptstudie teilnehmen, ohne an zukünftiger biomedizinischer Forschung teilzunehmen.</li> <li>5. Eine messbare Erkrankung gemäß Kriterien der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1), die vom Prüfarzt/Radiologie vor Ort beurteilt wird. Läsionen in einem zuvor bestrahlten Gebiet gelten nur dann als messbar, wenn in diesen Läsionen eine Progression nachgewiesen wurde.</li> <li>6. Die Patientin hat eine archivierte Tumorgewebeprobe oder eine neu gewonnene Kern- oder Exzisionsbiopsie einer zuvor nicht bestrahlten Tumoraläsion zur prospektiven Bestimmung des PD-L1-Status vor der Randomisierung zur Verfügung gestellt. Hinweis: Formalinfixierte, paraffineingebettete (FFPE) Gewebeblöcke sind Objektträgern vorzuziehen. Neu gewonnene Biopsien sind archiviertem Gewebe vorzuziehen. Wenn ungefärbte Schnittpräparate eingereicht werden, sollten neu geschnittene Präparate innerhalb von 14 Tagen nach dem Schneiden der Präparate an das Testlabor übermittelt werden.</li> <li>7. Die Patientin hat innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung einen ECOG-Leistungsstatus (Eastern Cooperative Oncology Group) von 0 oder 1.</li> </ol>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8. Nachweis einer adäquaten Organfunktion, wie im Studienprotokoll definiert und innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung angezeigt.</p> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>Patientinnen werden von der Studie ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien zutrifft:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Eine WOCBP, die innerhalb von 72 Stunden vor der Randomisierung einen positiven Urin-Schwangerschaftstest aufweist. Wenn der Urintest positiv ist oder nicht als negativ bestätigt werden kann, wird ein Serumschwangerschaftstest verlangt. Hinweis: Falls zwischen dem Schwangerschaftstest und der ersten Dosis der Studienbehandlung 72 Stunden verstrichen sind, muss ein weiterer Schwangerschaftstest (Urin oder Serum) durchgeführt werden, der negativ ausfallen muss, damit die Patientin die Studienmedikation erhält.</li> <li>2. Es sind aktive ZNS-Metastasen und/oder karzinomatöse Meningitis bekannt. Patientinnen mit bekannten Hirnmetastasen können teilnehmen, sofern die Hirnmetastasen zuvor behandelt wurden (außer mit Chemotherapie) und röntgenologisch stabil sind. Zum Nachweis der röntgenologischen Stabilität von zuvor behandelten Hirnmetastasen sind mindestens zwei bildgebende Untersuchungen des Gehirns nach der Behandlung erforderlich: 1) Die erste Bildgebung des Gehirns muss nach Abschluss der Behandlung der Hirnmetastasen durchgeführt werden. 2) Die zweite Bildgebung des Gehirns muss während des Screenings (d. h. innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung) und &gt; 4 Wochen nach der ersten Bildgebung des Gehirns nach der Behandlung durchgeführt werden. Hinweis: Bekannte Hirnmetastasen gelten als aktiv, wenn eines der folgenden Kriterien zutrifft: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Die Bildgebung des Gehirns während des Screenings zeigt ein Fortschreiten bestehender Metastasen und/oder das Auftreten neuer Läsionen im Vergleich zur Bildgebung des Gehirns, die mindestens 4 Wochen zuvor durchgeführt wurde. Zusatzhinweis: Die radiologische Stabilität von zuvor behandelten Hirnmetastasen basiert auf der Überprüfung durch den lokalen Radiologen/Prüfarzt, jedoch müssen datierte Berichte von zwei bildgebenden Untersuchungen (die zuletzt während des Screenings durchgeführt wurden), die die Stabilität der Hirnmetastase(n) über einen Zeitraum von <math>\geq 4</math> Wochen dokumentieren, am Standort verfügbar sein, damit sie dem zentralen Bildgebungsanbieter vorgelegt werden können, falls dies später erforderlich ist.</li> </ol> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>b. Neurologische Symptome, die auf Hirnmetastasen zurückzuführen sind, sind nicht zum Baseline zurückgekehrt.</p> <p>c. Steroide wurden zur Behandlung von Symptomen im Zusammenhang mit Hirnmetastasen innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung eingesetzt.</p> <p>3. Es ist eine weitere bösartige Erkrankung bekannt, die in den letzten 3 Jahren fortgeschritten ist oder eine aktive Behandlung erfordert hat. Hinweis: Patientinnen mit Basalzellkarzinom der Haut, Plattenepithelkarzinom der Haut, Übergangszellkarzinom des Urothelkarzinoms oder Karzinom in situ (z. B. Brustkrebs), die sich einer potenziell kurativen Therapie unterzogen haben, sind nicht ausgeschlossen.</p> <p>4. Diagnose einer Immunschwäche oder chronische systemische Steroidtherapie (in Dosen von mehr als 10 mg Prednisonäquivalent pro Tag) oder eine andere Form der immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung.</p> <p>5. Die Patientin hat 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 eine physiologische Kortikosteroid-Ersatztherapie bei Nebennieren- oder Hypophyseninsuffizienz) gilt nicht als Form der systemischen Behandlung und ist zulässig.</p> <p>6. Die Patientin hat eine (nicht-infektiöse) Lungenentzündung in der Vorgeschichte, die Steroide erforderte oder hat derzeit eine Lungenentzündung.</p> <p>7. Die Patientin hat eine aktive Infektion, die eine systemische Therapie erfordert.</p> <p>8. Die Patientin hat eine bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV). Hinweis: Ein HIV-Test ist nicht erforderlich, es sei denn, er wird von der örtlichen Gesundheitsbehörde vorgeschrieben.</p> <p>9. Die Patientin hat eine bekannte Hepatitis-B-Virus-Infektion (definiert als Hepatitis-B-Oberflächenantigen [HBsAg] reaktiv) oder bekannte aktive Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion (definiert als HCV-Ribonukleinsäure [qualitativ] nachgewiesen). Hinweis: Ein Test auf Hepatitis B und C ist nicht erforderlich, es sei denn, er wird von der örtlichen Gesundheitsbehörde vorgeschrieben.</p> <p>10. Die Patientin hat eine bekannte Vorgeschichte mit aktiver Tuberkulose (TB; Bacillus tuberculosis).</p> <p>11. Die Patientin hat eine vorangegangene Therapie mit einem Anti-Programmed Cell Death 1 (PD-1), Anti-Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) oder Anti- Programmed Cell Death-Ligand 2 (PD-L2) Wirkstoff oder mit einem Wirkstoff, der gegen einen anderen stimulierenden oder koinhibitorischen T-Zell-Rezeptor gerichtet ist (z. B. CTLA-4, OX 40, CD137).</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>12. Die Patientin hat eine vorherige systemische Chemotherapie zur Behandlung von Gebärmutterhalskrebs erhalten (eine Chemotherapie, die als Radiosensibilisierungsmittel eingesetzt wird und mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen wurde, ist zulässig).</p> <p>13. Die Patientin hat sich nicht ausreichend von der Toxizität und/oder den Komplikationen der Operation vor der Randomisierung erholt.</p> <p>14. Die Patientin hat innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung eine vorherige Strahlentherapie erhalten. Die Patienten müssen sich von allen strahlenbedingten Toxizitäten erholt haben, dürfen keine Kortikosteroide benötigen und dürfen keine Strahlenpneumonitis gehabt haben. Bei palliativer Bestrahlung (<math>\leq 2</math> Wochen Strahlentherapie) von Nicht-ZNS-Erkrankungen ist ein 1-wöchiger Washout erlaubt.</p> <p>15. Die Patientin hat innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung einen Lebendimpfstoff erhalten. Beispiele für Lebendimpfstoffe sind unter anderem die folgenden: Masern, Mumps, Röteln, Varizellen/Zoster (Windpocken), Gelbfieber, Tollwut, Bacillus Calmette-Guérin (BCG) und Typhusimpfstoff. 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.</p> <p>16. Die Patientin hat schwere Überempfindlichkeit (<math>\geq</math> Grad 3) gegen Pembrolizumab und/oder einen seiner Hilfsstoffe.</p> <p>17. Die Patientin hat eine Kontraindikation oder Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil von Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel oder Bevacizumab. Hinweis: Die Prüfer müssen das lokale Etikett für Kontraindikationen, verbotene Medikamente und Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung verwenden.</p> <p>18. Patientinnen, die derzeit an einer Studie mit einem Prüfpräparat teilnehmen, teilgenommen haben oder innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung ein Prüfpräparat verwendet haben. Hinweis: Patientinnen, die in die Nachbeobachtungsphase einer Prüfstudie eingetreten sind, können teilnehmen, solange die letzte Dosis des vorherigen Prüfpräparats 4 Wochen zurückliegt.</p> <p>19. Die Patientin ist schwanger, stillt oder erwartet innerhalb der geplanten Studiendauer ein Kind, beginnend mit dem Screening bis 120 Tage nach der letzten Dosis von Pembrolizumab, bzw. Placebo und 210 Tage nach der letzten Dosis Chemotherapie.</p> <p>20. Die Patientin hatte eine allogene Gewebe-/Feststofftransplantation.</p> <p>21. Eine bekannte psychiatrische Störung oder ein Substanzmissbrauch, der die Zusammenarbeit mit den Anforderungen der Studie beeinträchtigen würde.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		22. Die Patientin hat eine Vorgeschichte oder aktuelle Anzeichen einer Erkrankung, Therapie oder Laboranomalie, die die Ergebnisse der Studie verfälschen oder die Teilnahme des Patienten während der gesamten Dauer der Studie beeinträchtigen könnte oder nach Ansicht des behandelnden Prüfarztes nicht im besten Interesse des Patienten liegt, an der Studie teilzunehmen.
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Es gab 151 Zentren in den folgenden 19 Ländern: Argentinien, Australien, Chile, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Peru, Republik Korea, Russland, Spanien, Taiwan, Türkei, Ukraine und Vereinigte Staaten von Amerika.
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patientinnen werden im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme aufgeteilt. <b>Arm 1:</b> Pembrolizumab 200 mg + Chemotherapie ± Bevacizumab Q3W (alle 3 Wochen) <b>Arm 2:</b> Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab Q3W  In den Behandlungsarmen 1 und 2 hat der Prüfarzt vor der Randomisierung eines der folgenden 4 Behandlungsschemata ausgewählt: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i. v. Infusion + Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> i. v. Infusion</li> <li>2. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i. v. Infusion + Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> i. v. Infusion + Bevacizumab 15 mg/kg i. v. Infusion</li> <li>3. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i. v. Infusion + Carboplatin AUC 5 i. v. Infusion</li> <li>4. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i. v. Infusion + Carboplatin AUC 5 i. v. Infusion + Bevacizumab 15 mg/kg i. v. Infusion</li> </ol>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von	<b>Primäre Zielkriterien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) nach RECIST 1.1, wie vom Prüfarzt beurteilt Hypothese (H1): Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab ist Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab in Bezug auf das PFS gemäß RECIST 1.1 überlegen, wie vom Prüfarzt für die Gruppe mit einem Combined Positive Score (CPS) ≥ 1 beurteilt. Hypothese (H2): Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab ist Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab in Bezug auf das PFS gemäß RECIST 1.1 nach Einschätzung des Prüfarztes für alle Patienten überlegen. Hypothese (H3): Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab ist Placebo in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab in Bezug auf das PFS</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsinstrumenten	<p>gemäß RECIST 1.1 nach Einschätzung des Prüfarztes für die CPS <math>\geq</math> 10-Gruppe überlegen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vergleich des Gesamtüberlebens (OS)</li> </ul> <p>Hypothese (H4): Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie <math>\pm</math> Bevacizumab ist Placebo in Kombination mit Chemotherapie <math>\pm</math> Bevacizumab in Bezug auf das OS für die CPS <math>\geq</math> 1-Gruppe überlegen.</p> <p>Hypothese (H5): Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie <math>\pm</math> Bevacizumab ist Placebo in Kombination mit Chemotherapie <math>\pm</math> Bevacizumab in Bezug auf das OS für alle Patienten überlegen.</p> <p>Hypothese (H6): Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie <math>\pm</math> Bevacizumab ist Placebo in Kombination mit Chemotherapie <math>\pm</math> Bevacizumab in Bezug auf das OS für die CPS <math>\geq</math> 10-Gruppe überlegen.</p> <p><b>Sekundäre Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bewertung der objektiven Ansprechrate (ORR), der Dauer des Ansprechens (DOR) und der 12-Monats-PFS-Rate gemäß RECIST 1.1 nach Bewertung durch den Prüfarzt</li> <li>- Beurteilung des PFS nach RECIST 1.1, bewertet durch eine verblindete unabhängige zentrale Überprüfung (BICR)</li> <li>- Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit anhand des Anteils der unerwünschten Ereignisse (UE)</li> <li>- Bewertung der Veränderungen in der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) anhand der globalen Punktzahl des QLQ-C30 der Europäischen Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs (EORTC)</li> </ul> <p><b>Explorative Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluierung der ORR, DOR und 12-Monats-PFS-Rate gemäß RECIST 1.1, bewertet durch BICR</li> <li>- Bewertung des PFS anhand des modifizierten RECIST 1.1 für immunbasierte Therapeutika (iRECIST), wie vom Prüfer beurteilt</li> <li>- Identifizierung molekularer (genomischer, metabolischer und/oder proteomischer) Biomarker, die auf klinisches Ansprechen/Resistenz, Sicherheit, pharmakodynamische Aktivität und/oder den Wirkmechanismus von Pembrolizumab und anderen Behandlungen hinweisen können</li> <li>- Bewertung von Veränderungen in der HRQoL-Bewertung mit den Instrumenten EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24 und European Quality of Life (EuroQoL) EQ-5D-5L</li> <li>- Charakterisierung des Nutzens anhand des EuroQoL EQ-5D-5L</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach	<b>Amendment 3 (31. Januar 2020)</b>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Studienhypothesen und Hauptziele wurden aktualisiert. Die Reihenfolge der Analysegruppen in den Studienhypothesen wurde wie folgt geändert: H1: PFS, CPS <math>\geq</math> 1-Gruppe; H2: PFS, alle; H3: PFS, CPS <math>\geq</math> 10-Gruppe; H4: OS, CPS <math>\geq</math> 1-Gruppe; H5: OS, alle; H6: OS, CPS <math>\geq</math> 10-Gruppe</li> </ul> <p>Begründung: Die Ziele und Hypothesen wurden mit einer aktualisierten Multiplizitätsstrategie auf der Grundlage der aktuellen Ergebnisse des KEYTRUDA<sup>®</sup>-Programms geändert.</p>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geplante Stichprobengröße beträgt etwa 600 Patientinnen (510 Patientinnen für die CPS $\geq$ 1-Gruppe; 300 Patientinnen für die CPS $\geq$ 10-Gruppe) mit 300 Patientinnen in jedem Arm. Die Studie ist ereignisgesteuert und wird abgeschlossen, sobald genügend Ereignisse eingetreten sind, um die Wirksamkeit für das PFS und das OS zu bestimmen. Bei den geplanten PFS-Analysen für alle Patientinnen (N = 600) mit etwa 432 und 508 Ereignissen zwischen den beiden Armen hat die Studie eine Power von 91 %, um ein Hazard Ratio von 0,70 auf dem Signifikanzniveau von 0,004 zu ermitteln. Mit 289, 378 und 445 Ereignissen zwischen den beiden Armen bei den geplanten OS-Zwischen- und Abschlussanalysen hat die Studie eine Aussagekraft von 90 %, um ein Hazard Ratio von 0,72 auf dem Signifikanzniveau von 0,016 nachzuweisen.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Ein externes Datenüberwachungskomitee (eDMC) dient als primärer Prüfer der Ergebnisse der Zwischenanalysen der Studie und gibt Empfehlungen für den Abbruch der Studie oder für Protokolländerungen an ein Executive Oversight Committee (EOC) des Sponsors. Empfiehlt das eDMC Änderungen an der Gestaltung des Prüfplans oder den Abbruch der Studie, kann dieses Exekutivkomitee (und möglicherweise auch anderes begrenztes Sponsorpersonal) für die Ergebnisse auf der Behandlungsebene entblindet werden, um diesen Empfehlungen nachzukommen. Das Ausmaß der Entblindung von Personen in Bezug auf die Ergebnisse von Zwischenanalysen wird vom entblindeten Statistiker dokumentiert.</p> <p>Die Ergebnisse der Zwischenanalyse auf Behandlungsebene werden dem eDMC durch den unverblindeten Statistiker zur Verfügung gestellt. Vor der endgültigen Entblindung der Studie wird der unverblindete Statistiker nicht in Diskussionen über Änderungen des Prüfplans, statistische Methoden, die Identifizierung von Protokollabweichungen oder Datenvalidierungsbemühungen nach den Zwischenanalysen einbezogen.</p> <p><b>Zwischenanalysen zur Sicherheit</b></p> <p>Nach Abschluss von 2 Behandlungszyklen bei 20 Patienten in der experimentellen Gruppe wird eine Sicherheitsbewertung durch den eDMC durchgeführt. Unerwünschte Ereignisse und Dosisänderungen werden zwischen den Gruppen verglichen. Wenn eine beträchtliche Mehrheit der eingeschriebenen Patienten (d. h. mehr als 80 %) im</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>experimentellen Arm bis zum Ende des zweiten Zyklus eine Dosisänderung benötigt, kann der Sponsor unter Berücksichtigung der Hintergrundrate von unerwünschten Ereignissen und Dosisänderungen bei den Patienten des Kontrollarms eine Änderung des Protokolls in Erwägung ziehen, um die Chemotherapie(dosis(en)) für den Rest der Studie zu reduzieren.</p> <p>Der eDMC wird regelmäßig Zwischenanalysen zur Sicherheit durchführen.</p> <p><b>Amendment 5 (30. Oktober 2020)</b></p> <p>Für diese Studie sind neben der Abschlussanalyse zwei Zwischenanalysen geplant. Die Ergebnisse der Zwischenanalysen werden von der eDMC geprüft. Es ist nicht zu erwarten, dass die Studie abgebrochen wird, bevor die Überlegenheitshypothesen für das Gesamtüberleben angemessen bewertet worden sind. Allerdings können frühere positive Ergebnisse die Grundlage für eine frühere Einreichung der Zulassungsunterlagen auf der Grundlage der Empfehlung des eDMC bilden.</p> <p>Die erste Zwischenanalyse (Zwischenanalyse für PFS und OS) wird durchgeführt, wenn etwa 370 PFS-Ereignisse für die CPS <math>\geq 1</math>-Gruppe beobachtet wurden. Die zweite Zwischenanalyse (endgültige PFS-Analyse und OS-Zwischenanalyse) kann durchgeführt werden, wenn mindestens 435 PFS-Ereignisse für die CPS <math>\geq 1</math>-Gruppe beobachtet wurden.</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung und Randomisierung der Behandlung erfolgt zentral über ein Sprachdialogsystem/integriertes Webdialogsystem (IVRS/IWRS).
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung der Behandlung erfolgt nach den folgenden Kriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Metastasiert (FIGO [2009] Stadium IVB) bei Erstdiagnose (Ja vs. Nein)</li> <li>2. Entscheidung des Prüfarztes, Bevacizumab zu verwenden (Ja vs. Nein)</li> <li>3. PD-L1-Status (CPS &lt; 1, CPS 1 bis &lt; 10, CPS <math>\geq 10</math>)</li> </ol> <p>Hinweis: In der FIGO-Version von 2009 wurde der Befall der para-aortalen Lymphknoten als Stadium IVB eingestuft, während in der FIGO-Version von 2018 der Befall der para-aortalen Lymphknoten nicht als Stadium IVB eingestuft wird. Ein Befall der para-aortalen Lymphknoten wird für die Zwecke der Stratifizierung aller Patientinnen zum Zeitpunkt der Randomisierung als Nachweis einer metastasierten Erkrankung betrachtet.</p>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge	Die Zuteilung und Randomisierung der Behandlung erfolgt zentral über ein IVRS/IWRS.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	(allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
<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?	Alle in Frage kommenden Patientinnen werden nach dem Zufallsprinzip zugewiesen und erhalten eine Behandlungs-/Randomisierungsnummer. Die Behandlungs-/Randomisierungsnummer identifiziert die Patientinnen für alle Verfahren, die nach der Behandlungszuweisung/Randomisierung durchgeführt werden. Sobald eine Behandlungs-/Randomisierungsnummer einer Patientin zugewiesen wurde, kann sie nie wieder einer anderen Patientin zugewiesen werden.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Medikamente wurden intravenös verabreicht und waren, wenn erforderlich, nicht voneinander zu unterscheiden.
<b>12</b>	Statistische Methoden	



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Wirksamkeitsanalysen</b></p> <p>Die Wirksamkeitsanalysen basierten auf der ITT-Population, d. h. den Patientinnen in dem Behandlungsarm, dem sie nach dem Zufallsprinzip zugewiesen wurden, unabhängig davon, ob sie die Studienbehandlung erhielten. Die primären Hypothesen werden durch den Vergleich von PFS und OS mithilfe eines stratifizierten Log-Rank-Tests bewertet. Das Hazard Ratio wird anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells geschätzt. Die Ereignisraten im Zeitverlauf werden innerhalb jeder Behandlungsgruppe anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.</p> <p><b>Sicherheitsanalysen</b></p> <p>Die Sicherheitsanalysen basierten auf der APaT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten. Die Patientinnen wurden in die Behandlungsgruppe aufgenommen, die der tatsächlich erhaltenen Studienbehandlung entspricht. Jede Patientin, die für einen Zyklus die falsche Studienbehandlung, für alle anderen Zyklen jedoch die richtige Behandlung erhielt, wurde in der richtigen Behandlungsgruppe analysiert. Bei allen Patientinnen stimmte dies mit der Behandlungsgruppe überein, in die sie randomisiert worden waren. Bei der Analyse der Sicherheitsergebnisse wird ein mehrstufiger Ansatz verfolgt. Die Stufen unterscheiden sich in Bezug auf die durchzuführenden Analysen. In dieser Studie gibt es keine Ereignisse von Interesse, die eine Erhebung zu Ereignissen der Stufe 1 rechtfertigen. Die Parameter der Stufe 2 werden anhand von Punktschätzungen mit 95 %-Konfidenzintervallen (KI) für Vergleiche zwischen den Gruppen bewertet; für die Sicherheitsparameter der Stufe 3 werden nur Punktschätzungen nach Behandlungsgruppe angegeben. Das 95 %-KI für die prozentualen Unterschiede zwischen den Behandlungen werden nach der Methode von Miettinen und Nurminen ermittelt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Um festzustellen, ob der Behandlungseffekt über verschiedene Untergruppen hinweg konsistent ist, wird der Behandlungseffekt zwischen den Gruppen für PFS und OS (mit einem nominalen 95 %-KI) geschätzt und nach Behandlungsgruppe innerhalb jeder Kategorie der folgenden Klassifizierungsvariablen aufgetragen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stratifizierungsfaktoren <ul style="list-style-type: none"> <li>o Metastasiert (FIGO [2009] Stadium IVB) bei Erstdiagnose (Ja vs. Nein)</li> <li>o Entscheidung des Prüfarztes, Bevacizumab zu verwenden (Ja vs. Nein)</li> <li>o PD-L1-Status (CPS &lt; 1, CPS 1 bis &lt; 10, CPS ≥ 10)</li> </ul> </li> <li>- Altersgruppe (&lt; 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)</li> <li>- Herkunft (weiß vs. nicht-weiß)</li> <li>- ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Es wird ein Forest-Plot erstellt, der die geschätzten Punktschätzungen und Konfidenzintervalle für den Behandlungseffekt in den oben aufgeführten Untergruppenkategorien enthält. Die Konsistenz des Behandlungseffekts wird deskriptiv anhand zusammenfassender Statistiken nach Kategorien für die oben aufgeführten Klassifizierungsvariablen bewertet.
<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	Siehe Flow-Chart
<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	<b>25. Oktober 2018</b> Erster Patientenbesuch <b>3. Mai 2021</b> Letzter Patientenbesuch, Cutoff-Tag (Daten)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Diese Studie ist noch nicht abgeschlossen.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

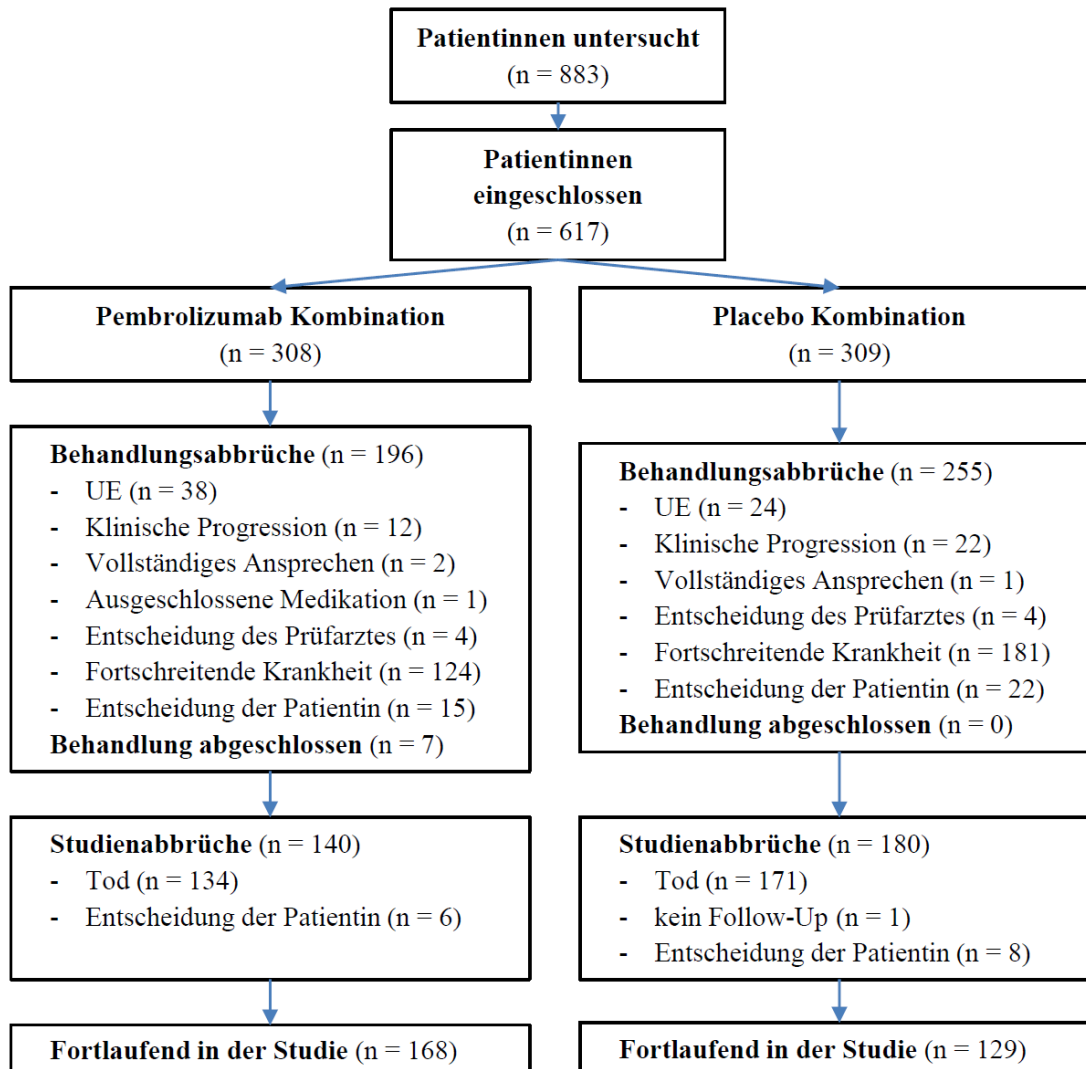


Abbildung 73: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 826

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; UE: Unerwünschtes Ereignis

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 826

Studie: **KEYNOTE 826**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht KEYNOTE 826: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Placebo for the First-Line Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer.	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

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

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

- ja**     **unklar**     **nein**

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

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja**     **unklar**     **nein**

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

---



---

2.

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

- ja**     **unklar**     **nein**

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

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

---

---

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

---

---

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

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

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

---

---

---

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 826 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 826 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser doppelblinden Studie waren Patientinnen 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 826 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:

---

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 826 als niedrig eingestuft. Die Patientinnen als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit als niedrig anzusehen.

---

**Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patientinnen als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Patientinnen als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patientinnen einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod als hoch bewertet.

---

**Endpunkt: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patientinnen als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

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

---

---

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

ja  nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 826 als niedrig eingestuft. Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgte durch den verblindeten Patientinnen. 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 Patientinnen, 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, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Rücklaufquoten betragen bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24, EQ-5D VAS) bis Woche 15 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 18 betragen die Rücklaufquoten erstmals unter 70 % im Vergleichsarm und ab Woche 33 in beiden Behandlungsarmen. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24 und der EQ-5D VAS, befindet sich in Anhang 4-G. Das Verzerrungspotenzial wird für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Ergänzende Morbiditätsendpunkte****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patientinnen als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

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

---

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 826 als niedrig eingestuft. Die Patientinnen als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Die ergänzenden Morbiditätsendpunkte wurden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patientinnen einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für die ergänzenden Morbiditätsendpunkte ist somit als niedrig anzusehen.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patientinnen als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

---

---

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

ja       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:

---

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 826 als niedrig eingestuft. Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch den verblindeten Patientinnen. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9-Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung Patientenerberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Rücklaufquoten betragen bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24, EQ-5D VAS) bis Woche 15 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 18 betragen die Rücklaufquoten erstmals unter 70 % im Vergleichsarm und ab Woche 33 in beiden Behandlungsarmen. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24 und der EQ-5D VAS, befindet sich in Anhang 4-G. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität als niedrig eingestuft.

---

#### Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patientinnen als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

---

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       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:

---

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 826 als niedrig eingestuft. Die Patientinnen als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist somit als niedrig anzusehen.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patientinnen als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       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:

---

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 826 als niedrig eingestuft. Die Patientinnen als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ist somit als niedrig anzusehen.

---

**Endpunkt: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patientinnen als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---



---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       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:

---

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 826 als niedrig eingestuft. Die Patientinnen als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Der Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) 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: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

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

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

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---

2.

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

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patientinnen 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 Patientinnen und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patientinnen waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patientinnen 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 Patientinnen 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 Patientinnen 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 Patientinnen 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 Patientinnen sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patientinnen transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patientinnen 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-Patientinnen 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-Patientinnen (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-Patientinnen 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.