

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 18.07.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik.....	27
4.2.1 Fragestellung.....	27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	32
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	41
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	43
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	46
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	46
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	47
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	47
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	48
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden.....	50
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	52
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	53
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	54
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	55
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	61
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	61
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	62
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	64
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	65
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	67
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	69

4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	70
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT	70
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	75
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	77
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	77
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	77
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	77
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	77
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	78
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	78
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	80
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	80
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	80
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	81
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	81
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	82
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	82
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	83
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	83
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	84
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Weitere Untersuchungen	84
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	84
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	85
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	91
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	92
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen.....	94
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	96
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	96
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	125
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus Weiteren Untersuchungen	127
4.3.2.3.3.1	Mortalität– Weitere Untersuchungen	129
4.3.2.3.3.2	Morbidität – Weitere Untersuchungen	140
4.3.2.3.3.3	Nebenwirkungen – Weitere Untersuchungen.....	152
4.3.2.3.3.4	Subgruppenanalysen – Weitere Untersuchungen	194
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen.....	195
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	197
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	197
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	198
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	206
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	206
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	206

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	207
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	207
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	208
4.6	Referenzliste.....	209
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		212
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		221
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		225
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		239
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		384
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		416
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse		452

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	35
Tabelle 4-2 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Zusatznutzen.....	37
Tabelle 4-3 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich mit der zVT zum medizinischen Zusatznutzen (Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen).....	38
Tabelle 4-4 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich mit der zVT zum medizinischen Zusatznutzen (Trifluridin/Tipiracil)	39
Tabelle 4-5: Übersicht der durchgeführten Auswertungen der Teilpopulation A1 im vorliegenden Anwendungsgebiet	50
Tabelle 4-6: Übersicht der durchgeführten Auswertungen der Teilpopulation A2 im vorliegenden Anwendungsgebiet	50
Tabelle 4-7: Übersicht der verwendeten Daten und dargestellten indirekten Vergleiche der Teilpopulation A1 im vorliegenden Anwendungsgebiet	57
Tabelle 4-8: Übersicht der verwendeten Daten und der dargestellten indirekten Vergleiche der Teilpopulation A2 im vorliegenden Anwendungsgebiet	57
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	73
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-22 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	76
Tabelle 4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	76
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	78
Tabelle 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	78
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	79
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	79
Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	79
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	81
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	82
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	82
Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	83
Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen.....	85
Tabelle 4-34: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen	85
Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT	92
Tabelle 4-36: Suchbegriffe für die Suche auf der Internetseite des G-BA für Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT.....	93
Tabelle 4-37: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT.....	94
Tabelle 4-38: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT	95
Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen...	98
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen.....	103
Tabelle 4-41: Charakterisierung der Teilpopulation A1 – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 164).....	104

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Teilpopulation A1 – Weitere Untersuchungen für indirekte Vergleiche (KEYNOTE 164 vs. Studie AGEO).....	106
Tabelle 4-43: Charakterisierung der Teilpopulation A1 (Therapieabbrecher, Studienabbrechern) – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 164)	106
Tabelle 4-44: Charakterisierung der Teilpopulation A2 – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 164)	108
Tabelle 4-45: Charakterisierung der Teilpopulation A2 – Weitere Untersuchungen für indirekte Vergleiche (KEYNOTE 164 vs. RECURSE + TERRA).....	109
Tabelle 4-46: Charakterisierung der Teilpopulation A2 (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 164)	110
Tabelle 4-47: Gewichtung der Baseline-Charakteristika für Teilpopulation A2 der Studie KEYNOTE 164 – Weitere Untersuchungen für indirekte Vergleiche gemäß MAIC; Variablenset 1 (KEYNOTE 164 vs. RECURSE + TERRA)	111
Tabelle 4-48: Gewichtung der Baseline-Charakteristika für Teilpopulation A2 der Studie KEYNOTE 164 – Weitere Untersuchungen für indirekte Vergleiche gemäß MAIC; Variablenset 3 (KEYNOTE 164 vs. RECURSE + TERRA)	112
Tabelle 4-49: Übersicht zu den durchgeführten Datenschnitten der KEYNOTE 164.....	117
Tabelle 4-50: Gegenüberstellung der maßgeblichen Ein- und Ausschlußkriterien der Studien KEYNOTE 164, RECURSE und TERRA.....	120
Tabelle 4-51: Charakterisierung der systemischen Vortherapie der Studie KEYNOTE 164 für Teilpopulation A1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie – Weitere Untersuchungen.....	123
Tabelle 4-52: Charakterisierung der systemischen Therapien für Teilpopulation A1 im Vergleich zur AGEO-Studie – Weitere Untersuchungen	124
Tabelle 4-53: Charakterisierung der systemischen Vortherapie für die Teilpopulation A2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien – Weitere Untersuchungen.....	124
Tabelle 4-54: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen.....	126
Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen der Teilpopulation A1	127
Tabelle 4-56: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen der Teilpopulation A2	128
Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – Weitere Untersuchungen.....	129
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 164 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A1	131
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben – KEYNOTE 164 vs. AGEO-Studie – Teilpopulation A1	132

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 164 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A2.....	133
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, MAIC Variablenset 3 – KEYNOTE 164 vs. RECURSE + TERRA – Teilpopulation A2.....	135
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, MAIC Variablenset 1 – KEYNOTE 164 vs. RECURSE + TERRA – Teilpopulation A2.....	137
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben des naiven historischen Vergleichs – KEYNOTE 164 vs. RECURSE + TERRA – Teilpopulation A2	138
Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunkts Objektive Ansprechrate – Weitere Untersuchungen.....	140
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Objektive Ansprechrate in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Objektives Ansprechrate der Studie KEYNOTE 164 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A1	142
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens der Studie KEYNOTE 164 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A1	142
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate der Studie KEYNOTE 164 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A2.....	143
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens der Studie KEYNOTE 164 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A2	143
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate, MAIC Variablenset 3 – KEYNOTE 164 vs. RECURSE + TERRA – Teilpopulation A2.....	145
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MAIC Variablenset 1 – KEYNOTE 164 vs. RECURSE + TERRA – Teilpopulation A2	146
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate des naiven indirekten Vergleichs – KEYNOTE 164 vs. RECURSE + TERRA – Teilpopulation A2	147
Tabelle 4-74: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben – Weitere Untersuchungen.....	148
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben Studie KEYNOTE 164 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A1	150
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 164 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A2.....	151
Tabelle 4-78: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – Weitere Untersuchungen.....	152
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten der Studie KEYNOTE 164 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A1.....	155
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten der Studie KEYNOTE 164 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A2.....	157
Tabelle 4-82: Ergebnisse des indirekten Vergleichs gemäß MAIC für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MAIC Variablenset 3 – KEYNOTE 164 vs. RECOURSE + TERRA – Teilpopulation A2.....	160
Tabelle 4-83: Ergebnisse des indirekten Vergleichs gemäß für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MAIC Variablenset 1 worf– KEYNOTE 164 vs. RECOURSE + TERRA – Teilpopulation A2.....	163
Tabelle 4-84: Ergebnisse des naiven indirekten Vergleichs für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 164 vs. RECOURSE + TERRA – Teilpopulation A2.....	164
Tabelle 4-85: Ergebnisse des indirekten Vergleichs gemäß MAIC für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MAIC Variablenset 3 – KEYNOTE 164 vs. RECOURSE + TERRA – Teilpopulation A2	166
Tabelle 4-86: Ergebnisse des indirekten Vergleichs gemäß MAIC für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MAIC Variablenset 1 – KEYNOTE 164 vs. RECOURSE + TERRA – Teilpopulation A2	168
Tabelle 4-87: Ergebnisse des naiven indirekten Vergleichs für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 164 vs. RECOURSE + TERRA – Teilpopulation A2.....	169
Tabelle 4-88: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – Weitere Untersuchungen.....	171
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in Weitere Untersuchungen (gegliedert nach SOC und PT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen – Teilpopulation A1.....	172
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen – Teilpopulation A1	175
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen – Teilpopulation A1.....	176
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen – Teilpopulation A1	177
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen – Teilpopulation A2.....	178
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen – Teilpopulation A2	185

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen – Teilpopulation A2.....	187
Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen – Teilpopulation A2.....	189
Tabelle 4-98: Operationalisierung von Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – Weitere Untersuchungen.....	190
Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	191
Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – Teilpopulation A1	191
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – Teilpopulation A2	193
Tabelle 4-102: Ergebnis zum Gesamtüberleben des naiven indirekten Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 164 und der AGEO-Studie für die Teilpopulation A1	200
Tabelle 4-103: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse des indirekten Vergleichs gemäß MAIC zwischen der Studie KEYNOTE 164 und der gepoolten Ergebnisse der Studien RECURSE + TERRA für die Teilpopulation A2	202
Tabelle 4-104: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	206
Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 164	385
Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AGEO	391
Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RECURSE	395
Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TERRA.....	406
Tabelle 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 164	417
Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AGEO	424
Tabelle 4-111 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RECURSE	431
Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TERRA.....	438

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT (Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR Substanzen).....	89
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT (Trifluridin/Tipiracil).....	90
Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A1	131
Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 164 vs. der AGEO-Studie – Teilpopulation A1 ...	132
Abbildung 7: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A2	134
Abbildung 8: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A2	136
Abbildung 9: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 164 und der Studien RE COURSE + TERRA – Teilpopulation A2	138
Abbildung 10: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 164 und der Studien RE COURSE + TERRA – Teilpopulation A2	139
Abbildung 11: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A1	150
Abbildung 12: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A2	151
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A1	155
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A1.....	156
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A1.....	156
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A1	157
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A2	158
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A2	158

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A2.....	159
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A2.....	159
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A2.....	162
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A2.....	164
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 164 und der Studien RE COURSE + TERRA – Teilpopulation A2	165
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A2.....	167
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A2.....	169
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 164 und der Studien RE COURSE + TERRA – Teilpopulation A2..	170
Abbildung 27: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A1...	192
Abbildung 28: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A1	192
Abbildung 29: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A2...	193
Abbildung 30: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A2	194
Abbildung 31 (Anhang): Flow-Chart für Studie KEYNOTE 164.....	390
Abbildung 32 (Anhang): Flow-Chart für Studie AGEO.....	394
Abbildung 33 (Anhang): Flow-Chart für Studie RE COURSE.....	405
Abbildung 34 (Anhang): Flow-Chart für Studie TERRA.....	415

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AD	Aggregierte Daten
AEOSI	Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AGEO	Association des Gastro-entérologues Oncologues
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome (erworbenes Immunschwächesyndrom)
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
APaT	All-Participants-as-Treated
ASaT	All-Subjects-as-Treated
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AT	As-Treated
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
BOR	Best Overall Response (bestes Gesamtansprechen)
BRAF	V-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1
BSC	Best Supportive Care
CAPOX	Capecitabin + Oxaliplatin
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (komplettes Ansprechen)
CRC	Colorectal Cancer (Kolorektalkarzinom)
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
DOR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)

Abkürzung	Bedeutung
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FOLFIRI	5-FU + Folinsäure + Irinotecan
FOLFOX	5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GM-CSF	Granulocyte-macrophage Colony-stimulating Factor (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie stimulierender Faktor)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
IA	Interimsanalyse
ICR	Independent Central Review (unabhängiger zentraler Review)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IHC	Immunhistochemie
IPD	Individuelle Patientendaten
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Radiologist Review (unabhängiger radiologischer Review)
ITT	Intention-to-Treat
i. v.	Intravenös
IWRS	Interaktives Web-Response-System
JCO	Journal of Clinical Oncology
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
MAIC	Matching Adjusted Indirect Comparison
mCRC	Metastatic Colorectal Cancer (metastasierendes Kolorektalkarzinom)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MRT	Magnetresonanztomografie
MSI	Mikrosatelliten-Instabilität

Abkürzung	Bedeutung
MSI-H	Microsatellite Instability - High (hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
NRAS	Neuroblastoma Rat Sarcoma
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerasekettenreaktion)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PDMA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PR	Partial Response (partiellles Ansprechen)
PT	Preferred Term
RAS	Rat Sarcoma
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria for Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)/Stable Disease (stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTF	Time to Treatment Failure (Zeit bis zum Therapieversagen)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (oberer Normwert)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor)
VerfO	Verfahrensordnung
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abkürzung	Bedeutung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

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

Das vorliegende Modul 4 A bezieht sich auf das Teil-Anwendungsgebiet A des nicht resezierbaren oder metastasierten **Kolorektalkarzinoms** nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Therapie.

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

„Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der Art und Anzahl an Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch Anti-VEGF- und Anti-VEGFR-Substanzen induzierten Toxizität unter Auswahl von:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab
- Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab
- 5-Fluorouracil ± Folinsäure ± Bevacizumab
- Capecitabin ± Bevacizumab
- Irinotecan als Monotherapie
- Panitumumab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)
- Cetuximab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)
- Trifluridin/Tipiracil
- Irinotecan + Cetuximab (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)

- Encorafenib + Cetuximab (nur für Patienten mit BRAF-V600E-Mutation)“ (1)

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT. Im Sinne eines pragmatischen Vorgehens mit Fokussierung auf die bestverfügbare Evidenz unter Berücksichtigung der Art und Anzahl der Vortherapien der untersuchten Patientenpopulation in der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 164 (siehe auch Abschnitt 4.2.1 sowie Abschnitt 3.1.2 in Modul 3 A) werden folgende Therapieoptionen im Rahmen der vom G-BA definierten, patientenindividuellen Therapie für die Herleitung des Zusatznutzens gewählt:

- Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime ± Anti-vaskulärer-endothelialer-Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)- oder Anti-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)-Substanzen für Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie (Teilpopulation A1)
- Trifluridin/Tipiracil für Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien (Teilpopulation A2)

Die Bewertung des Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der ausgewählten zVT wird auf Grundlage indirekter Vergleiche zwischen der einarmigen Studie KEYNOTE 164 und Studien mit der zVT unter Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz vorgenommen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2).

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

Datenquellen

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

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

Bei der Suche nach Studien für indirekte Vergleiche konnte für beide Teilpopulationen die einarmige Zulassungsstudie KEYNOTE 164 identifiziert werden. Für Teilpopulation A1 wurde in der Suche nach der zVT die retrospektive Association des Gastro-entérologues Oncologues (AGEO)-Studie identifiziert. Für Teilpopulation A2 wurde bei der Selektion der Suche nach der zVT keine relevante Studie identifiziert, welche auch den MSI-H Status der Tumore berücksichtigt. Eine Re-evaluierung der in der Suche ausgeschlossenen Studien führte zum Einschluss der Studien REOURSE und TERRA.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

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

Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Aufgrund fehlender direkter Vergleichsstudien, erfolgt die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens auf Basis indirekter Vergleiche. Für den indirekten Vergleich zwischen Pembrolizumab und der zVT wird auf Seiten der Intervention die zulassungsbegründende Studie KEYNOTE 164 herangezogen. Bei der Studie KEYNOTE 164 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige, Phase-II-Kohortenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertes (Stadium IV) Kolorektalkarzinom und MSI-H oder dMMR, die mindestens eine systemische Therapie erhalten haben.

Für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet A „**Kolorektalkarzinom**“ wurden für die vorliegende Nutzenbewertung durch MSD zwei Teilpopulationen unter Berücksichtigung der Art und Anzahl der Vortherapie definiert:

- Teilpopulation A1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie
- Teilpopulation A2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt getrennt für die beiden Teilpopulation A1 und A2.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen für Teilpopulation A1

Für die Teilpopulation A1 steht ein naiver indirekter Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 164 auf Seite der Intervention und der retrospektiven AGEO-Studie auf Seite der zVT zur Verfügung. Da es sich bei den in die AGEO-Studie eingeschlossenen Patienten ausschließlich um Patienten mit Kolorektalkarzinom und MSI-H oder dMMR handelt, wurde diese trotz der Limitationen bezüglich des Studiendesigns als bestverfügbare Evidenz identifiziert. Eine ausreichende Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen der Studien KEYNOTE 164 und AGEO ist im Hinblick auf die in beiden Studien erhobenen Charakteristika gegeben, was den naiven indirekten Vergleich zwischen Pembrolizumab und Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen für Patienten der Teilpopulation A1 rechtfertigt. Die nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation A1 umfasst nur diejenigen Patienten der Studie KEYNOTE 164 mit genau einer systemischen Vortherapie.

Die Studie KEYNOTE 164 berichtet für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevante Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, und Nebenwirkungen. Für Teilpopulation A1 liegen nutzenbewertungsrelevante Ergebnisse auf Basis eines naiven indirekten Vergleichs von Pembrolizumab mit der zVT für den Endpunkt Gesamtüberleben vor.

Tabelle 4-A: Ergebnis zum Gesamtüberleben des naiven indirekten Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 164 und der AGEO-Studie für die Teilpopulation A1

Studie: KEYNOTE 164 vs. AGEO-Studie	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Teilpopulation A1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie								
Mortalität								
Gesamtüberleben	30	14 (46,7)	Nicht erreicht [17,5; -]	136	71 (52,2)	21,6 [14,2; 25,3]	0,54 [0,30; 0,98]	0,043
Weiterführende Informationen zu den statistischen Berechnungen, Datenschnitten und Patientenpopulationen befinden sich in Abschnitt 4.3 AGEO: Association des Gastro-entérologues Oncologues; KI: Konfidenzintervall								

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den naiven indirekten Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 164 und der retrospektiven AGEO-Studie zeigt sich für Teilpopulation A1 für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,54 [0,30; 0,98]; p = 0,043) zugunsten von Pembrolizumab. In der Studie KEYNOTE 164 lag die Überlebensrate zu Monat 24 bei 66,5 % (95 %-KI: [46,7; 80,4]) und zu Monat 36 bei 54,8 % (95 %-KI: [34,9; 70,9]) unter Therapie mit Pembrolizumab. Die mediane Überlebenszeit war zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht erreicht. Bei Patienten, die in der AGEO-Studie eine Chemotherapie (Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen) erhalten haben, betrug die mediane Überlebenszeit 21,6 Monate.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab zeigt sich gegenüber der zVT Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Die Überlebensdauer der Patienten konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich ein **nicht quantifizierbarer** Zusatznutzen für Pembrolizumab gegenüber der zVT Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime.

Morbidität

Objektive Ansprechrate

Für Teilpopulation A1 liegen keine vergleichenden Daten in Form eines naiven indirekten Vergleichs vor, da im Rahmen der für die Nutzenbewertung relevanten AGEO-Studie keine Daten zu objektiven Ansprechraten untersucht wurden. Die objektive Ansprechrate ist wie in Abschnitt 4.2.5.2.2 beschrieben für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nutzenbewertungsrelevant und wird daher unterstützend für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Der Anteil der Patienten in der Teilpopulation A1 mit objektivem Ansprechen lag in der Studie KEYNOTE 164 für Pembrolizumab bei 33,3 %. Von 30 Patienten erreichten 2 Patienten (6,7 %) ein komplettes Ansprechen und 8 Patienten (26,7 %) ein partielles Ansprechen.

Nebenwirkungen

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

Für Teilpopulation A1 liegen keine vergleichenden Daten in Form eines naiven indirekten Vergleichs zu Nebenwirkungen vor, da in der für die Nutzenbewertung relevanten AGEO-Studie keine unerwünschten Ereignisse berichtet wurden.

Gesamtfazit: Kolorektalkarzinom in Teil-Anwendungsgebiet A für Teilpopulation A1

Für die Teilpopulation A1 steht ein naiver indirekter Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 164 auf Seite der Intervention und der retrospektiven AGEO-Studie auf Seite der zVT für den Endpunkt Gesamtüberleben zur Verfügung. Da es sich bei den in die AGEO-Studie eingeschlossenen Patienten ausschließlich um Patienten mit Kolorektalkarzinom und MSI-H oder dMMR handelt, wurde diese trotz der Limitationen bezüglich des Studiendesigns als bestverfügbare Evidenz identifiziert. Es ist davon auszugehen, dass die beobachteten Effekte klinisch relevant und aussagekräftig sind.

Zusammenfassend handelt es sich bei Pembrolizumab um eine sehr wirksame und verträgliche Therapieoption bei Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR. Die Überlebensdauer der Patienten konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab deutlich verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden. Pembrolizumab hat sich bereits als Therapiestandard in der Erstlinientherapie beim metastasierenden Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR Tumoren basierend auf der RCT KEYNOTE 177 etabliert. Die erheblichen Vorteile einer Therapie mit Pembrolizumab bei Patienten, deren Erkrankung unter oder nach einer Chemotherapie fortschreitet, werden durch die Daten der Studie KEYNOTE 164 und durch die bestverfügbare Evidenz aus einem naiven indirekten Vergleich beim Gesamtüberleben belegt. Aufgrund des einarmigen Designs der eingeschlossenen Studien und bei indirekten Vergleichen per se ist von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Die Aussagesicherheit zum medizinischen Zusatznutzen ist daher als „Anhaltspunkt“ und das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar einzustufen.

In der Gesamtschau und unter Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz zeigt sich für Teilpopulation A1 ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT (Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen für Teilpopulation A2

Für die Teilpopulation A2 steht ein indirekter Vergleich gemäß Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) zwischen der Studie KEYNOTE 164 auf Seite der Intervention und den randomisierten und kontrollierten Studien RECURSE und TERRA auf Seite der zVT zur Verfügung. Die für Trifluridin/Tipiracil zulassungsbegründenden Studien RECURSE und TERRA stellen trotz der fehlenden Angaben zum MSI-H Status im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet A in Teilpopulation A2 die bestverfügbare Evidenz dar. Die nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation A2 umfasst nur diejenigen Patienten der Studie KEYNOTE 164 mit mindestens zwei systemischen Vortherapien.

Die Studie KEYNOTE 164 berichtet für die vorliegende Nutzenbewertung patienten- und nutzenbewertungsrelevante Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, und Nebenwirkungen. Für Teilpopulation A2 liegen nutzenbewertungsrelevante Ergebnisse auf

Basis eines indirekten Vergleichs gemäß MAIC von Pembrolizumab mit der zVT für den Endpunkt Gesamtüberleben, objektives Ansprechen und Nebenwirkungen (Schwere und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) vor. Unterstützend werden die Ergebnisse auf Basis des naiven indirekten Vergleiches zwischen der Studie KEYNOTE 164 und den randomisierten und kontrollierten Studien RECURSE und TERRA gezeigt.

Tabelle 4-B: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse des indirekten Vergleichs gemäß MAIC zwischen der Studie KEYNOTE 164 und der gepoolten Ergebnisse der Studien RECURSE + TERRA für die Teilpopulation A2

Studie: KEYNOTE 164 vs. RECURSE + TERRA	Pembrolizumab			Trifluridin/Tipiracil + BSC			Pembrolizumab vs. Trifluridin/Tipiracil + BSC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95 %-KI]	N ^f	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95 %-KI]	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Teilpopulation A2: Patienten nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien								
Mortalität - Gesamtüberleben								
MAIC	75,2	41 (54,5)	39,0 [24,9; -]	595	509 (85,5)	7,2 [6,8; 7,9]	HR: 0,16 [0,11; 0,25]	< 0,001
Naiver indirekter Vergleich	94	55 (58,5)	34,4 [21,6; 58,0]	595	509 (85,5)	7,2 [6,8; 7,9]	HR: 0,21 [0,15; 0,30]	< 0,001
Morbidität - Objektive Ansprechrates								
MAIC	75,2	23,8 (31,7)		595	9 (1,5)		RR: 20,9 [10,1; 43,5]	< 0,001
Naiver indirekter Vergleich	94	32 (34,0)		595	9 (1,5)		RR: 22,5 [11,1; 45,6]	< 0,001
Nebenwirkungen - Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
MAIC	75,2	32 (42,6)	Nicht erreicht [38,7; -]	591	171 (28,9)	50,4 [38,5; -]	HR: 0,83 [0,54; 1,29]	0,415
Naiver indirekter Vergleich	94	40 (42,6)	Nicht erreicht [38,7; -]	591	171 (28,9)	50,4 [38,5; -]	HR: 0,91 [0,63; 1,31]	0,604
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-5)								
MAIC	75,2	39 (51,9)	55,1 [17,4; -]	581	392 (67,5)	7,7 [6,4; 8,1]	HR: 0,35 [0,23; 0,53]	< 0,001
Naiver indirekter Vergleich	94	52 (55,3)	30,9 [15,3; 87,3]	581	392 (67,5)	7,7 [6,4; 8,1]	HR: 0,41 [0,30; 0,56]	< 0,001
Weiterführende Informationen zu den statistischen Berechnungen, Datenschnitten und Patientenpopulationen befinden sich in Abschnitt 4.3								
a: Für die Endpunktkategorien Mortalität: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Mediane Ereigniszeit in Wochen.								
BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MAIC: Matching Adjusted Indirect Comparison; RR: relatives Risiko								

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den indirekten Vergleich zwischen Pembrolizumab aus der Studie KEYNOTE 164 und der zVT aus einer gepoolten Analyse der Studien RECURSE und TERRA zeigt sich für die Teilpopulation A2 für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab.

- MAIC: HR [95 %-KI]: 0,16 [0,11; 0,25]; $p < 0,001$
- Naiver Vergleich: HR [95 %-KI]: 0,21 [0,15; 0,30]; $p < 0,001$

Die mediane Überlebenszeit betrug bei Patienten, die mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 164 behandelt wurden, 39,0 Monate, und bei Patienten die mit Trifluridin/Tipiracil + Best Supportive Care (BSC) behandelt wurden, 7,2 Monaten. Dies entspricht einem Überlebensvorteil für Pembrolizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil + BSC von 31,8 Monaten.

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

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

Morbidität

Objektive Ansprechrate

Der Anteil der Patienten in der Teilpopulation A2 mit objektivem Ansprechen lag in der Studie KEYNOTE 164 für Pembrolizumab bei 34 %. Von insgesamt 32 Patienten mit Ansprechen erreichten 10 Patienten ein komplettes Ansprechen und 22 Patienten ein partielles Ansprechen.

Nach dem Matching lag das objektive Ansprechen in der Studie KEYNOTE 164 für Pembrolizumab bei 31,7 %. Unter Trifluridin/Tipiracil + BSC lag das objektive Ansprechen in einer gepoolten Auswertung der Studien RECURSE + TERRA bei 1,5 %.

Im indirekten Vergleich zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Trifluridin/Tipiracil + BSC.

- MAIC: Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 20,9 [10,1; 43,5]; $p < 0,001$
- Naiver Vergleich: RR [95 %-KI]: 22,5 [11,1; 45,6]; $p < 0,001$

Die objektive Ansprechrates ist wie in Abschnitt 4.2.5.2.2 beschrieben für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nutzenbewertungsrelevant und wird daher unterstützend für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für die Teilpopulation A2 kann bei der objektiven Ansprechrates eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens abgeleitet werden, die Effekte sind als nachhaltig und klinisch relevant einzustufen. In der vorliegenden Behandlungssituation kann der beobachtete Effekt als **dramatisch** angesehen werden.

Für den Endpunkt Objektive Ansprechrates ergibt sich ein Zusatznutzen **erheblichen Ausmaßes** für Pembrolizumab gegenüber der zVT Trifluridin/Tipiracil.

Nebenwirkungen

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

Für die Teilpopulation A2 sind Daten für einen indirekten Vergleich gemäß MAIC zwischen Pembrolizumab aus der Studie KEYNOTE 164 und der zVT Trifluridin/Tipiracil aus einer gepoolten Analyse der Studien RECURSE + TERRA verfügbar.

Es zeigt sich ein numerischer Vorteil für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil + BSC, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

- MAIC: HR [95 %-KI]: 0,83 [0,54; 1,29]; p = 0,415
- Naiver Vergleich: HR [95 %-KI]: 0,91 [0,63; 1,31]; p = 0,604

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil + BSC.

- MAIC: HR [95 %-KI]: 0,35 [0,23; 0,53]; p < 0,001
- Naiver Vergleich: HR [95 %-KI]: 0,41 [0,30; 0,56]; p < 0,001

Unter Therapie mit Pembrolizumab traten bei deutlich weniger Patienten schwerwiegende und schwerer Nebenwirkungen auf als unter Therapie mit der zVT Trifluridin/Tipiracil. Es wurden insgesamt keine neuen Sicherheitssignale für die etablierte Therapie mit Pembrolizumab identifiziert. Für die Teilpopulation A2 kann ein Zusatznutzen **erheblichen Ausmaßes für Pembrolizumab** in der Kategorie Nebenwirkungen abgeleitet werden.

Gesamtfazit: Kolorektalkarzinom in Teil-Anwendungsgebiet A für Teilpopulation A2

Für die Teilpopulation A2 steht ein indirekter Vergleich gemäß MAIC zwischen der Studie KEYNOTE 164 auf Seite der Intervention und den randomisierten und kontrollierten Studien RECURSE und TERRA auf Seite der zVT für die Endpunkte Gesamtüberleben, objektives

Ansprechen und Nebenwirkungen (Schwere und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) zur Verfügung.

Die beobachteten Effektstärken sowohl für das Gesamtüberleben als auch für die objektive Ansprechraten liegen im Bereich eines **dramatischen Effekts**. Es ist daher davon auszugehen, dass die beobachteten Effekte klinisch relevant und aussagekräftig sind und nicht allein durch Störgrößen oder Zufallsbefunde erklärbar sind. Zudem zeigen sich deutlich geringere Raten bei den schwerwiegenden und schweren Nebenwirkungen durch eine Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zur zVT Trifluridin/Tipiracil.

Zusammenfassend handelt es sich bei Pembrolizumab um eine sehr wirksame und verträgliche Therapieoption bei Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR. Die Vorteile einer Therapie mit Pembrolizumab bei Patienten, deren Erkrankung unter oder nach mindestens zwei systemischen Chemotherapien fortschreitet, werden durch die Daten der Studie KEYNOTE 164 und durch die bestverfügbare Evidenz aus indirekten Vergleichen gemäß MAIC belegt. Bei dem Design der eingeschlossenen Studien (zum Teil einarmig, retrospektiv) und bei indirekten Vergleichen per se ist von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Die Aussagesicherheit zum medizinischen Zusatznutzen ist daher als „Anhaltspunkt“ und das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar einzustufen.

In der Gesamtschau und unter Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz zeigt sich für Teilpopulation A2 ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Pembrolizumab im Vergleich zur zVT Trifluridin/Tipiracil.

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 grundlegende Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens sowie des medizinischen Zusatznutzens einer Monotherapie mit Pembrolizumab im Vergleich zur zVT bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR, die von dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst sind.

Die Zulassung des vorliegenden Anwendungsgebietes mit den fünf Tumorentitäten begründet sich auf den Phase-II-Studien KEYNOTE 164 und KEYNOTE 158. Die Studie KEYNOTE 164 ist eine einarmige multizentrische Studie mit zwei Kohorten, in die Patienten mit metastasierenden und/oder nicht resezierbaren Kolorektalkarzinomen mit MSI-H oder dMMR eingeschlossen wurden: In Kohorte A der Studie KEYNOTE 164 wurden Patienten eingeschlossen, die mindestens zwei systemische Standardtherapieoptionen erhalten hatten. Kohorte B umfasst Patienten, denen zuvor mindestens eine systemische Standardtherapieoption verabreicht wurde.

Die Behandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie ist individuell unterschiedlich und orientiert sich an der Art und

Anzahl der Vortherapien, dem RAS- sowie BRAF-Mutationsstatus und dem Risiko der Anti-VEGF.

Patienten mit einer MSI-H bzw. dMMR stellen mit einem Anteil von nur 6,3-9,7 % einen kleinen Teil der Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom dar, für die bis vor kurzem noch keine Therapiemöglichkeiten vorlagen, die spezifisch zugelassen waren. Vor allem die Heterogenität bezüglich der patientenindividuellen Therapiewahl verhindert die Durchführung einer RCT, da diese eine multiple Stratifizierung erfordern würde. Das geplante Anwendungsgebiet bei Kolorektalkarzinomen mit MSI-H/dMMR wurde zusammen mit der Durchführung der Basket Studie KEYNOTE 158 im Vorfeld mit den regulatorischen Behörden in den USA (Food and Drug Administration, FDA) sowie in Europa (EMA) diskutiert, von diesen bewertet und akzeptiert. Weitere Ausführungen über das Anwendungsgebiet selbst und den Zulassungsprozess in Europa sind in Modul 2 sowie dem Abschnitt 3.1 der Module 3 zu finden.

Vor dem Hintergrund der Nutzenbewertung ohne gesonderte Regelungen für tumorübergreifende Zulassungen, versucht die MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) den Anforderungen bestmöglich gerecht zu werden. Dementsprechend werden im vorliegenden Dossier die vom Anwendungsgebiet umfassten fünf Tumorentitäten jeweils als eigenes Teil-Anwendungsgebiet betrachtet und der Zusatznutzen gegen die jeweilige vom G-BA benannte zVT anhand der bestverfügbaren Evidenz abgeleitet.

Das Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens sowie des medizinischen Zusatznutzens einer Monotherapie mit Pembrolizumab im Vergleich zur zVT zur Behandlung von Tumoren mit MSI-H oder dMMR bei Erwachsenen. Das vorliegende Modul 4 A bezieht sich auf das Teil-Anwendungsgebiet A des nicht resezierbaren oder metastasierenden **Kolorektalkarzinoms** nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab zur Behandlung von Tumoren mit MSI-H oder dMMR bei Erwachsenen (hier: nicht resezierbares oder metastasierendes **Kolorektalkarzinom** nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie). Eine Intervention mit kurativer Zielsetzung kommt nicht mehr in Betracht und die Patienten haben im nicht resezierbaren oder metastasierenden Setting mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten.

Intervention

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierenden Tumoren mit MSI-H oder dMMR und Fortschreiten der Krebserkrankung nach vorheriger Therapie beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab als Monotherapie 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht wird. Die Patienten sollten mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden (2).

Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-404 die zVT für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet A wie folgt fest (1)¹:

„Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der Art und Anzahl an Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch Anti-VEGF- und Anti-VEGFR-Substanzen induzierten Toxizität unter Auswahl von:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab
- Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab
- 5-Fluorouracil ± Folinsäure ± Bevacizumab
- Capecitabin ± Bevacizumab
- Irinotecan als Monotherapie
- Panitumumab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)
- Cetuximab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)
- Trifluridin/Tipiracil
- Irinotecan + Cetuximab (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)
- Encorafenib + Cetuximab (nur für Patienten mit BRAF-V600E-Mutation)“ (1)

Der G-BA führte im Beratungsgespräch aus, dass die Therapieentscheidung für das vorliegende geplante Anwendungsgebiet unter anderem abhängig von der Art und Anzahl der Vortherapien, dem RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des

¹ Das Beratungsgespräch fand ursprünglich basierend auf folgendem geplanten Anwendungsgebiet statt: „KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit MSI-H oder einer dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Therapie in Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin bei Erwachsenen angezeigt“. Im Laufe der Vorbereitungen zur Einreichung der Indikationserweiterung bis zur Zulassungserteilung kam es zu einer Präzisierung des ursprünglich geplanten Anwendungsgebiets. Aus Sicht von MSD hat dies keine Auswirkung auf die vom G-BA vergebene zVT, da das nicht resezierbare oder metastasierende Kolorektalkarzinom nach vorheriger Therapie auch Teil des nun zugelassenen Anwendungsgebietes ist.

Allgemeinzustandes des Patienten sowie der Nebenwirkungsprofile der Wirkstoffe und im Besonderen des Risikos der durch Anti-VEGF- und Anti-vaskulärer-endothelialer-Wachstumsfaktorrezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, VEGFR)-Substanzen induzierten Toxizität wäre.

Vorgehen in der vorliegenden Nutzenbewertung hinsichtlich der vom G-BA festgelegten zVT

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Daten der einarmigen und zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 164 für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens herangezogen. Um diesen Nachweis entsprechend den Anforderungen ohne gesonderte Regelungen für tumorübergreifende Zulassungen erbringen zu können, muss auf historische Vergleiche gegenüber publizierten Daten zur zVT zurückgegriffen werden, insofern im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche und Studienregistersuche keine geeigneten RCT identifiziert werden.

Dabei stellt die zVT „patientenindividuelle Therapie“ eine besondere Herausforderung in der Umsetzung eines historischen Vergleiches dar, da theoretisch alle in der zVT aufgeführten Therapieregime berücksichtigt werden müssten. Im Beratungsgespräch mit dem G-BA führte die Geschäftsstelle aus, dass sofern eine entsprechende Datenlage für einen aussagekräftigen indirekten Vergleich nicht zur Verfügung stünde, eine Fokussierung auf die verfügbare Evidenz im Sinne eines pragmatischen Vorgehens mit entsprechenden Abstrichen bei der erforderlichen Vielfalt der Vergleichstherapie sinnvoll sein kann (1).

Bei Betrachtung der Anzahl und Art der Vortherapien der eingeschlossenen und untersuchten Patienten in der zulassungsbegründenden und nutzenbewertungsrelevanten Studie KEYNOTE 164 erweist sich eine Aufteilung in Patienten, die **eine** vorherige systemische Therapie (Teilpopulation A1) bzw. Patienten, die **mindestens zwei** vorherige systemische Therapien erhalten haben (Teilpopulation A2), als sinnvoll. Die Patienten der Teilpopulation A1 haben in der Erstlinienbehandlung eine Kombinationstherapie aus einem Fluoropyrimidin und Irinotecan oder Oxaliplatin erhalten (siehe Tabelle 4-51). Laut Empfehlungen der S3-Leitlinie erhalten Patienten als Zweitlinientherapie in der Regel ebenfalls eine Kombination aus einem Fluoropyrimidin und Irinotecan oder Oxaliplatin. Patienten, die in der Erstlinie Irinotecan erhalten haben, erhalten Oxaliplatin und umgekehrt. Diese Kombinationstherapie wird ggf. ergänzt um die Gabe monoklonaler Antikörper (z. B. VEGF- oder EGFR-gerichtet) (3).

Mit dieser Empfehlung bezüglich der Zweitlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms lassen sich für den historischen Vergleich im Sinne eines pragmatischen Vorgehens mit Fokussierung auf die verfügbare Evidenz folgende Therapieoptionen zur Umsetzung der vom G-BA festgelegten zVT heranziehen: Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen.

Bei Betrachtung der Vortherapien der in die Studie KEYNOTE 164 eingeschlossenen Patienten der Teilpopulation A2 erhielten alle Patienten eine Chemotherapie und 80 % ein Biologikum (siehe Tabelle 4-53). Davon wurden 50 % der Patienten zuvor bereits mit einer Anti-EGFR-

Substanz und 69 % mit Bevacizumab behandelt. Eine Therapie mit Trifluridin/Tipiracil kam nur bei etwa 5 % der Patienten zum Einsatz. Trifluridin/Tipiracil ist indiziert bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind (4). Der G-BA hat am 01. Oktober 2020 für Trifluridin/Tipiracil + BSC einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber BSC alleine beschlossen (5). Im Hinblick auf die verfügbare Evidenz im Sinne eines pragmatischen Vorgehens (siehe oben) erachtet MSD Trifluridin/Tipiracil für den bestmöglichen und geeigneten Komparator im Rahmen der zVT „patientenindividuellen Therapie“ für die Teilpopulation A2. Dies ergibt sich zusammenfassend durch

- die Vergleichbarkeit des Anwendungsgebietes von Trifluridin/Tipiracil mit der Population von Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien der Studie KEYNOTE 164
- dem geringen Anteil einer Vorbehandlung mit Trifluridin/Tipiracil bei Patienten der Studie KEYNOTE 164 sowie
- dem Ende 2020 durch den G-BA beschlossenen Zusatznutzen für Trifluridin/Tipiracil + BSC.

Zusammenfassend erbringt MSD den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet A „**Kolorektalkarzinom**“ gegenüber der folgenden Therapieoptionen im Rahmen der vom G-BA definierten patientenindividuellen zVT

- Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen für Patienten nach **einer** vorherigen systemischen Therapie (Teilpopulation A1),
- Trifluridin/Tipiracil für Patienten **nach mindestens zwei** vorherigen systemischen Therapien (Teilpopulation A2).

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1.3). Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (6). 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“ (7).

Studientypen

Die Bewertung erfolgt auf Grundlage der bestverfügbaren Evidenz.

- Teilpopulation A1: Die bestverfügbare Evidenz wird durch einen naiven indirekten Vergleich zwischen der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 164 und der AGEO-Studie abgebildet.
- Teilpopulation A2: Die bestverfügbare Evidenz wird durch einen indirekten Vergleich gemäß MAIC sowie einen naiven indirekten Vergleich zwischen der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 164 und den gepoolten Studien RECURSE und TERRA abgebildet.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Vorgehen zum Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

In den jeweiligen Teil-Anwendungsgebieten der vorliegenden Nutzenbewertung wird nach der für das jeweilige Teil-Anwendungsgebiet bestverfügbaren Evidenz für den Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zVT zur Behandlung von Tumoren mit MSI-H oder dMMR bei Erwachsenen gesucht. Für die Suche wird nach dem im Folgenden dargestellten Schema vorgegangen. Liefert ein Schritt keine Ergebnisse, so folgt der nächste Schritt.

Erster Schritt

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

Zweiter Schritt

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

Evidenz erfolgt abhängig von den in den Recherchen identifizierten Studien mit Priorisierung nach absteigendem Evidenzgrad.

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

Dritter Schritt

Konnten auch im zweiten Schritt aufgrund der Einschränkung der Population auf Tumoren mit MSI-H oder dMMR keine Studien identifiziert werden, erfolgt im dritten Schritt eine Re-Selektion und Re-Evaluierung der im zweiten Schritt ausgeschlossenen Studien bzw. Publikationen.

Begründung der Kriterien zum Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Erster Schritt: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientenpopulation

Das dieser Bewertung zugrunde liegende Anwendungsgebiet bezieht sich auf die Behandlung von Tumoren mit MSI-H oder dMMR bei Erwachsenen im Teil-Anwendungsgebiet A des nicht resezierbaren oder metastasierten **Kolorektalkarzinoms** nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.

Prüfintervention

Die Prüfintervention ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Monotherapie, die gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion angewendet werden muss (2).

Vergleichsintervention

Für die Suche nach hochgradiger Evidenz in Form von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wird die vom G-BA im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-407 festgelegte zVT herangezogen (1). Diese lautet wie folgt: Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der Art und Anzahl an Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch Anti-VEGF- und Anti-VEGFR-Substanzen induzierten Toxizität unter Auswahl von:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab
- Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab
- 5-Fluorouracil ± Folinsäure ± Bevacizumab
- Capecitabin ± Bevacizumab
- Irinotecan als Monotherapie
- Panitumumab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)
- Cetuximab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)
- Trifluridin/Tipiracil
- Irinotecan + Cetuximab (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp)
- Encorafenib + Cetuximab (nur für Patienten mit BRAF-V600E-Mutation)

Patientenrelevante Endpunkte

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

Studiendauer/Behandlungsdauer

Die Studiendauer bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, da eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt werden sollte (2).

Studientyp

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

Publikationstyp

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

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

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinom bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Monotherapie 200 mg i. v. alle drei Wochen oder 400 mg i. v. alle sechs Wochen als 30-minütige Infusion (2)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	<p>Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der Art und Anzahl an Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch Anti-VEGF- und Anti-VEGFR-Substanzen induzierten Toxizität unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRI ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab • FOLFIRI ± Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp) • FOLFOX ± Bevacizumab • CAPOX ± Bevacizumab • 5-FU ± Folinsäure ± Bevacizumab • Capecitabin ± Bevacizumab • Irinotecan als Monotherapie • Panitumumab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp) • Cetuximab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp) • Trifluridin/Tipiracil • Irinotecan + Cetuximab (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp) • Encorafenib + Cetuximab (nur für Patienten mit BRAF-V600E-Mutation) 	Nicht E3

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studiendauer / Behandlungsdauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^a
<p>a: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; BRAF: V-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; i. v.: intravenös; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; RAS: Rat Sarcoma; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor</p>		

Zweiter Schritt: Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich

Patientenpopulation

Das dieser Bewertung zugrunde liegende Anwendungsgebiet bezieht sich auf die Behandlung von Tumoren mit MSI-H oder dMMR bei Erwachsenen im Teil-Anwendungsgebiet A des nicht resezierbaren oder metastasierten **Kolorektalkarzinoms** nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.

Prüfintervention

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

- Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel: Die Intervention ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Monotherapie, die gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion angewendet werden muss (2).
- Suchen nach der zVT: Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-407 als zVT eine patientenindividuelle Therapie fest (siehe Abschnitt 4.2.1). Unter Berücksichtigung der Art und Anzahl der Vortherapien der in die Studie KEYNOTE 164 eingeschlossenen Patientenpopulation und im Sinne eines pragmatischen Vorgehens mit Fokussierung auf die beste verfügbare Evidenz wählt MSD im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet A „**Kolorektalkarzinom**“ folgende Therapieoptionen im Rahmen der vom G-BA definierten patientenindividuellen zVT:

- Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen für Patienten nach **einer** vorherigen systemischen Therapie (Teilpopulation A1),
- Trifluridin/Tipiracil für Patienten nach **mindestens zwei** vorherigen systemischen Therapien (Teilpopulation A2).

Vergleichsintervention

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

Patientenrelevante Endpunkte

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

Studiendauer/Behandlungsdauer

Die Studiendauer bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, da eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt werden sollte (2).

Studientyp

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

Publikationstyp

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

Tabelle 4-2 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinom bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Monotherapie 200 mg i. v. alle drei Wochen oder 400 mg i. v. alle sechs Wochen als 30-minütige Infusion (2)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Keine Einschränkungen	

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studiendauer / Behandlungsdauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Alle Studientypen	Nicht E6 ^a
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^b
<p>a: Sollten mehrere Studien unterschiedlichen Evidenzgrades als relevant identifiziert werden, wird/werden nur die Studie(n) des höchsten vorliegenden Evidenzgrades berücksichtigt und alle weiteren über das Kriterium „Studientyp“ ausgeschlossen</p> <p>b: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; i. v.: intravenös; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p>		

Tabelle 4-3 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich mit der zVT zum medizinischen Zusatznutzen (Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen)

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie – eine vorherige systemische Therapie	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Keine Einschränkungen	
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen • 	Nicht E4
E5 Studiendauer / Behandlungsdauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Alle Studientypen	Nicht E6 ^a
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^b

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<p>a: Sollten mehrere Studien unterschiedlichen Evidenzgrades als relevant identifiziert werden, wird/werden nur die Studie(n) des höchsten vorliegenden Evidenzgrades berücksichtigt und alle weiteren über das Kriterium „Studientyp“ ausgeschlossen</p> <p>b: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>	

Tabelle 4-4 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich mit der zVT zum medizinischen Zusatznutzen (Trifluridin/Tipiracil)

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie –mindestens zwei vorherige systemische Therapien	Nicht E1
E2 Prüflintervention	Trifluridin/Tipiracil 35 mg/m ² KOF zweimal täglich oral an Tag 1-5 und Tag 8-12 von jedem 28-Tagezyklus (4)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Keine Einschränkungen	
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen • 	Nicht E4
E5 Studiendauer / Behandlungsdauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Alle Studientypen	Nicht E6 ^a
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^b
<p>a: Sollten mehrere Studien unterschiedlichen Evidenzgrades als relevant identifiziert werden, wird/werden nur die Studie(n) des höchsten vorliegenden Evidenzgrades berücksichtigt und alle weiteren über das Kriterium „Studientyp“ ausgeschlossen; b: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität</p>		

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien 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 (8). 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 Literaturrecherchen ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.2.3.1.2 beschrieben.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

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

- ClinicalTrials.gov
- EU-CTR
- ICTRP

Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Die Ergebnisse der Suchen in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 und 4.3.2.3.1.3 beschrieben.

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

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

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt entsprechend der jeweiligen,

² 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

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

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ 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.

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁴ 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.

⁵ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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

Falls verfügbar werden als primäre Informationsquelle die Studienberichte/-protokolle betrachtet. Es erfolgt ein Abgleich mit weiteren vorhandenen Dokumenten (Studienregistereinträge, Vollpublikationen). Bei Diskrepanzen zwischen Angaben im Studienbericht und den weiteren vorhandenen Dokumenten werden diese dargestellt. Die CONSORT- und TREND-Statements inkl. Patientenfluss sind im Anhang 4-E hinterlegt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die relevanten Teilpopulationen der eingeschlossenen Studie KEYNOTE 164 werden anhand der in Tabelle 4-41 sowie Tabelle 4-42 dargestellten demografischen Merkmale und krankheitsspezifischen Charakteristika beschrieben. Des Weiteren erfolgt eine Beschreibung der Vortherapien der Patienten (Tabelle 4-51 und Tabelle 4-52).

Die Studienpopulationen der im Rahmen der Suche nach der zVT identifizierten und eingeschlossenen Studien AGEO, RECOURSE und TERRA werden anhand der jeweils verfügbaren, publizierten Informationen beschrieben.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Die Bewertung erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung hinsichtlich der untersuchten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.2). Im Rahmen der Studie KEYNOTE 164 wurden keine patientenberichteten Daten zu Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

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“ (6). 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“ (7).

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (9). Entsprechend wird dieser Endpunkt auch im Sozialgesetzbuch (SGB) V als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt (6, 7).

Morbidität

Progressionsfreie Überleben

Das Progressionsfreie Überleben, die Objektive Ansprechrate, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen werden von der EMA neben dem Endpunkt Gesamtüberleben als wichtige Endpunkte in onkologischen Studien anerkannt. Die Progression des Tumors hat in der Regel eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Damit ermöglicht der Endpunkt Progressionsfreies Überleben über die Ermittlung einer Progression eine frühzeitige Anpassung der Therapie (9-11). Das Progressionsfreie Überleben wird somit als klinisch wichtiger Parameter gewertet, welcher ergänzend dargestellt wird.

Objektive Ansprechrate

Der Endpunkt Objektive Ansprechrate ist wie das Progressionsfreie Überleben von der EMA als wichtiger Endpunkt in onkologischen Studien anerkannt und setzt sich aus den Komponenten komplettes Ansprechen und partielles Ansprechen zusammen. Die Relevanz der objektiven Ansprechrate ergibt sich aus der Tatsache, dass ein Ansprechen auf die Therapie Grundvoraussetzung für einen Therapieerfolg ist, das Ansprechen kann allerdings nicht mit einem Therapieerfolg gleichgesetzt werden. Patienten ohne ein Ansprechen können jedoch im Umkehrschluss als Therapieversager eingestuft werden. Als Parameter des Ansprechens (die Größe des Tumors verringert sich oder dieser ist nichtmehr vorhanden) ist die Objektive Ansprechrate nicht nur im Kontext klinischer Studien für den Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt somit auch im klinischen Alltag einen hohen Stellenwert für die

behandelnden Ärzte im Sinne eines direkten Therapieziels der Patienten. Letzendlich beeinflusst das Ansprechen die Therapieentscheidung des behandelnden Arztes. Weiterhin lässt sich aufführen, dass ein komplettes oder partielles Ansprechen sich generell in einer Verlängerung der Überlebensdauer übersetzen lässt (12).

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

Nebenwirkungen

Die Endpunktkategorie Nebenwirkungen umfasst vorrangig zu berücksichtigende Zielgrößen und sind patientenrelevant (6, 7).

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

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

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

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

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

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

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden

Statistische Auswertungen im vorliegenden Anwendungsgebiet

Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6 zeigen eine Übersicht der durchgeführten statistischen Auswertungen im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Tabelle 4-5: Übersicht der durchgeführten Auswertungen der Teilpopulation A1 im vorliegenden Anwendungsgebiet

Endpunkt/ Endpunktkategorie	Auswertungen auf Einzelstudienenebene der Studie KEYNOTE 164	Indirekter Vergleich KEYNOTE 164 vs. AGEO		
		Deskriptiv	Naiv	MAIC
Gesamtüberleben	Ja	-	Ja	-
Objektive Ansprechrate	Ja	-	-	-
Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens	Ja	-	-	-
Progressionsfreies Überleben	Ja	Ja	-	-
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten	Ja	-	-	-
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)	Ja	-	-	-
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)	Ja	-	-	-

AEOSI: immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis; AGEO: Association des Gastro-entérologues Oncologues; MAIC: Matching Adjusted Indirect Comparison; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse

Tabelle 4-6: Übersicht der durchgeführten Auswertungen der Teilpopulation A2 im vorliegenden Anwendungsgebiet

Endpunkt/ Endpunktkategorie	Auswertungen auf Einzelstudienenebene der Studie KEYNOTE 164	Indirekter Vergleich KEYNOTE 164 vs. RECOURSE + TERRA		
		Deskriptiv	Naiv	MAIC
Gesamtüberleben	Ja	-	Ja	Ja
Objektive Ansprechrate	Ja	-	Ja	Ja
Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens	Ja	-	-	-
Progressionsfreies Überleben	Ja	Ja	-	-
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten	Ja	-	SUE, Schwere UE	SUE, Schwere UE
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)	Ja	-	-	-

Endpunkt/ Endpunktkategorie	Auswertungen auf Einzelstudienebene der Studie KEYNOTE 164	Indirekter Vergleich KEYNOTE 164 vs. RECOURSE + TERRA		
		Deskriptiv	Naiv	MAIC
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)	Ja	-	-	-
AEOSI: immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis; MAIC: Matching Adjusted Indirect Comparison; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse				

Für Endpunkte, die für die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht geeignet waren, werden ausschließlich Auswertungen auf Einzelstudienebene der einarmigen Studie KEYNOTE 164 dargestellt. Die hierfür verwendete statistische Methodik wird in diesem Abschnitt beschrieben. Die statistische Methodik zur Durchführung der indirekten Vergleiche findet sich in Abschnitt 4.2.5.6.

Da die statistischen Auswertungen auf Einzelstudienebene zu der einarmigen Studie KEYNOTE 164 identisch zwischen den beiden Teilpopulation A1 und A2 sind, erfolgt nachfolgend eine gemeinsame Beschreibung der Methodik.

Auswertungspopulation - All-Participants-as-Treated

Die All-Participants-as-Treated (APaT)-Population ist definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben. Die APaT-Population wird für die Analysen sämtlicher Endpunkte herangezogen. Für die Endpunkte „Zeit bis zum Ansprechen“ und „Dauer des Ansprechens“ wurden die Patienten mit bestätigtem Ansprechen innerhalb der APaT-Population berücksichtigt.

Auswertungsmethoden

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben werden die Anzahl an Patienten mit Ereignis, die mediane Ereigniszeit und die Ereignisraten zu ausgewählten Zeitpunkten gezeigt. Zusätzlich werden die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

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

Für die Gesamtraten der Unerwünschte Ereignisse und der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse werden die Anzahl an Patienten mit Ereignis, die mediane Ereigniszeit sowie die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Außerdem werden für die Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT die absoluten und relativen Häufigkeiten der Patienten mit Ereignis gezeigt.

Dramatischer Effekt

Aufgrund der Schwere der Erkrankung im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet A, ist insbesondere für die mehrfach vorbehandelte und dadurch stark belastete Teilpopulation A2, das Basiskriterium des schicksalhaften Verlaufs der Erkrankung erfüllt, so dass ein dramatischer Effekt ausreichend für die Ableitung eines Nutzens sein kann (7). Ein dramatischer Effekt kann dann angenommen werden, wenn der beobachtete Effekt nicht allein durch Störgrößen erklärbar ist. Gemäß des Methodenpapiers 6.1 des IQWiG sei in einer ersten Näherung ein beobachteter Effekt dann als nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar anzusehen, wenn er auf dem Niveau von 1 % signifikant ist und als RR ausgedrückt den Wert von 10 übersteigt. Diese konservative Grenze sei nicht als starre Grenze zu sehen; Glasziou et al. ziehen basierend auf Simulationsstudien eine Spanne des RR von 5 bis 10 für einen dramatischen Effekt heran. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird in Anlehnung an das Vorgehen zur Zusatznutzenableitung diese Spanne, neben dem RR, auch für andere Effektmaße wie beispielsweise dem HR angewendet (7).

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 Heterogenitätsschätzung⁶ 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.

⁶ 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.

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 verwendet⁷ 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^{8,6} 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.

Für das zu bewertende Arzneimittel wurde nur eine relevante Studie identifiziert. Meta-Analysen werden deshalb nicht durchgeführt. Für die zVT der Teilpopulation A2 wurden die Studien TERRA und RECURSE identifiziert. Es wurde jedoch keine metaanalytische, sondern lediglich eine naive Zusammenfassung der Daten vorgenommen. (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

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.

⁷ 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.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ 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)¹¹ und Rücker (2012)¹² 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

⁹ 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.

¹⁰ 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.

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

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

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparsators bzw. der Brückenkomparsatoren abhängen. Als Brückenkomparsatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparsatoren 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^{14, 15, 16}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparsatoren 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).*

¹³ Schöttker B, Lüthmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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

¹⁶ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für die vorliegende Nutzenbewertung konnte sowohl für die Teilpopulation A1 als auch für die Teilpopulation A2 keine direkt vergleichende Studie mit der zVT identifiziert werden, so dass für die Ableitung des Zusatznutzens indirekte Vergleiche zur Anwendung kommen. Dabei stellt ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über einen gemeinsamen Brückenkomparator keine Option dar, da für Pembrolizumab ausschließlich eine einarmige Studie im Anwendungsgebiet vorliegt (KEYNOTE 164). Aus diesem Grund werden als bestverfügbare Evidenz historische Vergleiche für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen. Tabelle 4-7 und Tabelle 4-8 zeigen eine Übersicht der verwendeten Daten und dargestellten indirekten Vergleiche der beiden Teilpopulation A1 und A2 im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Tabelle 4-7: Übersicht der verwendeten Daten und dargestellten indirekten Vergleiche der Teilpopulation A1 im vorliegenden Anwendungsgebiet

Endpunkt/ Endpunktkategorie	Daten der Studie KEYNOTE 164	Daten der Studie AGEO	Effektschätzer / Vergleichsmaß	Indirekter Vergleich
Gesamtüberleben	IPD	Pseudo-IPD	HR	Naiv
Progressionsfreies Überleben	IPD	AD	Mediane Ereigniszeit	Deskriptiv
AD: aggregierte Daten; AGEO: Association des Gastro-entérologues Oncologues; IPD: individuelle Patientendaten; HR: Hazard Ratio				

Tabelle 4-8: Übersicht der verwendeten Daten und der dargestellten indirekten Vergleiche der Teilpopulation A2 im vorliegenden Anwendungsgebiet

Endpunkt/ Endpunktkategorie	Daten der Studie KEYNOTE 164	Daten der Studien RECOURSE + TERRA	Effektschätzer / Vergleich	Indirekter Vergleich
Gesamtüberleben	IPD	Pseudo-IPD	HR	Naiv, MAIC
Objektive Ansprechrate	IPD	AD	RR	Naiv, MAIC
Progressionsfreies Überleben	IPD	AD	Mediane Ereigniszeit	Deskriptiv
Schwerwiegende UE	IPD	Pseudo-IPD	RR	Naiv, MAIC
Schwere UE (CTCAE Grad 3-5)	IPD	Pseudo-IPD	RR	Naiv, MAIC
AD: aggregierte Daten; IPD: individuelle Patientendaten; HR: Hazard Ratio; MAIC: Matching Adjusted Indirect Comparison; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis				

Allgemeine Beschreibung des Vorgehens

Gegenüberstellung der Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika der jeweiligen Teilpopulationen der KEYNOTE 164 werden tabellarisch den extrahierten Charakteristika aus den Vergleichsstudien gegenübergestellt.

Für jede Gegenüberstellung werden nur die Merkmale, die für beide Studien verfügbar sind, in Tabelle 4-42 und Tabelle 4-45 aufgeführt. Auf die fehlenden, publizierten Merkmale wird in den Fußnoten der Tabellen hingewiesen. Eine nähere Beschreibung dieser erfolgt im Fließtext zur Charakterisierung der jeweiligen Studienpopulation.

Berechnung des Hazard Ratio mittels pseudo-individueller Patientendaten

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

Teilpopulation A1

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird mittels IPD der Studie KEYNOTE 164 und Pseudo-IPD der AGEO-Studie ein naiver historischer Vergleich berechnet. Hierfür wird ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Efron-Methode verwendet. Es werden das entsprechende HR, 95 %-KI und der zweiseitige p-Wert (Wald-Test) berichtet. Von der zusätzlichen Durchführung eines MAIC wird aufgrund der geringen Patientenzahlen abgesehen.

Progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben werden die medianen Ereigniszeitpunkte der beiden Studien KEYNOTE 164 und AGEO deskriptiv gegenübergestellt.

Teilpopulation A2

Pooling der Studien RECURSE und TERRA

Für die Analysen bezüglich der Teilpopulation A2 werden die Daten der Studien TERRA und RECURSE aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und Ergebnisse gepoolt. Das Pooling wird mit einem naiven Ansatz durchgeführt. Für die objektive Ansprechrates wird die Anzahl der Ereignisse in TERRA und RECURSE addiert und mit der Summe der

Patienten aus TERRA und RECURSE verglichen. In ähnlicher Weise werden auch für die Time-To-Event-Analysen die Pseudo-IPD der beiden Studien zusammengefasst.

Matching Adjusted Indirect Comparison

MAIC ist eine gängige Methode für indirekte Vergleiche und hilfreich in Szenarien, in welchen für eine Studie IPD Daten vorhanden sind, jedoch für die Vergleichsstudie nur Daten auf aggregierter Ebene zur Verfügung stehen. Der Grundgedanke des MAIC liegt in einer Gewichtung der individuellen Patientendaten aus der Studie KEYNOTE 164, so dass Unterschiede hinsichtlich wichtiger Baseline-Charakteristika zwischen der KEYNOTE 164 und den gepoolten Studien RECURSE + TERRA hinreichend ähnlich sind. Um dies zu erreichen, wurde zusammen mit dem Clinical Research Team von MSD zunächst eine Reihe von möglichen prognostischen Faktoren / Effektmodifikatoren identifiziert. Anschließend wurden 3 Sets an Variablen gebildet. Variablenset 3 konzentriert sich auf die Variablen mit der höchsten Priorität (d. h. diejenigen Variablen, die als bekannte prognostische Faktoren oder Effektmodifikatoren identifiziert wurden). Variablenset 2 umfasst alle potenziellen Variablen. Variablenset 1 wurde mit zusätzlichen Überlegungen zur Durchführbarkeit im Vergleich zu Variablenset 2 um einige Variablen reduziert.

Variablenset 1:

- Alter
- ECOG Status
- Primäre Tumorlokalisation

Variablenset 2:

- Alter
- ECOG Status
- Primäre Tumorlokalisation
- Zeit von der Diagnose bis zur Randomisierung
- Geschlecht
- Abstammung
- Region
- KRAS Mutationstatus
- Anzahl der vorherigen Therapien

Variablenset 3:

- Alter
- ECOG Status
- Primäre Tumorlokalisation
- Geschlecht
- KRAS Mutationsstatus

Variablenset 3 dient hierbei als Hauptanalyse. Variablenset 1 und der naive indirekte Vergleich werden als ergänzende Analysen dargestellt. Mit Variablenset 2 konnte keine Analyse durchgeführt werden, da der Stichprobenumfang nach dem Matching zu gering gewesen wäre.

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

Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-5) wird mittels IPD der Studie KEYNOTE 164 und Pseudo-IPD der Studien RECURSE + TERRA ein naiver historischer Vergleich berechnet. Hierfür wird ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Efron-Methode verwendet. Es werden das entsprechende HR, 95 %-KI und der zweiseitige p-Wert (Wald-Test) berichtet. Zusätzlich zum naiven indirekten Vergleich wird eine MAIC durchgeführt, welche nachfolgend beschrieben wird.

Progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben werden die mediane Ereigniszeitpunkte der Studie KEYNOTE 164 und der Studien RECURSE + TERRA deskriptiv gegenübergestellt.

Objektive Ansprechrates

Für den Endpunkt Objektive Ansprechrates wird mittels IPD der Studie KEYNOTE 164 und Pseudo-IPD der Studien RECURSE + TERRA ein naiver historischer Vergleich berechnet. Hierfür wird das entsprechende RR, 95 %-KI und der zweiseitige p-Wert (Wald-Test) berichtet. Zusätzlich zum naiven indirekten Vergleich wird eine MAIC Analyse durchgeführt.

Verwendete Software

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Die Angaben in Tabelle 4-9 haben den Stand 1. Juni 2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

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

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 02. Mai 2022 in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane auf der Ovid-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab ergab insgesamt 576 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 96) wurden die verbliebenen 480 Publikationen gemäß den definierten Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 479 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibende Publikation wurde im Volltext gesichtet und wurde als nicht relevant eingestuft. Die bibliografische Literaturrecherche ergab für das zu bewertende Arzneimittel somit keine relevanten Treffer (siehe Abbildung 1).

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

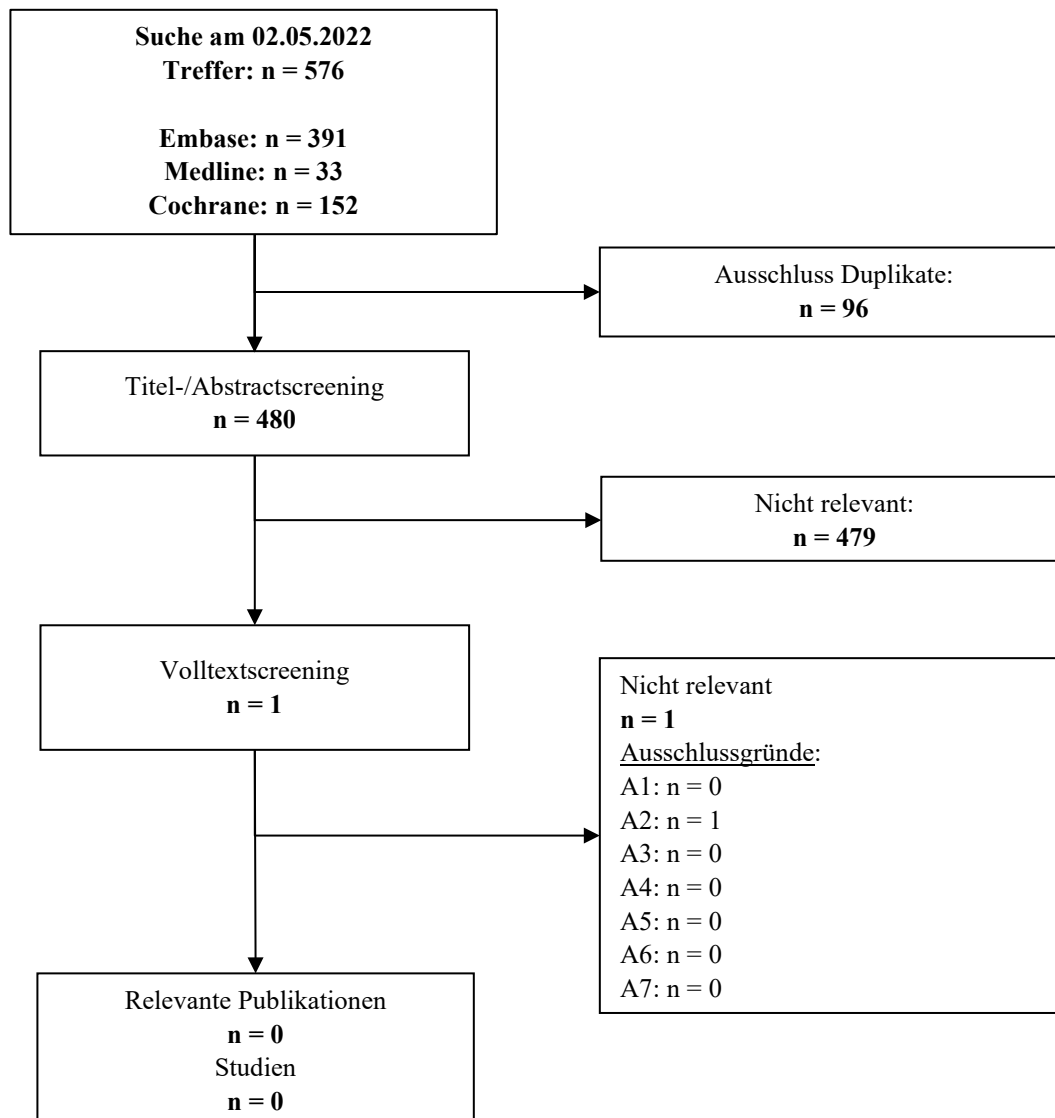


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue

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

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

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

Die Suche erfolgte am 02. Mai 2022 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde keine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-11).

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Die Angaben in Tabelle 4-11 haben den Stand 02. Mai 2022.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Da im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und Studienregistersuche keine relevanten Studien identifiziert wurden, wurde auf eine Suche auf der Internetseite des G-BA verzichtet (siehe Tabelle 4-12).

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-12 haben den Stand 02. Mai 2022.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

beobachtungen pro Messzeitpunkt)

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

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

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

soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen

zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

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

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

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

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend. Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁷

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

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

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

Tabelle 4-22 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-23 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

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

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	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 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
	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 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- Es sollen alle Studien, 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 Studien, 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 Studien, 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 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
KEYNOTE 164	ja	ja	abgeschlossen	Geschätzte Studiendauer: 65 Monate Datenschnitte ^a : 19. Februar 2021 (Finaler Datenschnitt)	<u>Interventionsarm</u> : Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen
NCT03519412	nein	nein ^b	laufend	<u>Studiendauer</u> : Start: 23. Januar 2019 Studie läuft noch	<u>Interventionsarm</u> : Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen

a: Für die Ableitung des Zusatznutzens wird aufgrund der längsten Beobachtungsdauer der finale Datenschnitt (19. Februar 2021) herangezogen. Es handelt sich dabei um den zulassungsbegründenden Datenschnitt. Eine Übersicht zu weiteren geplanten Datenschnitten findet sich in Tabelle 4-49.

b: Investigator Initiated Study

i. v.: intravenös; mg: Milligramm

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-33 haben den Stand 1. Juni 2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-33 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NCT03519412	Keine Ergebnisse verfügbar (Nicht E7)

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem

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

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

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

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

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 02. Mai 2022 in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane auf der Ovid-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab ergab insgesamt 4.487 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 544) wurden die verbliebenen 3.943 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 3.912 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 31 Publikationen wurden im Volltext gesichtet; 30 Publikationen wurden als nicht relevant eingestuft. Die bibliografische Literaturrecherche ergab für das zu bewertende Arzneimittel somit einen relevanten Treffer (siehe Abbildung 2). Dabei handelt es sich um eine Publikation zur Studie KEYNOTE 164 (13).

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

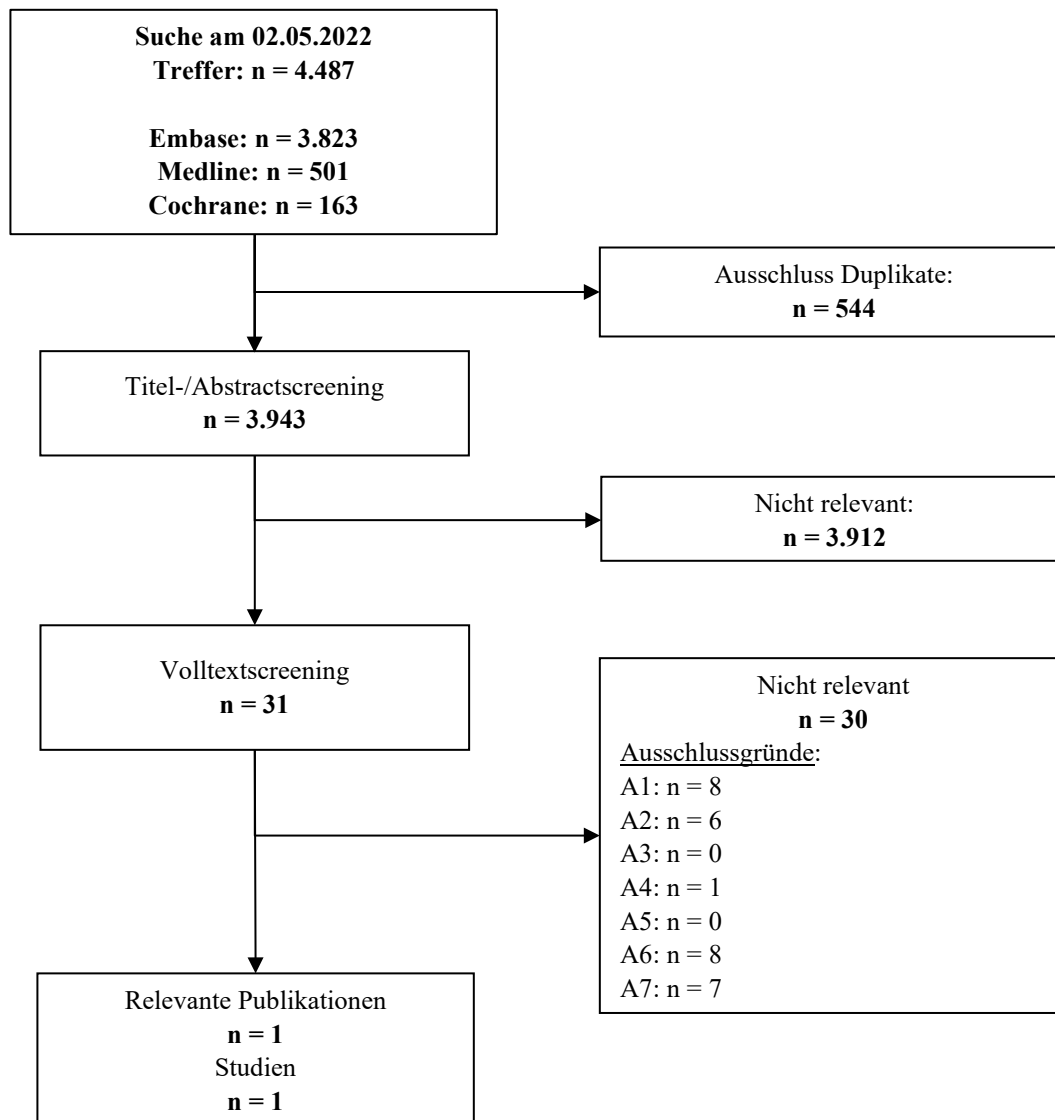


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

Suche nach Studien mit Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierten Therapieregimen ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 02. Mai 2022 in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane auf der Ovid-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit der zVT ergab insgesamt 574 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 159) wurden die verbliebenen 415 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet.

Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 393 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 22 Publikationen wurden im Volltext gesichtet; 21 Publikationen wurden als nicht relevant eingestuft. Die bibliografische Literaturrecherche ergab für die zVT „Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen“ somit einen relevanten Treffer (siehe Abbildung 3). Dabei handelt es sich um die retrospektive AGEO-Studie (14).

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

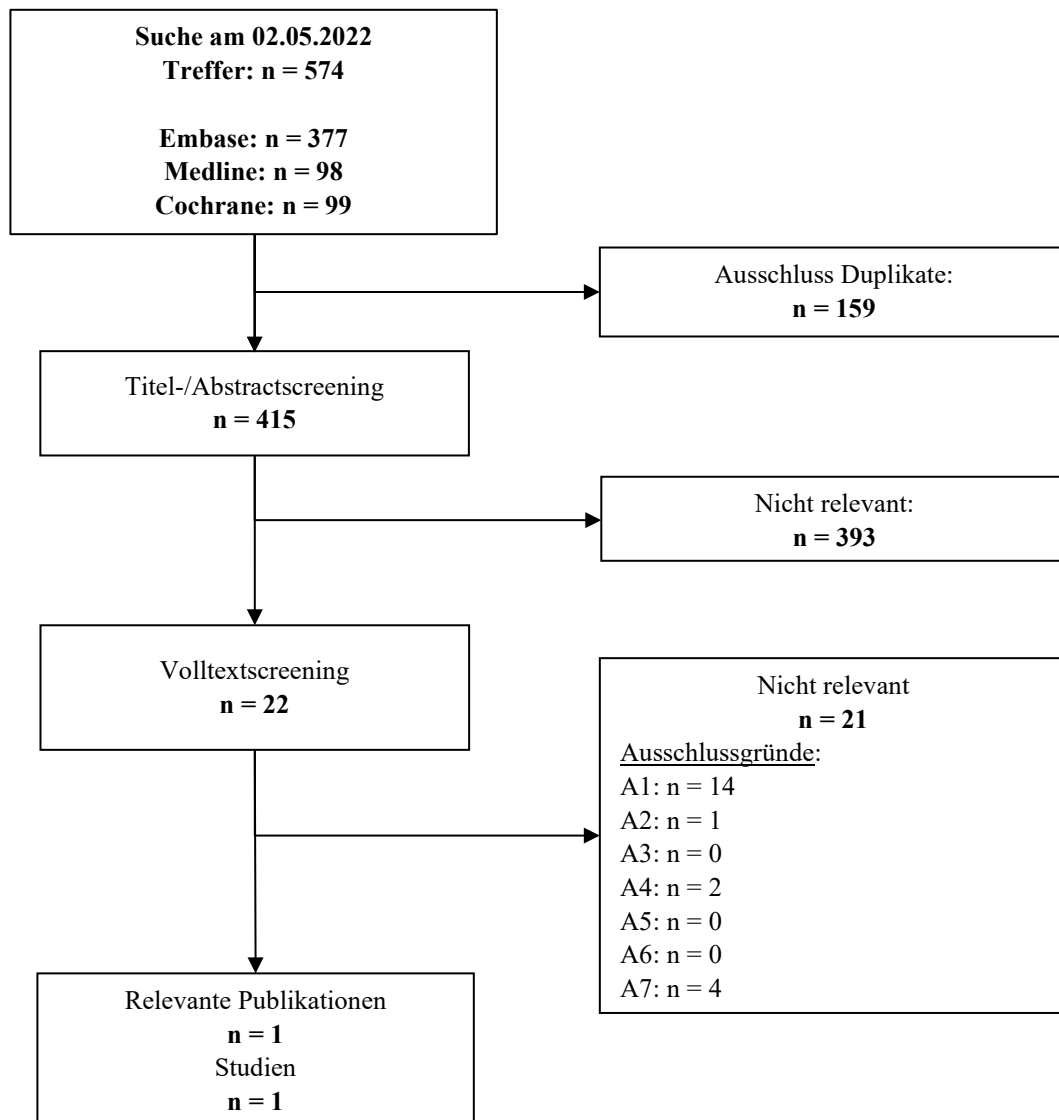


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT (Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR Substanzen)

EGFR: epidermarler Wachstumsfaktorrezeptor; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Suche nach Studien mit Trifluridin/Tipiracil

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 02. Mai 2022 in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane auf der Ovid-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab ergab insgesamt 1.964 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 557) wurden die verbliebenen 1.407 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-4) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel

und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 1.350 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 57 Publikationen wurden im Volltext gesichtet und als nicht relevant eingestuft. Die bibliografische Literaturrecherche ergab für die zVT „Trifluridin/Tipiracil“ somit keine relevanten Treffer (siehe Abbildung 4).

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

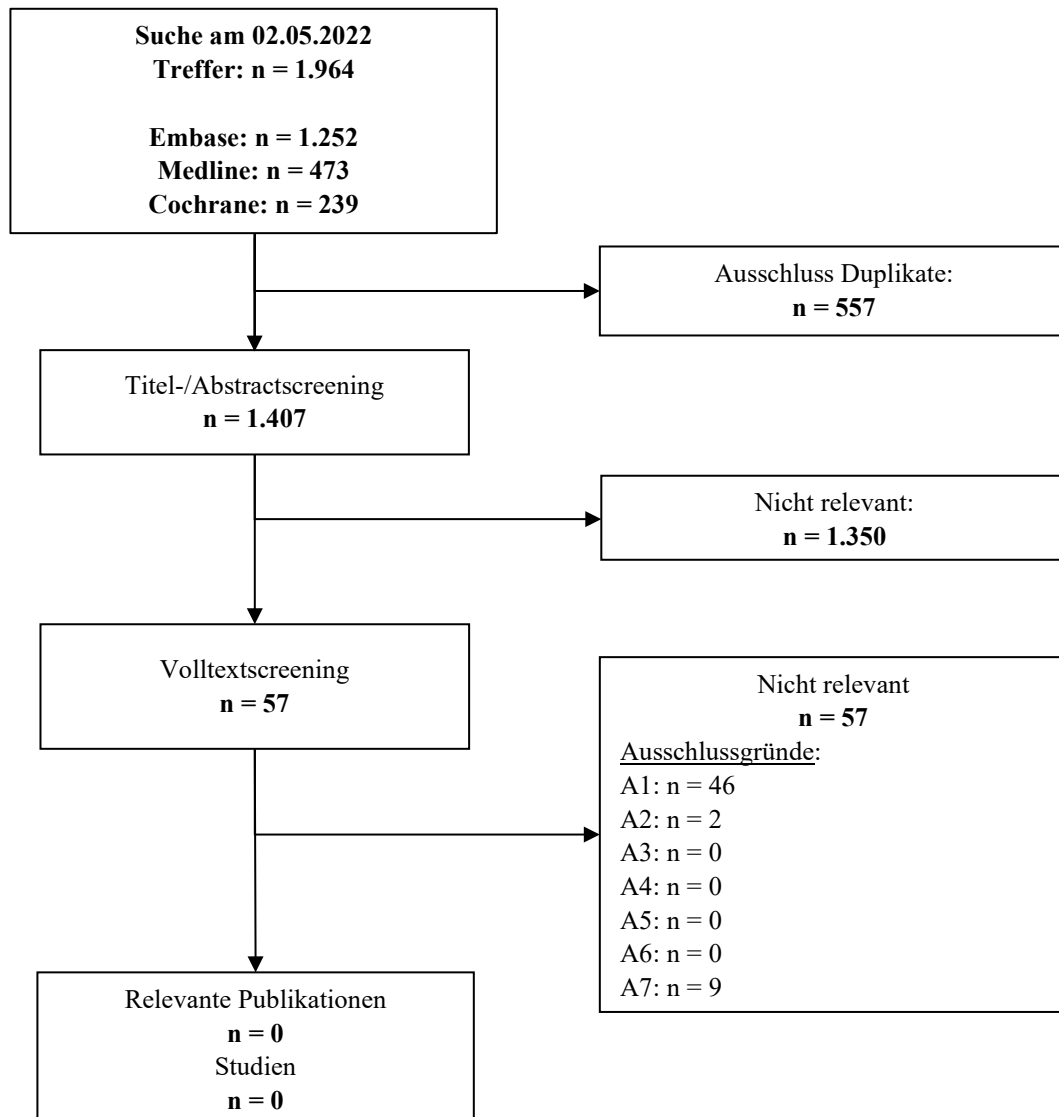


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT (Trifluridin/Tipiracil)

zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-33) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Die Suche nach Studien erfolgte am 02. Mai 2022 (zu bewertendes Arzneimittel) bzw. 03. Mai 2022 (zVT) in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2 für das zu bewertende Arzneimittel bzw. Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 für die zVT) auf ihre Relevanz bewertet.

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-35). Über die AMIce-Datenbank konnte bei der Suche am 17. Mai 2022 die Synopse der Studie KEYNOTE 164 identifiziert. Diese wird allerdings bereits mit den für die Nutzenbewertung einzureichenden Studienunterlagen mitgeliefert. Über das Suchportal der EMA konnten keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation oder den Studienbericht identifiziert werden.

Suche nach Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

Suche nach Studien mit Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierten Therapieregimen ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen

Für die zVT „Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen“ wurden keine relevanten Studien identifiziert (siehe Tabelle 4-35). Somit wurde auf eine weitere Suche nach bewertungsrelevanten Dokumenten über das Suchportal der EMA oder der AMIce-Datenbank verzichtet.

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

Suche nach Trifluridin/Tipiracil

Für die zVT „Trifluridin/Tipiracil“ wurden keine relevanten Studien identifiziert (siehe Tabelle 4-35). Somit wurde auf eine weitere Suche nach bewertungsrelevanten Dokumenten über das Suchportal der EMA oder der AMIce-Datenbank verzichtet.

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

Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Zu bewertendes Arzneimittel				
KEYNOTE 164	NCT02460198 (15) EudraCT 2015-001852-32 (16) ICTRP (17)	ja	ja	abgeschlossen
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen</i>				
Es wurde keine Studie identifiziert				
<i>Trifluridin/Tipiracil</i>				
Es wurde keine Studie identifiziert				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder –ergebnisse EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-35 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-35 haben den Stand 02. Mai 2022 (zu bewertendes Arzneimittel) bzw. 03. Mai 2022 (zVT).

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort

hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-33) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien, erfolgte am 17. Mai 2022 für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung der in Tabelle 4-36 dargestellten Suchbegriffe.

Tabelle 4-36: Suchbegriffe für die Suche auf der Internetseite des G-BA für Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT

Studie	Suchbegriffe
KEYNOTE 164	KEYNOTE 164 3475-164 MK-3475-164 NCT02460198 (NCT-Nummer) 2015-001852-32 (EudraCT-Nummer) 153046 (JAPIC-CTI-Nummer)
AGEO-Studie	Tougeron AGEO
AGEO: Association des Gastro-entérologues Oncologues	

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie KEYNOTE 164 (siehe Tabelle 4-37).

Suche nach Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

Suche nach Studien mit Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierten Therapieregimen ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte AGEO-Studie (siehe Tabelle 4-37).

Suche nach Trifluridin/Tipiracil

Da für die zVT „Trifluridin/Tipiracil“ weder im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche noch in der Studienregistersuche relevante Studien identifiziert wurden, wurde auf eine Suche nach bewertungsrelevanten Dokumenten auf der Internetseite des G-BA verzichtet.

Tabelle 4-37: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nicht zutreffend				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen</i>				
Nicht zutreffend				
Trifluridin/Tipiracil				
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-37 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-37 haben den Stand 17. Mai 2022.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll

angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Für die zVT „Trifluridin/Tipiracil“ wurden weder im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche noch in der Studienregistersuche relevante Studien identifiziert. Dem in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Schema folgend, wurden deshalb die im Selektionsprozess ausgeschlossenen Studien re-evaluiert. Hierbei wurden die Studien RECURSE und TERRA identifiziert. Der MSI-H bzw. dMMR Status der Patienten ist in beiden Studien unbekannt. Dieser Sachverhalt hatte ursprünglich zum Ausschluss der Studien über das Ausschlusskriterium A1 geführt. Im Rahmen des G-BA-Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2020-B-404) erläuterte der G-BA jedoch, dass grundsätzlich die beste verfügbare Evidenz für den Nachweis eines Zusatznutzens im Dossier herangezogen werden soll. Für einen indirekten Vergleich mit historischer Kontrollgruppe sollte in Abhängigkeit von der Datenlage und unter Berücksichtigung der Relevanz des Biomarkers geprüft und begründet werden, was die beste verfügbare Evidenz darstellt (1). Da im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet keine in Bezug auf den MSI-H Status relevanten Studien für die zVT „Trifluridin/Tipiracil“ identifiziert werden konnten, ist eine Ableitung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber Trifluridin/Tipiracil laut Auffassung des G-BA auch im Rahmen eines Vergleichs gegen Patienten mit unbekanntem MSI-H bzw. dMMR Status sachgerecht. Folglich werden die Studien RECURSE und TERRA in den Studienpool aufgenommen. In Tabelle 4-38 werden der Vollständigkeit halber alle zu diesen Studien identifizierten Studienregistereinträge aufgelistet. Darüber hinaus wurden nachträglich auch Suchen auf der Internetseite des G-BA und der EMA sowie in der AMIce-Datenbank durchgeführt. Auf der Internetseite des G-BA wurden ein relevantes Nutzendossier (Verfahrensnummer 2020-04-01-D-535) und eine Nutzenbewertung des IQWiG (A20-35) identifiziert (18, 19). Zusätzlich wurden auch der klinische Studienbericht (auf dem Suchportal der EMA) und die Synopse zum Studienbericht (in der AMIce-Datenbank) der Studie RECURSE identifiziert (20, 21). Für die vorliegende Nutzenbewertung wird allerdings ausschließlich das Nutzendossier des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen.

Tabelle 4-38: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Zu bewertendes Arzneimittel						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
KEY-NOTE 164	ja	ja	nein	ja (22)	ja (15-17)	ja (13)
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
<i>Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen (Teilpopulation A1)</i>						
AGEO-Studie	nein	nein	ja	nein	nein	ja (14)
<i>Trifluridin/Tipiracil (Teilpopulation A2)</i>						
RECO-URSE	nein	nein	ja	ja (20, 21)	ja (23-25)	ja (18, 19)
TERRA	nein	nein	ja	nein	ja (26, 27)	ja (18, 19)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>AGEO: Association des Gastro-entérologues Oncologues; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/crossover etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer / Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 164	Multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Kohortenstudie	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem (Stadium IV) Kolorektalkarzinom und MSI-H oder dMMR	<p><u>Studienpopulation:</u> Pembrolizumab Kohorte A^a (N^b = 61) Kohorte B^a (N^b = 63)</p> <p><u>Nutzenbewertungsrelevante Teilpopulationen:</u></p> <p>A1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie: Pembrolizumab (N^b = 30)</p> <p>A2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien: Pembrolizumab (N^b = 94)</p>	<p><u>Studiendauer:</u> Screening: Bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn</p> <p><u>Behandlung:</u> Bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität^c</p> <p>Nachbeobachtung:^f 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen bzw. 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder vor Start einer Folgetherapie je nachdem, was zuerst eintritt</p> <p><u>Datenschnitte^e:</u> 19. Februar 2021 (Finaler Datenschnitt)</p>	<p><u>34 Studienzentren in 10 Ländern:</u> Belgien (2) Frankreich (2) Deutschland (3) Israel (2) Japan (3) Australien (1) Spanien (4) Südkorea (2) USA (14) Kanada (1)</p> <p><u>Studienperiode:</u> Start der Studie: 14. September 2015 Ende der Studie: 19. Februar 2021</p>	<p><u>Primäre Endpunkte:</u> Objektive Ansprechrates</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Unerwünschte Ereignisse, Dauer des Ansprechens, Krankheitskontrollrate, Progressionsfreies Überleben</p>
AGEO-Studie	Retrospektive, multizentrische Studie	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit	<p><u>Studienpopulation:</u> N = 342</p>	18 Studienzentren in Frankreich	Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben	

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer / Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/crossover etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
		metastasierendem Kolorektalkarzinom und MSI-H oder dMMR	<u>Nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation:</u> Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie N = 136	<u>Studienperiode/Eingeschlossener Zeitraum:</u> Diagnose zwischen 01/2007 und 12/2017		
RECOURSE	RCT, doppelblind, parallel, Phase III	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom mit Tumorprogression nach mindestens zwei vorhergehenden Standardtherapien	Trifluridin/Tipiracil + BSC (N=534) ^h Placebo + BSC (N = 266)	<u>Behandlung:</u> Ein Behandlungszyklus dauert vier Wochen mit Gabe der Studienmedikation an den Tagen 1-5 und 8-12. ^g <u>Nachbeobachtung:</u> Nach Behandlungsende Beobachtung bzgl. Überleben alle acht Wochen bis zum Tod; Patienten mussten bis zwölf Monate nach der ersten Medikation des letzten randomisierten Patienten bzgl. Überleben beobachtet werden <u>Datenschnitte:</u> Erster Datenschnitt für Gesamtüberleben: 24.01.2014 (Event-getriebener Datenschnitt)	Internationale multizentrische Studie in 101 Studienzentren (Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Italien, Japan, Österreich, Schweden, Spanien, Tschechische Republik, USA). <u>Studienperiode:</u> 6/2012 – 1/2014	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Therapieversagen, Objektive Ansprechrates, Krankheitskontrollrate, Dauer des Ansprechens, Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-Leistungsstatus ≥ 2 , Unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer / Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Erster Datenschnitt für die restlichen Endpunkte: 31.01.2014 (Event-getriebener Datenschnitt) Weiterer Datenschnitt: 08.10.2014 (Anforderung EMA, ungeplant)		
TERRA	RCT, doppelblind, parallel, Phase III	Erwachsene Patienten mit metastatiertem kolorektalem Karzinom nach mindestens zwei voran-gegangenen Standard-chemotherapien, die refraktär sind oder für eine Standard-therapie nicht geeignet sind	Trifluridin/ Tipiracil + BSC (N = 271)^h Placebo + BSC (N = 135)	<u>Behandlung:</u> Ein Behandlungszyklus dauert vier Wochen mit Gabe der Studienmedikation an den Tagen 1-5 und 8-12 ^f <u>Nachbeobachtung:</u> Nach Behandlungsende Beobachtung bzgl. Überleben alle acht Wochen bis zum Tod; Patienten mussten bis zwölf Monate nach der ersten Medikation des letzten randomisierten Patienten bzgl. Überleben beobachtet werden oder bis zur Erreichung der angestrebten Zahl der Ereignisse (Todesfälle), je nachdem, was später eintrat <u>Datenschnitte:</u> Datenschnitt für Zeit bis zum Therapieversagen und unerwünschte Ereignisse:	Multizentrische Studie an 30 Studienzentren in drei Ländern (China, Korea und Thailand). <u>Studienperiode:</u> 10/2013-06/2016	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Therapieversagen, Objektive Ansprechrates, Krankheitskontrollrate, Dauer des Ansprechens, Unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer / Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				22.12.2015 (geplanter Datenschnitt) Datenschnitt für Gesamtüberleben und Morbiditätsendpunkte die restlichen Endpunkte: 16.02.2016 (geplanter Datenschnitt)		
<p>a: Die Kohorte A umfasst Patienten mit mindestens 2 systemische Vortherapien (Fluoropyrimidin und Oxaliplatin und Irinotecan); Kohorte B umfasst Patienten mit mindestens einer systemischer Vortherapie (Fluoropyrimidin + Oxaliplatin oder Fluoropyrimidin + Irinotecan ± Anti-VEGF/EGFR-Antikörper)</p> <p>b: Anzahl der Patienten: APaT-Population</p> <p>c: Weitere Gründe für das Ende einer Behandlung: Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes, Noncompliance der Studienteilnehmer, Erreichen eines vollständigen Ansprechens, Schwangerschaft, Administrative Gründe oder Abschluss einer 24-monatigen Therapie mit Pembrolizumab^d</p> <p>d: Die maximale Behandlungsdauer für Pembrolizumab betrug 24 Monate. Bei komplettem, bestätigtem Ansprechen oder nach Erreichen der maximalen Behandlungsdauer bei stabiler Erkrankung konnten die Patienten nach darauffolgender bestätigter Progression die Behandlung mit Pembrolizumab für ein weiteres Jahr wieder aufnehmen („second course phase“).</p> <p>e: Für die Ableitung des Zusatznutzens wird aufgrund der längsten Beobachtungsdauer der finale Datenschnitt (19. Februar 2021) herangezogen. Es handelt sich dabei um den zulassungsbegründenden Datenschnitt. Eine Übersicht zu weiteren geplanten Datenschnitten findet sich in Tabelle 4-49.</p> <p>f: Falls die Studie aus einem anderen Grund als Krankheitsprogression abgebrochen wird, finden alle 9 Wochen Visiten statt, um den Status der Erkrankung zu untersuchen. Diese Visiten sollen bis zu einem der folgenden Ereignisse andauern: Start einer Folgetherapie, Krankheitsprogression, Tod oder Studienende. Falls die Studie aufgrund einer Krankheitsprogression oder Start einer Folgetherapie abgebrochen wird, soll der Überlebensstatus des Patienten alle 8 Wochen mittels Telefonanrufes überprüft werden.</p> <p>g: Die Behandlung erfolgte bis zum Erreichen eines Abbruchkriteriums (Krankheitsprogression, unerwünschtes Ereignis (irreversibel, therapiebedingt, Grad 4, klinisch relevant, nicht hämatologisch), inakzeptable Toxizität, Schwangerschaft, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Entscheidung des Prüfarztes)</p> <p>f: Die Behandlung erfolgte bis zum Erreichen eines Abbruchkriteriums (Rücknahme der Einwilligungserklärung, Krankheitsprogression (definiert durch RECIST oder klinisch), unerwünschtes Ereignis (irreversibel, therapiebedingt, Grad 4, klinisch relevant, nicht hämatologisch), inakzeptable Toxizität, Entscheidung des Prüfarztes oder Schwangerschaft)</p> <p>h: Relevanter Studienarm der Studie RECURSE bzw. TERRA für indirekte Vergleiche</p> <p>AGEO: Association des Gastro-entérologues Oncologues; APaT: All-Participants-as-Treated; ASCO: American Society of Clinical Oncology; BSC: Best Supportive Care; CSR: klinischer Studienbericht; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; ESMO: European Society for Medical Oncology; FDA: Food and Drug Administration; IA: Interimsanalyse; JCO: Journal of Clinical</p>						

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer / Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
Oncology; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; N: Anzahl der Patienten; PDMA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; RECIST: Response Evaluation Criteria for Solid Tumors; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor						

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen

Studie	Nutzenbewertungsrelevante Intervention	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
KEYNOTE 164	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 4-39)	<p><u>Vorbehandlung:</u> Kohorte A: mindestens zwei systemische Vortherapien, welche alle der folgenden Therapieoptionen umfassen sollen: Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan</p> <p>Kohorte B: mindestens eine systemische Vortherapie, welche mindestens einer der folgenden Therapiekombinationen entsprechen soll: Fluoropyrimidin + Oxaliplatin oder Fluoropyrimidin + Irinotecan ± Anti-VEGF/EGFR-Antikörper</p> <p><u>Erlaubte Begleittherapien:</u> Die für das Wohlergehen der Patienten notwendig sind.</p> <p><u>Nicht erlaubte Medikationen</u> während der Screening- und Behandlungsphase: Antineoplastische systemische Chemotherapie oder biologische Therapie, GM-CSF, andere Immuntherapien oder Prüfinterventionen als Pembrolizumab, Chemotherapie, Strahlentherapie, Lebendimpfstoffe, Glukokortikoide, ausgenommen für die Behandlung von Symptomen durch Ereignisse von klinischem Interesse</p>
Relevante Studien für den indirekten Vergleich – Teilpopulation A1		
AGEO-Studie	Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen	
Relevante Studien für den indirekten Vergleich – Teilpopulation A2		
RECOURSE	Morgens und abends je 35 mg/m ² KOF Trifluridin/Tipiracil	<p>28-tägiger Behandlungszyklus: Tag 1 bis 5: Behandlung Tag 6 und 7: Pause Tag 8 bis 12: Behandlung Tag 13 bis 28: Pause</p> <p>Dosisreduktion/-unterbrechung gemäß Fachinformation von Trifluridin/Tipiracil</p> <p><u>Vorbehandlung:</u> Vorherige Therapie(n) musste(n) ein Fluoropyrimidin, Irinotecan und Oxaliplatin umfassen und einen Anti-VEGF-Antikörper (Bevacizumab), und für Patienten mit KRAS-Wildtyp zusätzlich mindestens einen Anti-EGFR-Antikörper (Cetuximab oder Panitumumab).</p> <p><u>Begleitbehandlung (BSC):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämatologische Unterstützung (beispielsweise Bluttransfusion, Erythropoetin, GM-CSF) • Antidiarrhoika (beispielsweise Loperamid), auch als Prophylaxe

Studie	Nutzenbewertungsrelevante Intervention	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
	<ul style="list-style-type: none"> • Infektionsprophylaxe mit oralen Antibiotika bei Patienten mit persistierender Diarrhö über 24 Stunden oder bei gleichzeitiger Neutropenie vom Grad ≥ 3 • Antiemetika 	
	<u>Verbotene Begleitbehandlung:</u> Palliative Radiotherapie sowie alle medikamentösen Krebstherapien außer der erlaubten Begleitmedikation/BSC	
TERRA	Morgens und abends je 35 mg/m ² KOF Trifluridin/Tipiracil	28-tägiger Behandlungszyklus: Tag 1 bis 5: Behandlung Tag 6 und 7: Pause Tag 8 bis 12: Behandlung Tag 13 bis 28: Pause
	Dosisreduktion/-unterbrechung gemäß Fachinformation von Trifluridin/Tipiracil <u>Vorbehandlung:</u> Patienten mit KRAS Wildtyp mussten eine Vorbehandlung mit Cetuximab oder Panitumumab und zusätzlich eine Vorbehandlung mit Aflibercept oder Bevacizumab oder Ramucirumab erhalten haben. Patienten mit mutiertem KRAS mussten eine Vorbehandlung mit Aflibercept oder Bevacizumab oder Ramucirumab erhalten haben. <u>Begleitbehandlung (BSC):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Hämatologische Unterstützung (beispielsweise Bluttransfusion, Erythropoetin, GM-CSF) • Antidiarrhoika (beispielsweise Loperamid), auch als Prophylaxe • Infektionsprophylaxe mit oralen Antibiotika bei Patienten mit persistierender Diarrhö über 24 Stunden oder bei gleichzeitiger Neutropenie vom Grad ≥ 3 • Antiemetika 	
	<u>Verbotene Begleitbehandlung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Palliative Radiotherapie sowie alle medikamentösen Krebstherapien außer der erlaubten Begleitmedikation/BSC 	
AGEO: Association des Gastro-entérologues Oncologues; BSC: Best Supportive Care; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie stimulierender Faktor; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor		

Teilpopulation A1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Teilpopulation A1 – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 164)

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Pembrolizumab N ^b = 30
Charakteristikum	
Geschlecht, n (%)	
Männlich	15 (50,0)
Weiblich	15 (50,0)
Altersgruppe (Jahre), n (%)	
≤ 65	22 (73,3)
> 65	8 (26,7)
Alter (Jahre)	

Studie: KEYNOTE 164^a		Pembrolizumab
Charakteristikum		N^b= 30
Mittelwert (SD)		52,9 (15,0)
Median (Q1; Q3)		52,5 (43,0; 66,0)
Min, Max		23,0; 80,0
Abstammung, n (%)		
Asiaten		6 (20,0)
Schwarz oder Afroamerikaner		4 (13,3)
Weiß		20 (66,7)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder Latino		1 (3,3)
Nicht Hispanisch oder Latino		29 (96,7)
ECOG Leistungsstatus, erfasst zum Zeitpunkt des Screenings		
0		8 (26,7)
1		22 (73,3)
Krankheitsstadium, n(%)		
IV		30 (100,0)
Ausmaß der Metastasierung, n (%)		
M0		3 (10,0)
M1		27 (90,0)
Hirnmetastasen in der Vorgeschichte, n (%)		
Nein		30 (100,0)
MSI-H Status, n (%)^c		
Positiv		30 (100,0)
KRAS, n (%)		
Mutiert		12 (40,0)
Wildtyp		14 (46,7)
Unbestimmt		4 (13,3)
NRAS, n (%)		
Mutation		2 (6,7)
Keine Mutation entdeckt		17 (56,7)
Unbestimmt		11 (36,7)
BRAF, n (%)		
Mutiert		4 (13,3)
Wildtyp		11 (36,7)
Unbestimmt		15 (50,0)
Adjuvante oder neoadjuvante Vortherapie, n (%)		
Ja		12 (40,0)
Nein		18 (60,0)
Anzahl an vorherigen Therapien für rezidivierende oder metastasierende Erkrankungen, n (%)		
1		30 (100,0)
Tumorgröße zu Studienbeginn nach IRC per RECIST 1.1		
Mittelwert (SD)		91,0 (76,5)
Median (Q1; Q3)		56,6 (36,8; 119,7)
Min, Max		10,4; 302,6

Studie: KEYNOTE 164^a	Pembrolizumab
Charakteristikum	N^b= 30
a: Datenschnitt: 19. Februar 2021 b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und einer vorherigen Therapie c: MSI Status lokal erhoben mittels PCR oder IHC BRAF: V-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IHC: Immunhistochemie; IRC: Independent Radiologist Review; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI: Mikrosatelliten-Instabilität; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; NRAS: Neuroblastoma Rat Sarcoma; PCR: Polymerasekettenreaktion; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD: Standardabweichung	

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Teilpopulation A1 – Weitere Untersuchungen für indirekte Vergleiche (KEYNOTE 164 vs. Studie AGEO)

Charakteristikum	Pembrolizumab^a N ^b =30	Chemotherapie N ^c =136
Alter (Jahre)		
Median (Q1; Q3)	52,5 (43,0; 66,0)	56.1 (NA; NA)
Min, Max	23,0; 80,0	17,6; 91,1
Geschlecht, n (%)		
Männlich	15 (50,0)	67 (49,3)
Weiblich	15 (50,0)	69 (50,7)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0-1	30 (100,0)	54 (39,7)
2	0 (0,0)	13 (9,6)
NA	0 (0,0)	69 (50,7)
RAS Gruppe, n (%)		
Mutiert	13 (43,3)	46 (33,8)
Wildtyp	9 (30,0)	57 (41,9)
Unbestimmt	8 (26,7)	33 (24,3)
BRAF Gruppe, n (%)		
Mutiert	4 (13,3)	37 (27,2)
Wildtyp	11 (36,7)	97 (71,3)
Unbestimmt	15 (50,0)	2 (1,5)
a: Extrahiert aus KEYNOTE 164; Zeitpunkt des Datenschnitts: 19. Februar 2021 b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und einer vorherigen Therapie c: Anzahl an Patienten: Extrahiert aus Tougeron (2020) entsprechend der Gesamtpopulation mit einer vorherigen Therapie, aus dem Studienarm mit Patienten mit mindestens 2 vorherigen Therapien der AGEO Studie Die Baseline Charakteristika zu Synchronizität, chirurgische Entfernung des Pirmärtumors, Anzahl der metastasierten Organe, Metastasen, Lokalisation des Tumors, Tumorgrad, Lynch-Syndrom, Chemotherapie in der Erstlinie, zielgerichtete Therapie in der Erstlinie, chirurgische Entfernung der Metastasen und Dauer der Chemotherapie in der Erstlinie sind in Tougeron (2020) aufgeführt aber nicht verfügbar oder in nicht kompatibler Form mit KEYNOTE164 und werden daher in dieser Tabelle nicht berücksichtigt ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Mikrosatellite Instability-High; NA: Not Available; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil		

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Teilpopulation A1 (Therapieabbrecher, Studienabbrechern) – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 164)

	Pembrolizumab	
	n	(%)
Patienten in der Population	30	

	Pembrolizumab	
	n	(%)
Studiendisposition		
Abgebrochen	27	(90,0)
Unerwünschtes Ereignis	2	(6,7)
Todesfall	12	(40,0)
Lost to follow-up	1	(3,3)
Studienabbruch durch Sponsor	9	(30,0)
Rücknahme der Einverständniserklärung	3	(10,0)
Laufend	3	(10,0)
Medikationsdisposition der Patienten		
Begonnen	30	
Vollständig	8	(26,7)
Abgebrochen	22	(73,3)
Unerwünschtes Ereignis	3	(10,0)
Fehlende Compliance der Studienmedikation	1	(3,3)
Entscheidung des Prüfarztes	3	(10,0)
Krankheitsprogression	12	(40,0)
Rücknahme der Einverständniserklärung	3	(10,0)
Datenschnitt: 19. Februar 2021		
Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und einer vorherigen Therapie		
MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität		

Teilpopulation A2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Teilpopulation A2 – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 164)

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Pembrolizumab
Charakteristikum	N ^b = 94
Geschlecht, n (%)	
Männlich	54 (57,4)
Weiblich	40 (42,6)
Altersgruppe (Jahre), n (%)	
≤ 65	61 (64,9)
> 65	33 (35,1)
Alter (Jahre)	
Mittelwert (SD)	57,1 (14,8)
Median (Q1; Q3)	59,0 (45,0; 69,0)
Min, Max	21,0; 84,0
Abstammung, n (%)	
Asiaten	27 (28,7)
Schwarz oder Afroamerikaner	3 (3,2)
Weiß	64 (68,1)
Ethnie, n (%)	
Hispanisch oder Latino	3 (3,2)
Nicht Hispanisch oder Latino	90 (95,7)
Nicht berichtet	1 (1,1)
ECOG Leistungsstatus, erfasst zum Zeitpunkt des Screenings	
0	43 (45,7)
1	51 (54,3)
Krankheitsstadium, n(%)	
IV	94 (100,0)
Ausmaß der Metastasierung, n (%)	
M0	1 (1,1)
M1	93 (98,9)
Hirnmetastasen in der Vorgeschichte, n (%)	
Nein	94 (100,0)
MSI-H Status, n (%)^c	
Positiv	93 (98,9)
Negativ	1 (1,1)
KRAS, n (%)	
Mutiert	27 (28,7)
Wildtyp	60 (63,8)
Unbestimmt	7 (7,4)
NRAS, n (%)	
Mutation	5 (5,3)
Keine Mutation entdeckt	39 (41,5)
Unbestimmt	50 (53,2)
BRAF, n (%)	
Mutiert	11 (11,7)
Wildtyp	50 (53,2)
Unbestimmt	33 (35,1)

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Pembrolizumab N ^b = 94
Charakteristikum	
Adjuvante oder neoadjuvante Vortherapie, n (%)	
Ja	26 (27,7)
Nein	68 (72,3)
Anzahl an vorherigen Therapien für rezidivierende oder metastasierende Erkrankungen, n (%)	
2	48 (51,1)
3	22 (23,4)
4	11 (11,7)
5 oder größer	13 (13,8)
Tumorgröße zu Studienbeginn nach IRC per RECIST 1.1	
Mittelwert (SD)	100,5 (79,9)
Median (Q1; Q3)	80,1 (46,0; 130,3)
Min, Max	11,0; 407,6
a: Datenschnitt: 19. Februar 2021	
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien	
c: MSI Status lokal erhoben mittels PCR oder IHC	
BRAF: V-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IHC: Immunhistochemie; IRC: Independent Radiologist Review; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI: Mikrosatelliten-Instabilität; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; NRAS: Neuroblastoma Rat Sarcoma; PCR: Polymerasekettenreaktion; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD: Standardabweichung	

Tabelle 4-45: Charakterisierung der Teilpopulation A2 – Weitere Untersuchungen für indirekte Vergleiche (KEYNOTE 164 vs. RECOURSE + TERRA)

Charakteristikum	Pembrolizumab ^a N ^b =94	Trifluridin/Tipiracil plus BSC N ^c =595
Alter (Jahre)		
Median (Q1; Q3)	59,0 (45,0; 69,0)	62,2 (NA; NA)
Min, Max	21,0; 84,0	27,0; 82,0
Altersgruppe, n (%)		
< 65	59 (62,8)	349 (58,7)
≥ 65	35 (37,2)	246 (41,3)
Altersgruppe, n (%)		
< 70	73 (77,7)	463 (77,8)
≥ 70	21 (22,3)	132 (22,2)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	54 (57,4)	361 (60,7)
Weiblich	40 (42,6)	234 (39,3)
Abstammung, n (%)		
Asiaten	27 (28,7)	245 (41,2)
Schwarz / Afroamerikanisch	3 (3,2)	4 (0,7)
Kaukasisch	64 (68,1)	306 (51,4)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)
NA	0 (0,0)	40 (6,7)
Region, n (%)		
Asien	24 (25,5)	239 (40,2)
Europa	24 (25,5)	271 (45,5)
Nordamerika	31 (33,0)	64 (10,8)
Rest der Welt	15 (16,0)	21 (3,5)

Charakteristikum	Pembrolizumab ^a N ^b =94	Trifluridin/Tipiracil plus BSC N ^c =595
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	43 (45,7)	313 (52,6)
1	51 (54,3)	282 (47,4)
KRAS Gruppe, n (%)		
Mutiert	27 (28,7)	308 (51,8)
Wildtyp	60 (63,8)	287 (48,2)
Unbestimmt	7 (7,4)	0 (0,0)
BRAF Gruppe, n (%)		
Mutiert	11 (11,7)	4 (0,7)
Wildtyp	50 (53,2)	102 (17,1)
Unbestimmt	33 (35,1)	489 (82,2)
Zeit von der Diagnose bis zur Randomisierung (Monate)		
Median (Q1; Q3)	29,9 (16,6; 54,1)	30,5 (NA; NA)
Min, Max	4,5; 432,8	5,0; 172,0
Anzahl der vorherigen Therapien, n (%)		
1	0 (0,0)	0 (0,0)
2	48 (51,1)	103 (17,3)
3	22 (23,4)	136 (22,9)
≥ 4	24 (25,5)	356 (59,8)
Lage des Primärtumors, n (%)		
Dickdarm	61 (64,9)	374 (62,9)
Rektum	4 (4,3)	221 (37,1)
Beides (Dickdarm und Rektum)	1 (1,1)	0 (0,0)
Blinddarm	6 (6,4)	0 (0,0)
NA	22 (23,4)	0 (0,0)
a: Extrahiert aus KEYNOTE 164; Zeitpunkt des Datenschnitts: 19. Februar 2021		
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien		
c: Anzahl der Patienten: Gepoolten Daten der RECOURSE und TERRA Studien entsprechend der As-Treated-Population, publiziert in Modul 4 (2020-04-01-D-535). Es wurde entsprechend der Gewichtung der Fallzahlen von RECOURSE (N=534) und TERRA (N=61) gepoolt.		
Die Baseline Charakteristika zu metastasierten Organen/Gewebe ist in den RECOURSE und TERRA Studien aufgeführt, jedoch in nicht kompatibler Form mit KEYNOTE164 und wird daher in der Tabelle nicht berücksichtigt.		
BSC: Best Supportive Care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; NA: Not Available; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil		

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Teilpopulation A2 (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 164)

	Pembrolizumab	
	n	(%)
Patienten in der Population	94	
Studiendisposition		
Abgebrochen	87	(92,6)
Unerwünschtes Ereignis	2	(2,1)
Todesfall	52	(55,3)
Lost to follow-up	1	(1,1)
Studienzentrum durch Sponsor geschlossen	1	(1,1)
Studienabbruch durch Sponsor	28	(29,8)
Rücknahme der Einverständniserklärung	3	(3,2)
Laufend	7	(7,4)

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

	Pembrolizumab	
	n	(%)
Medikationsdisposition der Patienten		
Begonnen	94	
Vollständig	33	(35,1)
Abgebrochen	61	(64,9)
Unerwünschtes Ereignis	7	(7,4)
Fehlende Compliance der Studienmedikation	1	(1,1)
Entscheidung des Prüfarztes	2	(2,1)
Krankheitsprogression	44	(46,8)
Rücknahme der Einverständniserklärung	7	(7,4)
Datenschnitt: 19. Februar 2021		
Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien		
MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität		

Tabelle 4-47: Gewichtung der Baseline-Charakteristika für Teilpopulation A2 der Studie KEYNOTE 164 – Weitere Untersuchungen für indirekte Vergleiche gemäß MAIC; Variablenset 1 (KEYNOTE 164 vs. RECURSE + TERRA)

	Trifluridin/Tipiracil + BSC (N ^c =595)	Studie: KEYNOTE 164 ^a	
		Vor Adjustierung (N ^b =94)	Nach Adjustierung (N=89,29 ^d)
Alter (Jahre)			
Median	62,2	59,0	63,0
Lage des Primärtumors (%)			
Dickdarm	62,9	64,9	62,9
Rektum	37,1	35,1	37,1
ECOG Leistungsstatus (%)			
0	52,6	45,7	52,6
1	47,4	54,3	47,4
a: Datenschnitt: 19. Februar 2021			
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien			
c: Anzahl der Patienten: Gepoolten Daten der RECURSE und TERRA Studien entsprechend der As-Treated-Population, publiziert in Modul 4 (2020-04-01-D-535). Es wurde entsprechend der Gewichtung der Fallzahlen von RECURSE (N=534) und TERRA (N=61) gepoolt.			
d: Die effektive Fallzahl wird berechnet als die quadrierte Summe der einzelnen Gewichte geteilt durch die Summe der quadrierten Gewichte			
BSC: Best Supportive Care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MSI-H: Mikrosatellite Instability-High			

Tabelle 4-48: Gewichtung der Baseline-Charakteristika für Teilpopulation A2 der Studie KEYNOTE 164 – Weitere Untersuchungen für indirekte Vergleiche gemäß MAIC; Variablenset 3 (KEYNOTE 164 vs. RECURSE + TERRA)

	Trifluridin/Tipiracil + BSC (N ^c =595)	Studie: KEYNOTE 164 ^a	
		Vor Adjustierung (N ^b =94)	Nach Adjustierung (N=12,33 ^d)
Alter (Jahre)			
Median	62,2	59,0	63,0
Zeit seit Diagnose			
Median	30,5	29,9	30,7
Geschlecht (%)			
Männlich	60,7	57,4	60,7
Weiblich	39,3	42,6	39,3
Abstammung (%)			
Kaukasisch	51,4	68,1	51,4
Asiaten	41,2	28,7	41,2
Andere	7,4	3,2	7,4
Region (%)			
Nordamerika	10,8	33,0	10,8
Europa	45,5	25,5	45,5
Asien	40,2	25,5	40,2
Andere	3,5	16,0	3,5
ECOG Leistungsstatus (%)			
0	52,6	45,7	52,6
1	47,4	54,3	47,4
KRAS (%)			
Mutiert	51,8	28,7	51,8
Wildtyp	48,2	63,8	48,2
Anzahl der vorherigen Therapien (%)			
2 vorherige Therapien	17,3	51,1	17,3
3 vorherige Therapien	22,9	23,4	22,9
Lage des Primärtumors (%)			
Dickdarm	62,9	64,9	62,9
Rektum	37,1	35,1	37,1
a: Datenschnitt: 19. Februar 2021			
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien			
c: Anzahl der Patienten: Gepoolten Daten der RECURSE und TERRA Studien entsprechend der As-Treated-Population, publiziert in Modul 4 (2020-04-01-D-535). Es wurde entsprechend der Gewichtung der Fallzahlen von RECURSE (N=534) und TERRA (N=61) gepoolt.			

	Trifluridin/Tipiracil + BSC (N ^c =595)	Studie: KEYNOTE 164 ^a	
		Vor Adjustierung (N ^b =94)	Nach Adjustierung (N=12,33 ^d)
d: Die effektive Fallzahl wird berechnet als die quadrierte Summe der einzelnen Gewichte geteilt durch die Summe der quadrierten Gewichte			
BSC: Best Supportive Care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma; MSI-H: Microsatellite Instability-High			

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

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

Für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet A „**Kolorektalkarzinom**“ wurden für die vorliegende Nutzenbewertung durch MSD zwei Teilpopulationen unter Berücksichtigung der Art und Anzahl der Vortherapie definiert:

- Teilpopulation A1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie
- Teilpopulation A2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien

Teilpopulation A1

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zVT Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen für Patienten nach einer systemischen Therapie werden Ergebnisse aus den Studien KEYNOTE 164 und AGEO herangezogen und in einem naiven indirekten Vergleich gegenübergestellt. Die Studien sind bezüglich der Studien- und Patientencharakteristika ausreichend ähnlich, um einen naiven indirekten Vergleich darzustellen. Von der Durchführung eines MAIC wird aufgrund der geringen Patientenzahlen abgesehen.

Die Studien sowie die Prüfung der Ähnlichkeit hinsichtlich Studiendesign und Patientencharakteristika werden im Folgenden beschrieben.

Studiendesign

Bei der Studie KEYNOTE 164 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige, Phase-II-Kohortenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem (Stadium IV) Kolorektalkarzinom und MSI-H oder dMMR, die bereits mindestens eine systemische Therapie erhalten haben.

Bei der AGEO-Studie handelt es sich um eine retrospektive multizentrische Studie aus Frankreich, die Chemotherapien (Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- oder Irinotecanbasierte Therapieregime oder Oxaliplatin- plus Irinotecanbasierte Therapieregime) in Kombination mit Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen oder ohne Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen zur Erst-, Zweit- und Drittlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom und MSI-H oder dMMR untersucht. Es wurden Patienten eingeschlossen, die zwischen Januar 2007 und Dezember 2017 mit metastasierendem Kolorektalkarzinom und MSI-H/dMMR diagnostiziert wurden und von denen konsekutive Daten vorlagen.

Patientenpopulation

In der Studie KEYNOTE 164 wurden die Kohorten A und B untersucht. Kohorte A umfasst 61 Patienten die mindestens zwei systemische Vortherapien mit einem Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan erhalten haben. Kohorte B umfasst 63 Patienten mit mindestens einer systemischen Vortherapie. Dabei musste entweder die Kombinationstherapie aus einem Fluoropyrimidin und Oxaliplatin oder Fluoropyrimidin und Irinotecan jeweils \pm Anti-VEGF/EGFR-Antikörper als vorherige Therapie dokumentiert worden sein.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen A1 und A2 stimmen nicht mit den Kohorten A und B der KEYNOTE 164 überein. Der wesentliche Unterschied ist, dass Patienten der Teilpopulation A1 genau eine systemische Vortherapie erhalten haben mussten, während Patienten der Kohorte B mindestens eine systemische Therapie erhielten. Die Teilpopulation A1 der Studie KEYNOTE 164 umfasst 30 Patienten.

Aus der AGEO-Studie ist für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation relevant, die in Zweitlinie mit Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierten Therapieregimen \pm Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen behandelt wurden. Die relevante Teilpopulation umfasst 136 Patienten.

Die Patientenpopulationen der Studien KEYNOTE 164 und AGEO sind in Bezug auf die in beiden Studien erhobenen krankheitsspezifischen und demografischen Patientencharakteristika hinreichend vergleichbar.

Der Einschluss in die Studie KEYNOTE 164 war beschränkt auf Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom, d.h. einem Kolorektalkarzinom in Stadium IV. Zudem musste für den Einschluss in die Studie ein positiver MSI-H Status vorliegen. Der Einschluss in die AGEO-Studie war beschränkt auf Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom und einem positiven MSI-H und/oder dMMR Status.

Somit ist bezüglich Krankheitsstadium und MSI-H/dMMR Status eine ausreichende Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen gegeben.

Bezüglich der krankheitsspezifischen Charakteristika ECOG-Leistungsstatus und Mutationsstatus des Braf-Gens ist eine Vergleichbarkeit aufgrund der hohen Anzahl fehlender Werte nicht beurteilbar (Tabelle 4-42). Der Mutationsstatus des Ras-Gens ist in den relevanten Patientenpopulationen der Studien KEYNOTE 164 und AGEO vergleichbar (KEYNOTE 164: 43,3 % mutiert, 30,0 % Wildtyp; AGEO: 33,8 % mutiert, 41,9 % Wildtyp).

Die Patientenpopulationen der Studien KEYNOTE 164 und AGEO sind desweiteren bezüglich der Vortherapien hinreichend vergleichbar. Alle Patienten der Teilpopulation A1 der Studie KEYNOTE 164 erhielten als systemische Vortherapie eine Oxaliplatin- und/oder Irinotecan-basierte Chemotherapie (Oxaliplatin-basierte Chemotherapie: 93,3 %; Irinotecan-basierte Chemotherapie: 36,7 %) (Tabelle 4-51 und

Tabelle 4-52). Der Großteil der Patienten der nutzungsbewertungsrelevanten Population der AGEO-Studie erhielt eine Oxaliplatin- oder Irinotecan-basierte Chemotherapie (Oxaliplatin-basierte Chemotherapie: 50,0% %; Irinotecan-basierte Chemotherapie: 34,7 %) (Tabelle 4-52). In beiden Studien erhielten ca. die Hälfte der relevanten Patienten zusätzliche Anti-VEGF- oder Anti-EGFR Substanzen (KEYNOTE 164: 56,7%; AGEO: 45,6%) (Tabelle 4-52).

Eine ausreichende Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen der Studien KEYNOTE 164 und AGEO ist im Hinblick auf die in beiden Studien erhobenen demografischen Charakteristika gegeben. Das mediane Alter ist mit 52,5 Jahren bei der relevanten Teilpopulation A1 der Studie KEYNOTE 164 und 56,1 Jahren bei der relevanten Patientenpopulation der AGEO-Studie vergleichbar (Tabelle 4-42). Die prozentuale Aufteilung in weibliche und männliche Patienten ist in beiden Studien fast identisch (Tabelle 4-42).

Intervention und Vergleichsintervention

In der Studie KEYNOTE 164 erhielten die Patienten 200 mg Pembrolizumab i. v. alle drei Wochen für 24 Monate, bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizitäten (siehe auch Tabelle 4-39).

In der AGEO-Studie erhielten die Patienten der nutzungsbewertungsrelevanten Teilpopulation Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen. Aufgrund des retrospektiven Designs der AGEO-Studie ist davon auszugehen, dass das Therapieregim jeweils patientenindividuell gewählt wurde.

Datenschnitte für den naiven indirekten Vergleich

Für die Studie KEYNOTE164 wurde sowohl zur Berechnung des naiven indirekten Vergleichs als auch zur Darstellung der Ergebnisse auf Einzelstudienbene der zulassungsbegründende und finale Datenschnitt vom 19. Februar 2021 verwendet. Eine Übersicht über alle Datenschnitte für Studie KEYNOTE 164 gibt Tabelle 4-49.

In der Studie KEYNOTE 164 betrug die mediane Behandlungsdauer 5,9 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben betrug 33,3 Monate, für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse bzw. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 6,9 Monate bzw. 8,9 Monate.

Tabelle 4-49: Übersicht zu den durchgeführten Datenschnitten der KEYNOTE 164

Datenschnitt	Zeitpunkt des Datenschnitts	Grund für den Datenschnitt	Relevanz für Zusatznutzenableitung
Erster Datenschnitt Interimsanalyse I	03.06.2016	Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen in Kohorte A (18 Wochen Follow-Up)	Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung
Zweiter Datenschnitt Interimsanalyse II	03.08.2016	Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen in Kohorte A (27 Wochen nach Follow-Up)	Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung
Dritter Datenschnitt Interimsanalyse III	12.10.2016	Daten aus bildgebenden Verfahren auf Anfrage der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA	Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung
Vierter Datenschnitt Interimsanalyse IV	10.02.2017	Daten aus bildgebenden Verfahren auf Anfrage der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA	Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung
Fünfter Datenschnitt Interimsanalyse V	10.02.2017	ASCO und ESMO Abstracts, Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen in Kohorte A (54 Wochen Follow-Up)	Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung
Sechster Datenschnitt Interimsanalyse VI	17.03.2017	Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen in Kohorte B	Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung
Siebter Datenschnitt Interimsanalyse VII	12.09.2017	Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen in Kohorte A und B	Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung
Achter Datenschnitt Interimsanalyse VIII	04.09.2018	Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen für alle Patienten	Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung
Neunter Datenschnitt Interimsanalyse IX	04.09.2018	Korrektur von eCRF Einträgen	Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung
Zehnter Datenschnitt Interimsanalyse X	09.09.2019	Datenschnitt für Kohorte A (Woche 156) und B (Woche 186) für ASCO Abstract	Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung
Elfter Datenschnitt Interimsanalyse XI	19.10.2020	Datenschnitt für Kohorte A und B für ESMO Abstract	Kein zusätzlicher Informationsgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung
Finale Analyse	19.02.2021	Finaler Datenschnitt	Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung

Für die AGEO-Studie wurden konsekutive Patientendaten von der Erstlinientherapie bis zur Drittlinietherapie analysiert. Die mediane Beobachtungszeit für den gesamten Studienzeitraum lag bei 38,1 Monaten. Für die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation wurden keine Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauern berichtet.

Teilpopulation A2

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zVT Trifluridin/Tipiracil für Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien werden die Studie KEYNOTE 164 und die gepoolten Ergebnisse der Studien RECURSE und TERRA herangezogen und in einem naiven indirekten Vergleich sowie einem indirekten Vergleich gemäß MAIC gegenübergestellt.

Die Studien werden im Folgenden hinsichtlich Ähnlichkeit des Studiendesigns und der Patientencharakteristika beschrieben.

Studiendesign

Bei der Studie KEYNOTE 164 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige, Phase-II-Kohortenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem (Stadium IV) Kolorektalkarzinom und MSI-H oder dMMR, die bereits mindestens eine systemische Therapie erhalten haben.

Bei der Studie RECURSE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Trifluridin/Tipiracil plus BSC bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Tumorprogression nach mindestens zwei vorherigen Standardtherapien (Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab und für Patienten mit KRAS Wildtyp Cetuximab oder Panitumumab).

Bei der Studie TERRA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Trifluridin/Tipiracil plus BSC bei asiatischen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Tumorprogression nach mindestens zwei vorherigen Standard-Chemotherapien (soweit jeweils zugelassen Fluoropyrimidin, Irinotecan und Oxaliplatin, Behandlung mit Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen), die refraktär oder intolerant gegenüber diesen Behandlungen sind.

Aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und Ergebnisse wurden die Studien RECURSE und TERRA gepoolt (18). Im Folgenden wird ausschließlich Bezug auf den gepoolten Datensatz genommen.

Patientenpopulation

Die Teilpopulation A2 der Studie KEYNOTE 164 umfasst 94 Patienten. Alle in Teilpopulation A2 eingeschlossenen Patienten mussten mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.

Die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation der Studien RECURSE + TERRA umfasst 595 Patienten. Diese besteht aus den Patienten der Studie RECURSE, die in den Trifluridin/Tipiracil plus BSC randomisiert worden waren und aus den Patienten der Studie TERRA, die in den Trifluridin/Tipiracil plus BSC randomisiert und labelkonform behandelt worden waren.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie KEYNOTE 164 und der Studien RECURSE und TERRA sind generell vergleichbar (Tabelle 4-50). Ein grundlegender Unterschied ist jedoch, dass in die Studie KEYNOTE 164 nur Patienten mit MSI-H eingeschlossen wurden, während in den Studien RECURSE und TERRA der MSI-H Status nicht überprüft wurde.

Der Einschluss in die Studie KEYNOTE 164 war beschränkt auf Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom, d.h. einem Kolorektalkarzinom in Stadium IV (Tabelle 4-50). Auch für die Studien RECURSE und TERRA war der Einschluss auf Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom beschränkt. Während die in die Studie KEYNOTE 164 eingeschlossenen Patienten einen nachgewiesenen MSI-H Status aufweisen mussten, wurde der MSI-H Status der Patienten für den Einschluss in die Studien RECURSE und TERRA nicht geprüft. Für diese beiden Studien musste allerdings der Kras-Gen Status bekannt sein. Auch bezüglich der zugelassenen Vortherapien war eine Vergleichbarkeit der Studien gegeben. So mussten alle Patienten mit Standardchemotherapien basierend auf Fluoropyrimidin, Oxaliplatin oder Irinotecan vorbehandelt worden sein (Tabelle 4-50). Lediglich der Einschluss einer zusätzlichen Gabe von Anti-VEGF- bzw. Anti-EGFR-Antikörpern war nicht in allen drei Studien identisch.

Trotz der Vergleichbarkeit der zugelassenen Vortherapien, unterscheiden sich die Patienten der Teilpopulation A2 aus Studie KEYNOTE 164 von den Patienten in Studien RECURSE + TERRA bezüglich der Anzahl der Vortherapien (Tabelle 4-45). Während in der Studie KEYNOTE 164 ca. die Hälfte der Patienten zwei vorherige Therapien erhalten hat, hat in den Studien RECURSE + TERRA mehr als die Hälfte der Patienten bereits vier oder mehr Vortherapien erhalten (KEYNOTE 164: 51,1 % 2 vorherige Therapielinien, 23,4 % 2 vorherige Therapielinien, 25,5 % ≥ 4 vorherige Therapielinien; RECURSE + TERRA: 17,3 % 2 vorherige Therapielinien, 22,9 % 2 vorherige Therapielinien, 59,8 % ≥ 4 vorherige Therapielinien).

Bezüglich des ECOG-Leistungsstatus sind die relevanten Teilpopulationen der Studie KEYNOTE 164 und der Studien RECURSE + TERRA vergleichbar, da jeweils ca. die Hälfte der Patienten einen ECOG-Leistungsstatus von 0 bzw. 1 aufwies (KEYNOTE 164: 45,7 % ECOG-Leistungsstatus 1, 54,3 % ECOG-Leistungsstatus 2; RECURSE + TERRA: 52,6 % ECOG-Leistungsstatus 1, 47,4 % ECOG-Leistungsstatus 2) (Tabelle 4-45). Bei einem Großteil der Patienten der Studien KEYNOTE 164 und RECURSE + TERRA war die primäre Lokalisation des Tumors das Kolon (KEYNOTE 164: 64,9 %; RECURSE + TERRA: 62,9 %). Eine Beurteilung der Vergleichbarkeit bezüglich des Mutationsstatus des RAS- sowie BRAF-Gens ist aufgrund der hohen Anzahl fehlender Werte nicht möglich (Tabelle 4-45).

In Bezug auf die in allen drei Studien berichteten demografischen Charakteristika, ist von einer hinreichenden Vergleichbarkeit der relevanten Teilpopulationen auszugehen. Das mediane Alter ist mit 59,0 Jahren in der Studie KEYNOTE 164 und 62,2 Jahren in den Studien RECURSE + TERRA ausreichend ähnlich (Tabelle 4-45). Auch die prozentuale Aufteilung in weibliche und männliche Patienten ist zwischen den Studien vergleichbar. In den Studien KEYNOTE 164 sowie RECURSE + TERRA ist jeweils der größte Anteil an Patienten kaukasischer Abstammung. Allerdings waren in die Studien RECURSE + TERRA mehr Patienten asiatischer Abstammung eingeschlossen als in der Studie KEYNOTE 164 (KEYNOTE 164: 68,1 % kaukasisch, 28,7 % asiatisch, 3,2 % schwarz; RECURSE + TERRA: 51,4 % kaukasisch, 41,2 % asiatisch, 0,6 % schwarz; 6,7% unbekannt) (Tabelle 4-45).

In der Gesamtschau sind die Studienpopulationen der Studien KEYNOTE 164 und RECURSE + TERRA für einen indirekten Vergleich tendenziell vergleichbar. Um die Vergleichbarkeit zu erhöhen, wurde die Methodik des indirekten Vergleichs gemäß MAIC angewandt.

Für den indirekten Vergleich gemäß MAIC zwischen der Studie KEYNOTE 164 und den Studien RECURSE + TERRA wurde für die Studie KEYNOTE 164 eine Gewichtung spezifischer Baseline-Charakteristika, die als mögliche Confounder identifiziert worden waren, vorgenommen (siehe Abschnitt 4.2.5.6 für Beschreibung der Methodik). Für die Hauptanalysen wurde eine Gewichtung der Variablen Alter, Geschlecht, ECOG-Leistungsstatus, Mutationsstatus des Kras-Gens und primäre Tumorlokalisierung durchgeführt (Variablenset 3) (Tabelle 4-48). Für die ergänzenden Analysen wurde eine Gewichtung der Variablen Alter, primäre Tumorlokalisierung und ECOG-Leistungsstatus durchgeführt (Variablenset 1) (Tabelle 4-47).

Tabelle 4-50: Gegenüberstellung der maßgeblichen Ein- und Ausschlusskriterien der Studien KEYNOTE 164, RECURSE und TERRA

		KEYNOTE 164	RECURSE	TERRA
Einschlusskriterien	Alter	≥ 18 Jahre	≥ 18 Jahre	
	Geschlecht	Frauen und Männer	Frauen und Männer	
	Grunderkrankung	Lokal fortgeschrittenes, nicht resezierbares oder metastasierendes Kolorektalkarzinom (Stadium IV)	Metastasierendes Kolorektalkarzinom	
	Biomarker	Nachweis von MSI-H	Bekannter Mutationsstatus des KRAS-Gens	

		KEYNOTE 164	RECOURSE	TERRA
	Vortherapien	<p>Kohorte A: Mind. zwei systemische Standardtherapien, die folgende Optionen umfassen: Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan</p> <p>Kohorte B: Mind. eine systemische Standardtherapie mit Fluoropyrimidin+Oxaliplatin oder Irinotecan±monoklonaler Anti-VEGF-/EGFR-Antikörper</p>	<p>Mind. zwei Standardtherapien, die folgende Optionen umfassen: Fluoropyrimidin, Irinotecan, Oxaliplatin, Anti-VEGF-Antikörper (Bevacizumab); Patienten mit KRAS-Gen-Status Wildtyp zusätzlich mind. ein Anti-EGFR monoklonaler Antikörper (Cetuximab oder Panitumumab)</p>	<p>Mind. zwei Standardtherapien, die folgende Optionen umfassen: Fluoropyrimidin, Irinotecan, Oxaliplatin</p> <p>Refraktär oder intolerant bzgl. der vorherigen Standardtherapien</p>
Ausschluss-kriterien	Grunderkrankung	<p>Aktive Metastasen des ZNS und/oder eine karzinomatöse Meningitis; Patienten mit bereits behandelten Hirnmetastasen können teilnehmen, sofern sie stabile Hirnmetastasen haben.</p>	<p>Bekannte Hirn- oder Leptomeningeale Metastasen</p>	

		KEYNOTE 164	RECOURSE	TERRA
	Komorbiditäten	<ul style="list-style-type: none"> • Aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten zwei Jahren eine systemische Behandlung erfordert hat • Weitere bekannte bösartige Erkrankung, die fortschreitet oder eine aktive Behandlung erfordert (Ausnahmen: Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome der Haut, die einer potenziell kurativen Therapie unterzogen wurden, oder Gebärmutterhalskrebs in situ) 	<ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunerkrankung oder Organtransplantation, die in der Vergangenheit eine immunsuppressive Therapie erfordert hat • Andere zeitgleich bestehende Tumorerkrankungen, außer sie bestehen seit mehr als fünf Jahren nicht mehr oder kurativ behandelte Karzinoma in situ 	
EGFR: epidarmaler Wachstumsfaktorrezeptor; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; ZNS: zentrales Nervensystem				

Intervention- und Vergleichsintervention

In der Studie KEYNOTE 164 erhielten die Patienten 200 mg Pembrolizumab i. v. alle drei Wochen für 24 Monate, bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizitäten (siehe auch Tabelle 4-39 und Tabelle 4-40).

Die Patienten des für die indirekten Vergleiche relevanten Trifluridin/Tipiracil plus BSC-Arms der Studien RECOURSE + TERRA erhielten morgens und abends je 35 mg/m² Körperoberfläche Trifluridin/Tipiracil oral an Tag 1-5 und Tag 8-12 in einem 28-tägigen Behandlungszyklus. Die Behandlung konnte so lange fortgesetzt werden, wie sie Wirkung zeigte, keine inakzeptablen Toxizitäten mit sich brachte und nicht auf Wunsch des Patienten beendet wurde (18). Dosisreduktionen/-unterbrechungen konnten gemäß Fachinformation vorgenommen werden. Im Rahmen des BSC konnten die Patienten Substanzen zur hämatologischen Unterstützung, Antidiarrhoika, eine Infektionsprophylaxe mit oralen Antibiotika oder Antiemetika erhalten (siehe auch Tabelle 4-39 und Tabelle 4-40).

Datenschnitte für die indirekten Vergleiche

Für die Studie KEYNOTE 164 wurde sowohl zur Berechnung des naiven indirekten Vergleichs sowie des indirekten Vergleichs gemäß MAIC als auch zur Darstellung der Ergebnisse auf Einzelstudienebene der zulassungsbegründende und finale Datenschnitt vom 19. Februar 2021

herangezogen. Es wurden 11 weitere Datenschnitte für die KEYNOTE 164 durchgeführt (siehe Tabelle 4-39.)

In der Studie KEYNOTE 164 betrug die mediane Behandlungsdauer 9,1 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben betrug 31 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse gesamt betrug 9,9 Monate und für schwerwiegende unerwünschten Ereignisse 11,4 Monate.

Für die Studien RECURSE + TERRA wurden für den naiven indirekten Vergleich sowie den indirekten Vergleich gemäß MAIC jeweils die Daten zu den in Modul 4 A des Herstellerdossiers dargestellten Datenschnitten verwendet (RECURSE: 08.10.2014; TERRA: 16.02.2016) (18).

Die mediane Behandlungsdauer betrug im Trifluridin/Tipiracil plus BSC-Arm 9 Wochen in der Studie RECURSE und 8,3 Wochen in der Studie TERRA (18).

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben betrug 5,1 Monate für die Studie RECURSE und 7,1 Monate für die Studie TERRA (18).

Die mediane Beobachtungsdauer der unerwünschten Ereignisse gesamt betrug 2,5 Monate für die Studie RECURSE und 2,3 Monate für die Studie TERRA. Die medianen Beobachtungsdauern für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die Studien RECURSE und TERRA wurden im Herstellerdossier nicht berichtet.

Die medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauern der Studie KEYNOTE 164 sind deutlich länger als die medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauern der Studien RECURSE + TERRA. Da die indirekten Vergleiche für die Endpunkte Gesamtüberleben und Nebenwirkungen als Ereigniszeitanalysen durchgeführt werden, ist durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten keine Verzerrung zu erwarten.

Tabelle 4-51: Charakterisierung der systemischen Vortherapie der Studie KEYNOTE 164 für Teilpopulation A1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie – Weitere Untersuchungen

KEYNOTE 164	Pembrolizumab	
	n	(%)
Patienten in der Population	30	
Mit einer oder mehreren systemischen Therapien	30	(100,0)
Chemotherapie	30	(100,0)
Biologika	17	(56,7)
Zusammenfassung der vorherigen systemischen onkologischen Therapien		
Chemotherapie	30	(100,0)
Entgiftungsmittel zur antineoplastischen Behandlung	20	(66,7)
Fluoropyrimidin (S1, 5-FU oder Capecitabin)	30	(100,0)
Capecitabin	8	(26,7)
Fluorouracil	25	(83,3)
Gimeracil (+) Oteracil (+) Tegafur	1	(3,3)
Vortherapie mit Irinotecan	11	(36,7)

KEYNOTE 164	Pembrolizumab n (%)
Vortherapie mit Oxaliplatin	28 (93,3)
Biologika	17 (56,7)
Antiangiogenetisch	14 (46,7)
Bevacizumab (oder Avastin)	14 (46,7)
Anti-EGFR	3 (10,0)
Cetuximab (oder Erbitux)	3 (10,0)
Jeder Patient wird nur einmal pro bestimmte Zeile und Spalte gewertet Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und einer vorherigen Therapie Datenschnitt: 19. Februar 2021 MSI-H: Microsatellite Instability-High	

Tabelle 4-52: Charakterisierung der systemischen Therapien für Teilpopulation A1 im Vergleich zur AGEO-Studie – Weitere Untersuchungen

	KEYNOTE 164	AGEO-Studie
Erste vorherige systemische Therapie		
Oxaliplatin-basierte Chemotherapie	93,3 %	50,0 %
Irinotecan-basierte Chemotherapie	36,7 %	34,7 %
andere		15,3 %
Anti-VEGF	56,7 %	45,6 %
Anti-EGFR		
Zweite systemische Therapie		
Pembrolizumab	100,0 %	
Oxaliplatin-basierte Chemotherapie		25,4 %
Irinotecan-basierte Chemotherapie		68,5 %
Anti-VEGF		72,8 %
Anti-EGFR		25,2 %
AGEO: Association des Gastro-entérologues Oncologues; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor		

Tabelle 4-53: Charakterisierung der systemischen Vortherapie für die Teilpopulation A2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien – Weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 164	Pembrolizumab n (%)
Patienten in der Population	94
Mit einer oder mehreren systemischen Therapien	94 (100,0)
Chemotherapie	94 (100,0)
Biologika	80 (85,1)
Andere	27 (28,7)
Zusammenfassung der vorherigen systemischen onkologischen Therapien	
Chemotherapie	94 (100,0)
Entgiftungsmittel zur antineoplastischen Behandlung	79 (84,0)
Fluoropyrimidin (S1, 5-FU oder Capecitabin)	94 (100,0)
Capecitabin	39 (41,5)

Studie: KEYNOTE 164	Pembrolizumab	
	n	(%)
Floxuridin	1	(1,1)
Fluorouracil	90	(95,7)
Gimeracil	2	(2,1)
Oteracil	2	(2,1)
Tegafur	2	(2,1)
Vortherapie mit Irinotecan	88	(93,6)
Vortherapie mit Oxaliplatin	91	(96,8)
Biologika	80	(85,1)
Antiangiogenetisch	65	(69,1)
Bevacizumab (oder Avastin)	65	(69,1)
Ziv-Aflibercept (oder Zaltrap)	5	(5,3)
Anti-EGFR	47	(50,0)
Cetuximab (oder Erbitux)	29	(30,9)
Panitumumab (oder Vectibix)	23	(24,5)
Andere	27	(28,7)
Weitere experimentelle Therapien	16	(17,0)
Regorafenib (oder Stivaga)	10	(10,6)
Trifluridin/Tipiracil (oder Lonsurf)	5	(5,3)
Jeder Patient wird nur einmal pro bestimmte Zeile und Spalte gewertet Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien Datenschnitt: 19. Februar 2021 MSI-H: Microsatellite Instability-High		

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 164 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Bei der AGEO-Studie, die ausschließlich Patienten aus französischen Zentren einschließt, ist ebenfalls davon auszugehen, dass die Daten auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Die Studien RECURSE und TERRA wurden bereits im Rahmen einer Nutzenbewertung als relevante Evidenz für den Nachweis des Zusatznutzens durch den G-BA herangezogen, wodurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben anzusehen ist (5).

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-54: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 164	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
Relevante Studien für den naiven indirekten Vergleich – Teilpopulation A1							
AGEO-Studie	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nein	Nein	ja	ja	hoch
Relevante Studien für den naiven indirekten Vergleich – Teilpopulation A2							
RECOURSE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
TERRA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
AGEO: Association des Gastro-entérologues Oncologues							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie **KEYNOTE 164** basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Da es sich um eine nicht randomisierte, offene Studie handelt, entfällt eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 164 auf Studienebene als hoch eingestuft.

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

Die Studie **RECOURSE** ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte anhand eines interaktiven Web-Response-Systems (IWRS). Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert), Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (< 18 Monate vs. ≥ 18 Monate) und geografischer Region (Asien vs. Westen). Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie RECOURSE als niedrig bewertet.

Die Studie **TERRA** ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte anhand eines IWRS. Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert) und nach Ländern (China vs. Korea vs. Thailand). Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie TERRA ebenfalls als niedrig bewertet.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus Weiteren Untersuchungen

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

Teilpopulation A1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie

Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen der Teilpopulation A1

Endpunkt/ Endpunktkategorie	Auswertungen auf Einzelstudien- ebene der Studie KEYNOTE 164	Indirekter Vergleich KEYNOTE 164 vs. AGEO		
		Deskriptiv	Naiv	MAIC
Gesamtüberleben	Ja	-	Ja	-
Objektive Ansprechrate	Ja	-	-	-
Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens	Ja	-	-	-
Progressionsfreies Überleben	Ja	Ja	-	-
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten	Ja	-	-	-
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)	Ja	-	-	-
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)	Ja	-	-	-
AEOSI: immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis; AGEO: Association des Gastro-entérologues Oncologues MAIC: Matching Adjusted Indirect Comparison; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse				

Teilpopulation A2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien

Tabelle 4-56: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen der Teilpopulation A2

Endpunkt/ Endpunktkategorie	Auswertungen auf Einzelstudienenebene der Studie KEYNOTE 164	Indirekter Vergleich KEYNOTE 164 vs. RECURSE + TERRA		
		Deskriptiv	Naiv	MAIC
Gesamtüberleben	Ja	-	Ja	Ja
Objektive Ansprechrate	Ja	-	Ja	Ja
Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens	Ja	-	-	-
Progressionsfreies Überleben	Ja	Ja	-	-
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten	Ja	-	SUE, Schwere UE	SUE, Schwere UE
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)	Ja	-	-	-
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)	Ja	-	-	-

AEOSI: immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis; MAIC: Matching Adjusted Indirect Comparison;; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

4.3.2.3.3.1 Mortalität– Weitere Untersuchungen**4.3.2.3.3.1.1 Gesamtüberleben– Weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Relevante Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A1 und Teilpopulation A2	
KEYNOTE 164	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht versterben, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patienten mit Studienkontakt nach dem Datenschnitt, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 19. Februar 2021 (Finaler, zulassungsbegründender Datenschnitt) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population. Es werden Ergebnisse der folgenden Teilpopulationen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie • A2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien.
Relevante Studie mit der zVT für den naiven indirekten Vergleich – Teilpopulation A1	
AGEO-Studie	Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen Tag 1 der Chemotherapie und Zeitpunkt des Todes. Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung zensiert.
Relevante Studien mit der zVT für den naiven indirekten Vergleich – Teilpopulation A2	
RECOURSE	Das Gesamtüberleben war operationalisiert als die Zeit (in Monaten) zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache. Falls der Patient zum Zeitpunkt des Studienendes am Leben oder Lost-to-Follow-Up war, wurde die Überlebenszeit zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem bekannt war, dass der Patient noch am Leben war. Als Analysepopulation wurde die ITT-Population zugrunde gelegt. Der maßgebliche Datenschnitt war der 08. Oktober 2014
TERRA	Das Gesamtüberleben war operationalisiert als die Zeit (in Monaten) zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache. Falls der Patient zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben war oder der Tod nicht bestätigt wurde, wurde die Überlebenszeit zum letzten geplanten Zeitpunkt des Follow-Ups oder zum Datum des Datenschnitts zensiert, je nachdem was früher war. Wenn das Datum, zu dem bekannt war, dass der Patient noch lebte, vor dem Datenschnitt war, wurde die Überlebenszeit zum letzten Datum, an dem bekannt war, dass der Patient noch lebte, zensiert. Umgekehrt, wenn das letzte Datum, zu dem bekannt war, dass der Patient noch lebte, zum oder nach dem Datenschnitt lag, wird die Überlebenszeit zum Datenschnitt zensiert. Als Analysepopulation wurde die ITT-Population zugrunde gelegt. Der maßgebliche Datenschnitt war der 16. Februar 2016
AGEO: Association des Gastro-entérologues Oncologues; APaT: All-Participants-as-Treated; ITT: Intention-to-Treat	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 164	hoch	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
AGEO-Studie	hoch	nein	unklar	ja	ja	nicht zutreffend ^a
RECOURSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TERRA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen AGEO: Association des Gastro-entérologues Oncologues; ITT: Intention-to-Treat						

Studie KEYNOTE 164 und AGEO-Studie

Auf Endpunktebene ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie KEYNOTE 164 sowie des retrospektiven Studiendesigns der AGEO-Studie eine adäquate Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht umsetzbar, jedoch ist grundsätzlich keine Verzerrung anzunehmen, da es sich beim Gesamtüberleben um einen objektiv erhobenen Endpunkt handelt, dessen Erreichen vom Studiendesign unabhängig ist.

Studien RECOURSE und TERRA

Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben wird demnach für beide Studien als niedrig bewertet.

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

Teilpopulation A1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie**Ergebnisse der Studie KEYNOTE 164**

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 164 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A1

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Pembrolizumab						
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 6 ^c in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12 ^c in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 24 ^c in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 36 ^c in % [95 %-KI]
Gesamtüberleben	30	14 (46,7)	Nicht erreicht [17,5; -]	86,7 [68,3; 94,8]	76,7 [57,2; 88,1]	66,5 [46,7; 80,4]	54,8 [34,9; 70,9]

a: Datenschnitt: 19. Februar 2021
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und einer vorherigen Therapie
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Mikrosatellite Instability-High

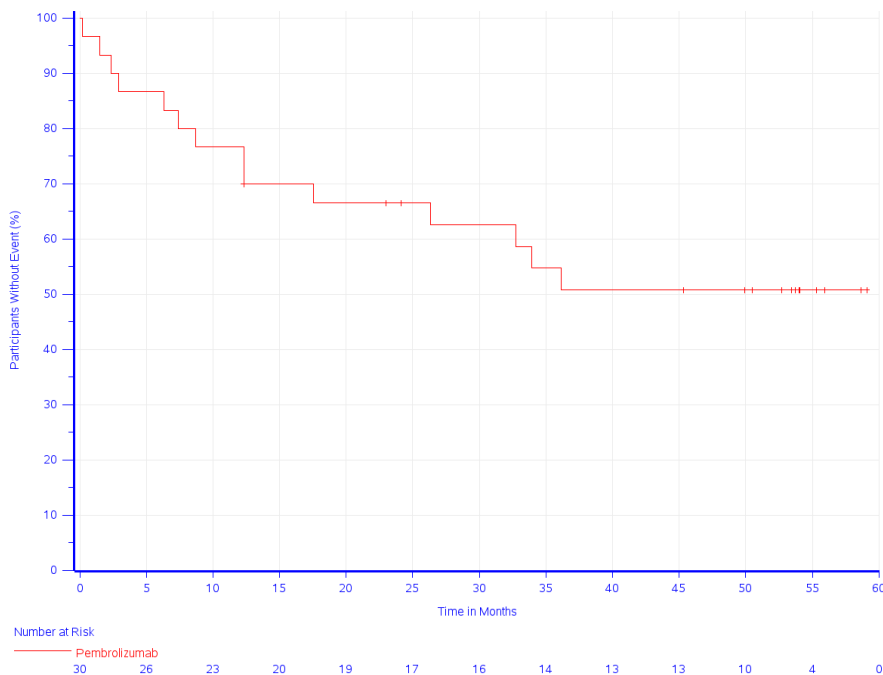


Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A1

Die Studie KEYNOTE 164 umfasst für die relevante Teilpopulation A1 30 Patienten. Von diesen sind für die Auswertung des Datenschnitts vom 19. Februar 2021 insgesamt 14 Patienten (46,7 %) verstorben. Die mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht. Die Überlebensrate zu Monat 6 beträgt 86,7 % (95 %-KI: [68,3; 94,8]), die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 76,7 % (95 %-KI: [57,2; 88,1]), die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 66,5 % (95 %-KI: [46,7; 80,4]) und zu Monat 36 beträgt die Überlebensrate 54,8 % (95 %-KI: [34,9; 70,9]) (siehe Tabelle 4-59 und Abbildung 5).

Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 164 und AGEO-Studie

Naiver indirekter Vergleich

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben – KEYNOTE 164 vs. AGEO-Studie – Teilpopulation A1

	Pembrolizumab		Chemotherapie		Pembrolizumab vs. Chemotherapie			
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Gesamtüberleben	30	14 (46,7)	Nicht erreicht [17,5; -]	136	71 (52,2)	21,6 [14,2; 25,3]	0,54 [0,30; 0,98]	0,043

a: Anzahl an Patienten: Daten extrahiert aus KEYNOTE 164, All-Participants-As-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und einer vorherigen Therapie; Zeitpunkt des Datenschnitts: 19. Februar 2021
 b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
 c: Anzahl an Patienten: Extrahiert aus Tougeron (2020) entsprechend der Gesamtpopulation mit einer vorherigen Therapie, aus dem Studienarm mit Patienten mit mindestens 2 vorherigen Therapien der AGEO Studie
 d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
 e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test
 KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Mikrosatellite Instability-High



Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 164 vs. der AGEO-Studie – Teilpopulation A1
 AGEO: Association des Gastro-entérologues Oncologues

Für den naiven indirekten Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 164 und der retrospektiven AGEO-Studie für die Teilpopulation A1 zeigt sich für den Endpunkt

Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,30; 0,98]; $p = 0,043$) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Überlebenszeit wurde bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, nicht erreicht. Bei Patienten, die eine Chemotherapie (Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime \pm Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen) erhalten haben, betrug die mediane Überlebenszeit 21,6 Monate (siehe Tabelle 4-60 und Abbildung 6).

Teilpopulation A2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 164

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 164 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A2

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Pembrolizumab						
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 6 ^c in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12 ^c in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 24 ^c in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 36 ^c in % [95 %-KI]
Gesamtüberleben	94	55 (58,5)	34,4 [21,6; 58,0]	85,1 [76,2; 90,9]	73,3 [63,1; 81,1]	56,9 [46,2; 66,3]	49,2 [38,7; 58,9]

a: Datenschnitt: 19. Februar 2021
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High

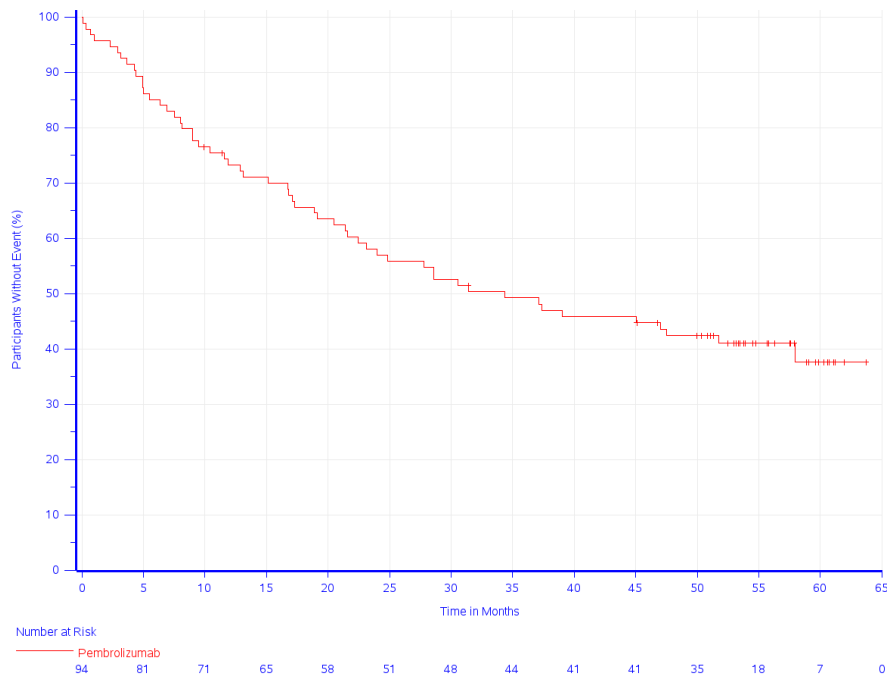


Abbildung 7: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A2

Die Studie KEYNOTE 164 umfasst für die relevante Teilpopulation A2 94 Patienten. Von diesen sind für die Auswertung des Datenschnitts vom 19. Februar 2021 insgesamt 55 Patienten (58,5 %) verstorben. Die mediane Überlebenszeit für Pembrolizumab beträgt 34,4 Monate. Die Überlebensrate zu Monat 6 betrug 85,1 % (95 %-KI: [76,2; 90,9]), die Überlebensrate zu Monat 12 betrug 73,3 % (95 %-KI: [63,1; 81,1]), die Überlebensrate zu Monat 24 betrug 56,9 % (95 %-KI: [46,2; 66,3]) und zu Monat 36 betrug die Überlebensrate 49,2 % (95 %-KI: [38,7; 58,9]) (siehe Tabelle 4-61 und Abbildung 7).

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

Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 164 und den gepoolten Studien RECURSE + TERRA

Hauptanalyse: Indirekter Vergleich gemäß MAIC (Matching mit dem Variablenset 3)

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, MAIC Variablenset 3 – KEYNOTE 164 vs. RECURSE + TERRA – Teilpopulation A2

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Pembrolizumab			Trifluridin/Tipiracil + BSC			Pembrolizumab vs. Trifluridin/Tipiracil + BSC	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Vor Adjustierung	94	55 (58,5)	34,4 [21,6; 58,0]	595	509 (85,5)	7,2 [6,8; 7,9]	0,21 (0,15, 0,30)	< 0,001
Nach Adjustierung ^g	75,2 ^h	41 (54,5)	39,0 [24,9; -]	595	509 (85,5)	7,2 [6,8; 7,9]	0,16 (0,11, 0,25)	< 0,001

a: Datenschnitt: 19. Februar 2021
 b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien
 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
 d: Anzahl der Patienten: Gepoolten Daten der RECURSE und TERRA Studien entsprechend der As-Treated-Population, publiziert in Modul 4 (2020-04-01-D-535). Es wurden die Überlebensdaten gepoolt
 e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
 f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
 g: Adjustierung erfolge nach den folgenden Kovariaten: Alter (Median), ECOG Status, KRAS Mutationsstatus, primäre Tumorlokalisation
 h: Effektive Fallzahl nach Adjustierung berechnet als die Summe der einzelnen Gewichte
 BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High

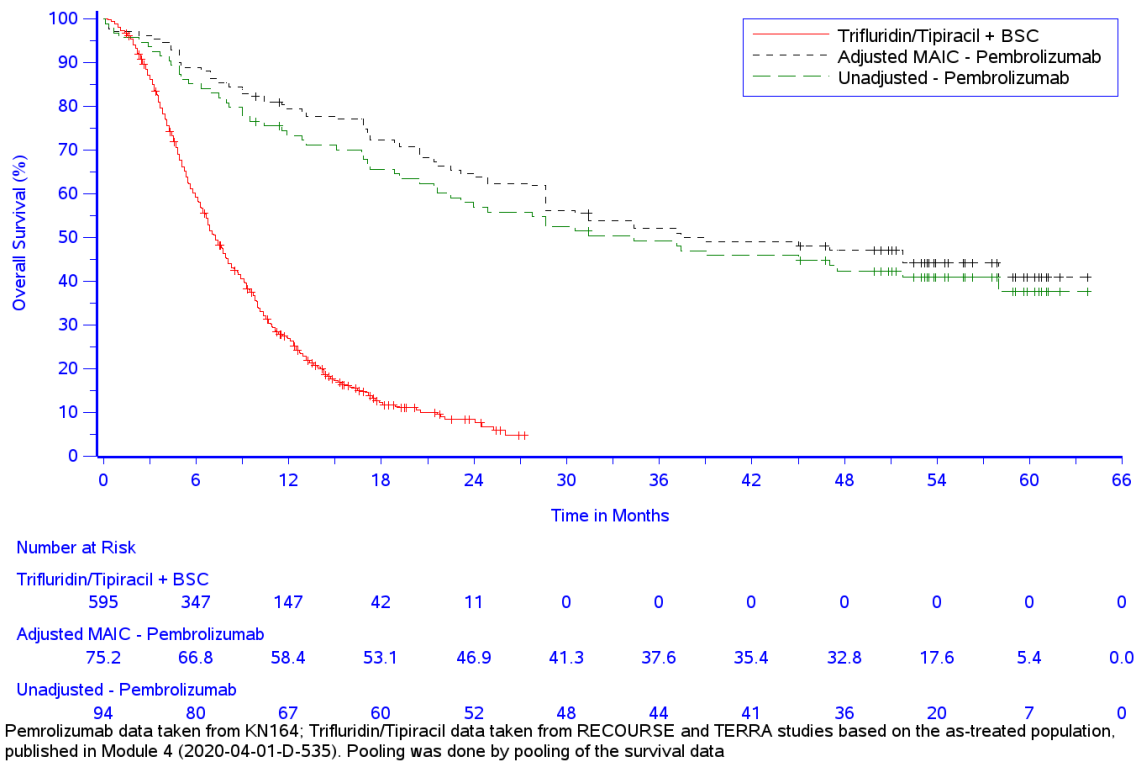


Abbildung 8: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A2

Für den indirekten Vergleich gemäß MAIC (Matching mit dem Variablenset 3) zwischen der Studie KEYNOTE 164 und den gepoolten Studien RECOURSE + TERRA (18) zeigt sich für die relevante Teilpopulation A2 für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0.16 [0,11; 0,25]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, im Median bei 39,0 Monaten und bei Patienten, die Trifluridin/Tipiracil + BSC erhalten haben, bei 7,2 Monaten; dies entspricht einen medianen Überlebensvorteil von 31,8 Monaten (siehe Tabelle 4-62 und Abbildung 8).

Ergänzende Analyse 1: Indirekter Vergleich gemäß MAIC (Matching mit dem Variablenset 1)

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, MAIC Variablenset 1 – KEYNOTE 164 vs. RECURSE + TERRA – Teilpopulation A2

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Pembrolizumab			Trifluridin/Tipiracil + BSC			Pembrolizumab vs. Trifluridin/Tipiracil + BSC	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Vor Adjustierung	94	55 (58,5)	34,4 [21,6; 58,0]	595	509 (85,5)	7,2 [6,8; 7,9]	0,21 (0,15, 0,30)	< 0,001
Nach Adjustierung ^g	91,6 ^h	54 (59,0)	34,4 [21,6; 58,0]	595	509 (85,5)	7,2 [6,8; 7,9]	0,21 (0,15, 0,30)	< 0,001

a: Datenschnitt: 19. Februar 2021
 b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien
 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
 d: Anzahl der Patienten: Gepoolten Daten der RECURSE und TERRA Studien entsprechend der As-Treated-Population, publiziert in Modul 4 (2020-04-01-D-535). Es wurden die Überlebensdaten gepoolt
 e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
 f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
 g: Adjustierung erfolge nach den folgenden Kovariaten: Alter (Median), ECOG Status, primäre Tumorlokalisation
 h: Effektive Fallzahl nach Adjustierung berechnet als die Summe der einzelnen Gewichte
 BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High

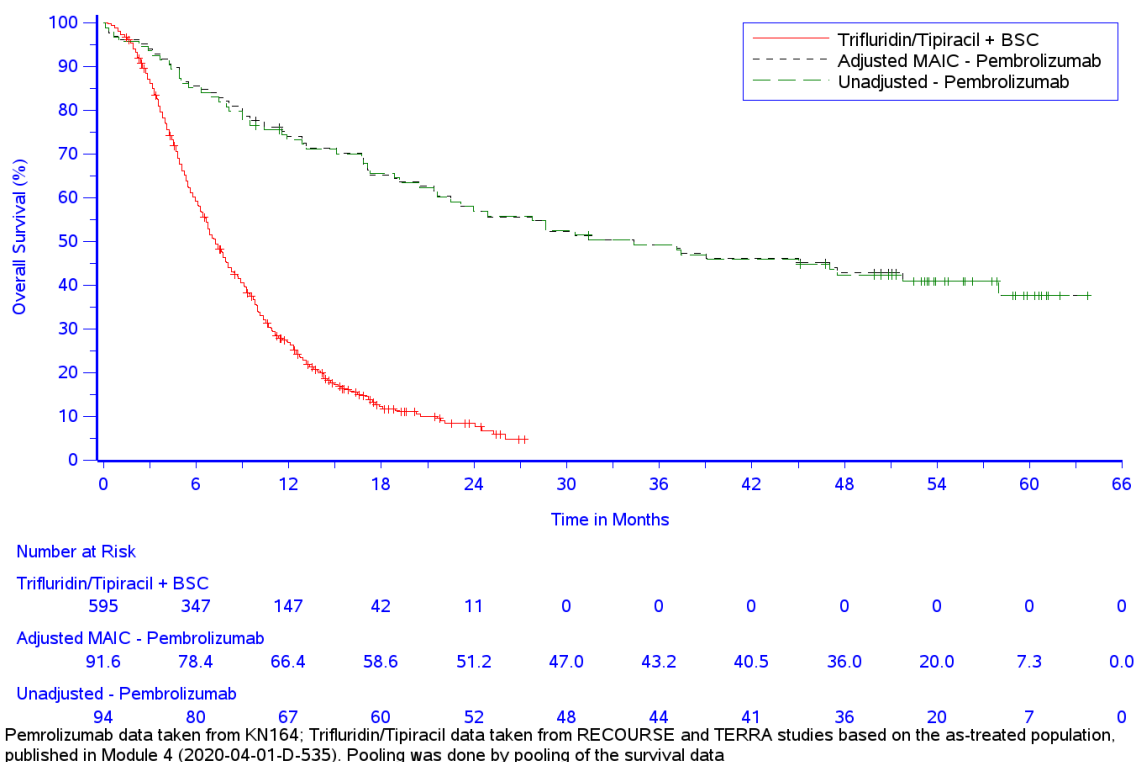


Abbildung 9: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 164 und der Studien RECOURSE + TERRA – Teilpopulation A2

Für den indirekten Vergleich gemäß MAIC (Matching mit dem Variablenset 1) zwischen der Studie KEYNOTE 164 und den gepoolten Studien RECOURSE + TERRA (18) zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben für die relevante Teilpopulation A2 in der Sensitivitätsanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,21 [0,15; 0,30]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, im Median bei 34,4 Monaten und bei Patienten, die Trifluridin/Tipiracil + BSC erhalten haben, bei 7,2 Monaten; dies entspricht einen medianen Überlebensvorteil von 27,2 Monaten (siehe Tabelle 4-63 und Abbildung 9).

Ergänzende Analyse 2: Naiver indirekter Vergleich

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben des naiven historischen Vergleichs – KEYNOTE 164 vs. RECOURSE + TERRA – Teilpopulation A2

	Pembrolizumab			Trifluridin/Tipiracil + BSC			Pembrolizumab vs. Trifluridin/Tipiracil + BSC	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Gesamtüberleben	94	55 (58,5)	34,4 [21,6; 58,0]	595	509 (85,5)	7,2 [6,8; 7,9]	0,21 [0,15; 0,30]	< 0,001

	Pembrolizumab		Trifluridin/Tipiracil + BSC		Pembrolizumab vs. Trifluridin/Tipiracil + BSC	
	Patienten mit Ereignis N ^a n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}

a: Anzahl der Patienten: Extrahiert aus KEYNOTE 164, All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien, Zeitpunkt des Datenschnitts: 19. Februar 2021
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
c: Anzahl der Patienten: Gepoolten Daten der RECURSE und TERRA Studien entsprechend der As-Treated-Population, publiziert in Modul 4 (2020-04-01-D-535). Es wurden die Überlebensdaten gepoolt.
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test
BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Mikrosatellite Instability-High

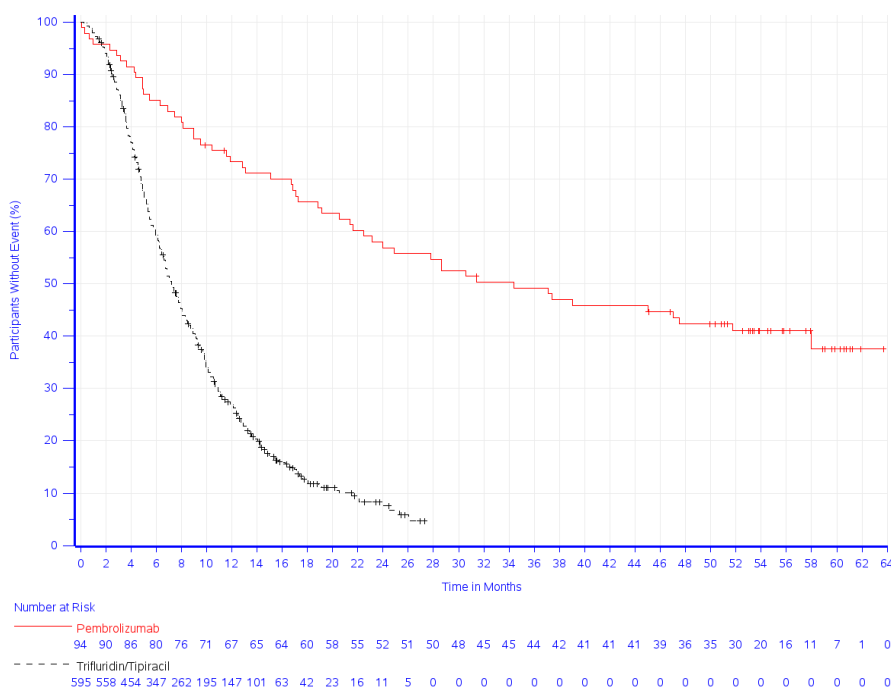


Abbildung 10: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 164 und der Studien RECURSE + TERRA – Teilpopulation A2

Für den naiven indirekten Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 164 und den gepoolten Studien RECURSE + TERRA (18) für die relevante Teilpopulation A2 für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,21 [0,15; 0,30]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, im Median bei 34,4 Monaten und bei Patienten, die Trifluridin/Tipiracil + BSC erhalten haben, bei 7,2 Monaten; dies entspricht einen medianen Überlebensvorteil von 27,2 Monaten (siehe Tabelle 4-64 und Abbildung 10).

4.3.2.3.2 Morbidität – Weitere Untersuchungen

4.3.2.3.2.1 Objektive Ansprechrate– Weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunkts Objektive Ansprechrate – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Relevante Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A1 und Teilpopulation A2	
KEYNOTE 164	<p>Die ORR ist operationalisiert als der Anteil der Patienten mit einem kompletten (CR) oder partiellen Ansprechen (PR). Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein ICR-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).</p> <p>Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 19. Februar 2021 (Finaler, zulassungsbegründender Datenschnitt) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population.</p> <p>Es werden Ergebnisse der folgenden Teilpopulationen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie • A2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien.
Relevante Studien mit der zVT für den naiven indirekten Vergleich – Teilpopulation A2	
RECOURSE	<p>Das Tumoransprechen wurde nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) vom Prüfarzt bei Patienten mit messbarer Erkrankung (mindestens eine Zielläsion) bewertet. Die ORR ist operationalisiert als der Anteil an Patienten mit CR oder PR als BOR über alle Messungen während der Behandlungsphase (Ansprechen nach Progression oder Start einer neuen antitumoralen Therapie wurde nicht gewertet). Die Zuweisung des BOR bei einem Patienten auf eine SD musste für mindestens 6 Wochen nach Randomisierung beibehalten werden. Als Analysepopulation wurde die ITT-Population zugrunde gelegt. Der maßgebliche Datenschnitt war der 08. Oktober 2014</p>
TERRA	<p>Das Tumoransprechen wurde nach RECIST Version 1.1 vom Prüfarzt bei Patienten mit messbarer Erkrankung bewertet. Die ORR ist operationalisiert als der Anteil an Patienten mit CR oder PR als BOR über alle Messungen nach Randomisierung (Tumormessungen nach Progression oder Start einer nicht studienkonformen Anti-Krebsbehandlung wurden nicht betrachtet). Die Zuweisung des BOR bei einem Patienten auf eine SD musste für mindestens 6 Wochen nach Randomisierung beibehalten werden. Als Analysepopulation wurde die ITT-Population zugrunde gelegt. Der maßgebliche Datenschnitt war der 16. Februar 2016</p>
<p>APaT: All-Participants-as-Treated; BOR: bestes Gesamtansprechen; CR: komplettes Ansprechen; ICR: Independent Central Review; ITT: Intention-to-Treat; ORR: objektive Ansprechrate; PR: partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD: stabile Erkrankung</p>	

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

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Objektive Ansprechrate in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 164	hoch	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
RECOURSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TERRA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen ITT: Intention-to-Treat						

Studie KEYNOTE 164

Auf Endpunktebene ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie KEYNOTE 164 eine adäquate Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht umsetzbar, jedoch ist grundsätzlich keine Verzerrung anzunehmen, da die Bewertung des Ansprechens durch ein Independent Central Review (ICR)-Komitee gemäß Response Evaluation Criteria for Solid Tumors (RECIST) erfolgte.

Studien RECOURSE und TERRA

Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Objektive Ansprechrate wird demnach als niedrig bewertet.

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

Teilpopulation A1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie**Ergebnisse der Studie KEYNOTE 164**

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Objektives Ansprechrates der Studie KEYNOTE 164 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A1

Auswertung des Ansprechens	Pembrolizumab (N = 30)		
	n	%	95 %-KI ^a
Komplettes Ansprechen	2	6,7	(0,8, 22,1)
Partielles Ansprechen	8	26,7	(12,3, 45,9)
Objektive Ansprechrates	10	33,3	(17,3, 52,8)
Stabile Erkrankung	6	20,0	(7,7, 38,6)
Krankheitsprogression	11	36,7	(19,9, 56,1)
Nicht auswertbar	3	10,0	(2,1, 26,5)

Datenschnitt: 19. Februar 2021
Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und einer vorherigen Therapie
Ansprechen basierend auf den RECIST-Kriterien (Version 1.1) ist in der Tabelle mit eingeschlossen
a: Basierend auf der Methode des exakten Binomial-Konfidenzintervalls
IRC: Independent Radiologist Review; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens der Studie KEYNOTE 164 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A1

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Pembrolizumab N ^b = 30
Anzahl der Patienten mit Ansprechen ^c	10
Zeit bis zum Ansprechen (Monate)	
Mittelwert (SD)	6,7 (9,2)
Median (Q1; Q3)	3,1 (2,0; 4,6)
Min, Max	1,8; 31,3
Dauer des Ansprechens (Monate)	
Median ^d (Q1; Q3)	Nicht erreicht (Nicht erreicht; Nicht erreicht)
Min ^e ; Max ^e	4,4; 48,3+
Anzahl (%^d) der Patienten mit verlängerter Dauer des Ansprechens	
≥ 6 Monaten	8 (90,0)
≥ 12 Monaten	5 (78,8)
≥ 18 Monaten	4 (78,8)

a: Datenschnitt: 19. Februar 2021
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und einer vorherigen Therapie
c: Enthält Patienten mit komplettem Ansprechen oder partiellem Ansprechen
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: '+' zeigt an, dass keine Krankheitsprogression zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vorlag
IRC: Independent Radiologist Review; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung

Der Anteil der Patienten in der Teilpopulation A1 mit objektivem Ansprechen liegt für Pembrolizumab bei 33,3 %. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (19. Februar 2021) wurde die

mediane Dauer des Ansprechens noch nicht erreicht. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt für Pembrolizumab 3,1 Monate. Von 30 Patienten erreichten 2 Patienten (6,7 %) ein komplettes Ansprechen und 8 Patienten (26,7 %) ein partielles Ansprechen. Die Anzahl an Patienten mit einer Dauer des Ansprechens von ≥ 18 Monaten betrug 4 Patienten, mit einer Dauer des Ansprechens von ≥ 12 Monaten 5 Patienten und mit einer Dauer des Ansprechens von ≥ 6 Monaten 8 Patienten (siehe Tabelle 4-67 und Tabelle 4-68).

Daten für den naiven indirekten Vergleich aus der AGEO-Studie liegen für den Endpunkt der objektiven Ansprechrate nicht vor.

Teilpopulation A2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 164

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate der Studie KEYNOTE 164 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A2

Auswertung des Ansprechens	Pembrolizumab (N = 94)		
	n	%	95 %-KI ^a
Komplettes Ansprechen	10	10,6	(5,2, 18,7)
Partielles Ansprechen	22	23,4	(15,3, 33,3)
Objektive Ansprechrate	32	34,0	(24,6, 44,5)
Stabile Erkrankung	18	19,1	(11,8, 28,6)
Krankheitsprogression	42	44,7	(34,4, 55,3)
Nicht auswertbar	2	2,1	(0,3, 7,5)
Datenschnitt: 19. Februar 2021			
Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien			
Ansprechen basierend auf den RECIST-Kriterien (Version 1.1) ist in der Tabelle mit eingeschlossen			
a: Basierend auf der Methode des exakten Binomial-Konfidenzintervalls			
KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors			

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens der Studie KEYNOTE 164 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A2

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Pembrolizumab N ^b = 94
Anzahl der Patienten mit Ansprechen ^c	32
Zeit bis zum Ansprechen (Monate)	
Mittelwert (SD)	6,1 (5,3)
Median (Q1; Q3)	4,2 (2,2; 7,7)
Min, Max	1,8; 24,9
Dauer des Ansprechens (Monate)	
Median ^d (Q1; Q3)	Nicht erreicht (Nicht erreicht; Nicht erreicht)
Min ^e ; Max ^e	6,1+; 58,5+
Anzahl (%^h) der Patienten mit verlängerter Dauer des Ansprechens	
≥ 6 Monaten	32 (100,0)
≥ 12 Monaten	29 (100,0)
≥ 18 Monaten	26 (96,4)

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Pembrolizumab N ^b = 94
a: Datenschnitt: 19. Februar 2021 b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien c: Enthält Patienten mit komplettem Ansprechen oder partiellem Ansprechen d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten e: '+' zeigt an, dass keine Krankheitsprogression zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vorlag Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung	

Der Anteil der Patienten in der relevanten Teilpopulation A2 mit objektivem Ansprechen liegt für Pembrolizumab bei 34 %. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (19. Februar 2021) wurde die mediane Dauer des Ansprechens noch nicht erreicht. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt für Pembrolizumab 4,2 Monate. Von insgesamt 32 Patienten mit Ansprechen erreichten 10 Patienten (10,6 %) ein komplettes Ansprechen und 22 Patienten (23,4 %) ein partielles Ansprechen. Die Anzahl an Patienten mit einer Dauer des Ansprechens von ≥ 18 Monaten betrug 26 Patienten, mit einer Dauer des Ansprechens von ≥ 12 Monaten 29 Patienten und mit einer Dauer des Ansprechens von ≥ 6 Monaten 32 Patienten (siehe Tabelle 4-69 und Tabelle 4-70).

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

Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 164 und den gepoolten Studien RECURSE + TERRA

Hauptanalyse: Indirekter Vergleich gemäß MAIC (Matching mit dem Variablenset 3)

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate, MAIC Variablenset 3 – KEYNOTE 164 vs. RECURSE + TERRA – Teilpopulation A2

	Pembrolizumab ^a		Trifluridin/Tipiracil + BSC ^b		Pembrolizumab ^a vs. Trifluridin/Tipiracil + BSC ^b	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio ^c [95%-KI] ^d	p-Wert ^e
Vor Adjustierung	94	32 (34,04)	595	9 (1,51)	22,51 (11,10, 45,63)	< 0,001
Nach Adjustierung ^f	75,2 ^g	23,8 (31,65)	595	9 (1,51)	20,93 (10,07, 43,48)	< 0,001

a: Anzahl der Patienten: Extrahiert aus KEYNOTE 164, All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien, Zeitpunkt des Datenschnitts: 19. Februar 2021
b: Anzahl der Patienten: Gepoolten Daten der RECURSE und TERRA Studien entsprechend der As-Treated-Population, publiziert in Modul 4 (2020-04-01-D-535). Es wurden die individuellen Ansprechdaten gepoolt
c: Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos, wenn die Inzidenz $\leq 1\%$ or $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle ist
d: Basierend auf einer robusten Sandwich-Schätzung unter Verwendung der Prozedur GENMOD in SAS.
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
f: Adjustierung erfolge nach den folgenden Kovariaten: Alter (Median), ECOG Status, KRAS Mutationsstatus, primäre Tumorlokalisation
g: Effektive Fallzahl nach Adjustierung berechnet als die Summe der einzelnen Gewichte
BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High

Für den indirekten Vergleich gemäß MAIC (Matching mit dem Variablenset 3) zwischen der Studie KEYNOTE 164 und den gepoolten Studien RECURSE + TERRA zeigt sich für die relevante Teilpopulation A2 für den Endpunkt Objektive Ansprechrate ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 20,93 [10,08; 43,50]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Der Anteil der Patienten mit objektivem Ansprechen liegt in der Studie KEYNOTE 164 unter Pembrolizumab bei 31,67 % und in den Studien RECURSE + TERRA unter Trifluridin/Tipiracil + BSC bei 1,51 % (siehe Tabelle 4-71).

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

Ergänzende Analyse 1: Indirekter Vergleich gemäß MAIC (Matching mit dem Variablenset 1)

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MAIC Variablenset 1 – KEYNOTE 164 vs. RECURSE + TERRA – Teilpopulation A2

	Pembrolizumab ^a		Trifluridin/Tipiracil + BSC ^b		Pembrolizumab ^a vs. Trifluridin/Tipiracil + BSC ^b	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio ^c [95%-KI] ^d	p-Wert ^e
Vor Adjustierung	94	32 (34,04)	595	9 (1,51)	22,51 (11,10, 45,63)	< 0,001
Nach Adjustierung ^f	91,6 ^g	30,8 (33,61)	595	9 (1,51)	22,22 (10,92, 45,22)	< 0,001

a: Anzahl der Patienten: Extrahiert aus KEYNOTE 164, All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien, Zeitpunkt des Datenschnitts: 19. Februar 2021

b: Anzahl der Patienten: Gepoolten Daten der RECURSE und TERRA Studien entsprechend der As-Treated-Population, publiziert in Modul 4 (2020-04-01-D-535). Es wurden die individuellen Ansprechdaten gepoolt

c: Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos, wenn die Inzidenz ≤1% or ≥99% in mindestens einer Zelle ist

d: Basierend auf einer robusten Sandwich-Schätzung unter Verwendung der Prozedur GENMOD in SAS.

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

f: Adjustierung erfolge nach den folgenden Kovariaten: Alter (Median), ECOG Status, primäre Tumorlokalisation

g: Effektive Fallzahl nach Adjustierung berechnet als die Summe der einzelnen Gewichte

BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High

Für den indirekten Vergleich gemäß MAIC (Matching mit dem Variablenset 1) zwischen der Studie KEYNOTE 164 und den gepoolten Studien RECURSE + TERRA zeigt sich für den Endpunkt Objektive Ansprechrate für die relevante Teilpopulation A2 in der Sensitivitätsanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 22,22 [10,92; 45,23]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab. Der Anteil der Patienten mit objektivem Ansprechen liegt in der Studie KEYNOTE 164 unter Pembrolizumab bei 33,61 % und in den Studien RECURSE + TERRA unter Trifluridin/Tipiracil + BSC bei 1,51 % (siehe Tabelle 4-72).

Ergänzende Analyse 2: Naiver indirekter Vergleich

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate des naiven indirekten Vergleichs – KEYNOTE 164 vs. RECURSE + TERRA – Teilpopulation A2

	Pembrolizumab		Trifluridin/Tipiracil + BSC		Pembrolizumab vs. Trifluridin/Tipiracil + BSC	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Objektive Ansprechrate	94	32 (34,0)	595	9 (1,5)	22,5 [11,1; 45,6]	< 0,001

a: Anzahl der Patienten: Extrahiert aus KEYNOTE 164, All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien, Zeitpunkt des Datenschnitts: 19. Februar 2021
b: Anzahl der Patienten: Gepoolten Daten der RECURSE und TERRA Studien entsprechend der As-Treated-Population, publiziert in Modul 4 (2020-04-01-D-535). Es wurden die individuellen Ansprechdaten gepoolt
c: Berechnung des Peto-OR statt des RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High

Für den naiven indirekten Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 164 und den gepoolten Studien RECURSE + TERRA (18) für die relevante Teilpopulation A2 liegt der Anteil der Patienten mit objektivem Ansprechen unter Pembrolizumab bei 34 % und in den Studien RECURSE + TERRA unter Trifluridin/Tipiracil + BSC bei 1,5 %. Das RR beträgt 22,5 (95 %-KI: [11,1; 45,6]) zugunsten von Pembrolizumab (siehe Tabelle 4-73).

4.3.2.3.3.2 Progressionsfreies Überleben– Weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Relevante Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A1 und Teilpopulation A2	
KEYNOTE 164	<p>Das Progressionsfreie Überleben ist definiert als der Zeitraum von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression oder Tod), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Die Bewertung des Progressionsfreien Überlebens erfolgt durch ein ICR-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1)</p> <p>Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 19. Februar 2021 (Finaler, zulassungsbegründender Datenschnitt) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population.</p>
Relevante Studie mit der zVT für den naiven indirekten Vergleich – Teilpopulation A1	
AGEO-Studie	<p>Das Progressionsfreie Überleben war definiert als Zeitraum zwischen der ersten Chemotherapie-Gabe und dem Zeitpunkt einer Progression oder Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Patienten ohne Krankheitsprogression wurden zum Zeitpunkt des ersten Zyklus der Chemotherapie in der Zweitlinie zensiert; Patienten mit einer kurativen R0-Resektion wurden zum Zeitpunkt der Operation zensiert.</p>
Relevante Studien mit der zVT für den naiven indirekten Vergleich – Teilpopulation A2	
RECOURSE	<p>Das Progressionsfreie Überleben war operationalisiert als Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur radiologisch bestätigten Progression der Erkrankung (nach RECIST Version 1.1 beurteilt vom Prüfarzt) oder Tod jedweder Ursache. Die Tumorbewertung fand alle 8 Wochen statt. Patienten, die zum Datenschnitt am Leben waren und keine Progression hatten, wurden zum Datum der letzten Tumorbewertung zensiert. Patienten, die vor Progression eine nicht studienkonforme Anti-Krebsbehandlung erhielten oder Patienten mit klinischer, aber nicht radiologischer Bestätigung der Progression, wurden zum Datum der letzten auswertbaren Tumorbewertung vor Gabe der nicht studienkonformen Anti-Krebsbehandlung zensiert. Als Analysepopulation wurde die ITT-Population zugrunde gelegt. Der maßgebliche Datenschnitt war der 08. Oktober 2014</p>
TERRA	<p>Das Progressionsfreie Überleben war operationalisiert als Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur radiologisch vom Prüfarzt bestätigten Progression (nach RECIST Version 1.1 beurteilt vom Prüfarzt) oder Tod jedweder Ursache. Die Tumorbewertung fand alle 8 Wochen statt. Patienten, die zum Datenschnitt am Leben waren und keine Progression hatten, wurden zum Datum der letzten Tumorbewertung zensiert. Patienten, die vor der radiologisch bestätigten Progression eine nicht studienkonforme Anti-Krebsbehandlung erhielten, wurden zum Datum der letzten auswertbaren Tumorbewertung vor Gabe der nicht studienkonformen Anti-Krebsbehandlung zensiert. Als Analysepopulation wurde die ITT-Population zugrunde gelegt. Der maßgebliche Datenschnitt war der 16. Februar 2016</p>
AGEO: Association des Gastro-entérologues Oncologues; APaT: All-Patients-as-Treated; ICR: Independent Central Review; ITT: Intention-to-Treat; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 164	hoch	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
AGEO-Studie	hoch	nein	unklar	ja	ja	nicht zutreffend ^a
RECOURSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TERRA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen. AGEO: Association des Gastro-entérologues Oncologues; ITT: Intention-to-Treat						

Studie KEYNOTE 164 und AGEO-Studie

Auf Endpunktebene ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie KEYNOTE 164 sowie des retrospektiven Studiendesigns der AGEO-Studie eine adäquate Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht umsetzbar, jedoch ist grundsätzlich keine Verzerrung anzunehmen, da die Bewertung durch ein ICR-Komitee gemäß RECIST-Kriterien erfolgte.

Studien RECOURSE und TERRA

Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben wird demnach als niedrig bewertet.

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

Teilpopulation A1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie**Ergebnisse der Studie KEYNOTE 164**

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben Studie KEYNOTE 164 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A1

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Pembrolizumab						
	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 6 ^c in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12 ^c in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 24 ^c in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 36 ^c in % [95 %-KI]
Progressionsfreies Überleben	30	21 (70,0)	4,1 [2,0; 8,1]	49,3 [30,4; 65,6]	30,7 [15,0; 47,9]	26,3 [11,7; 43,6]	26,3 [11,7; 43,6]

a: Datenschnitt: 19. Februar 2021
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und einer vorherigen Therapie
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Mikrosatellite Instability-High

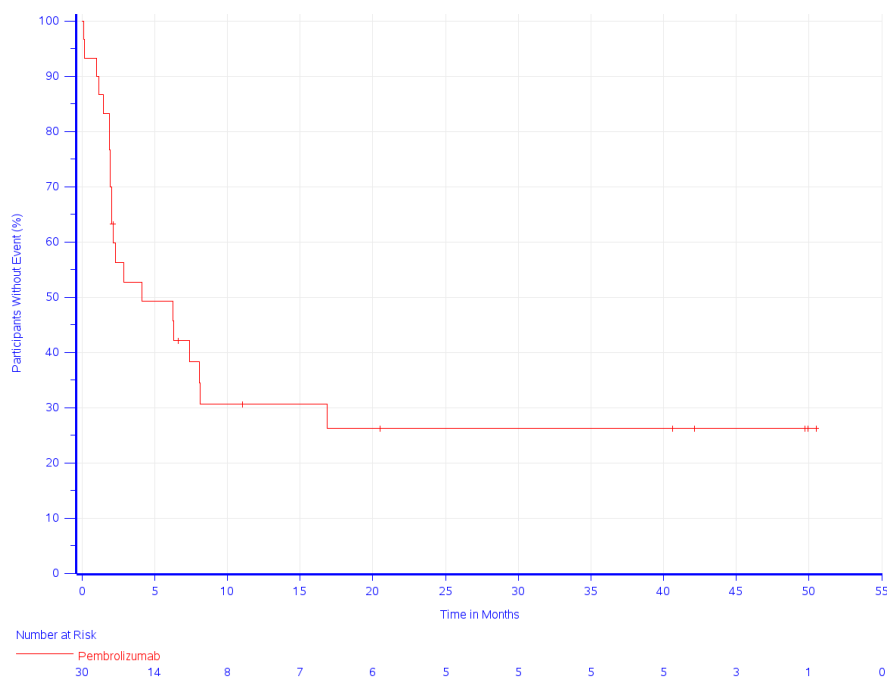


Abbildung 11: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A1

Die Studie KEYNOTE 164 umfasst für die relevante Teilpopulation A1 30 Patienten. Von diesen hatten bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung für die Auswertung des Datenschnitts vom 19. Februar 2021 insgesamt 21 Patienten (70 %) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 4,1 Monate (95 %-KI: [2,0; 8,1]). Die Rate an Patienten mit einem Ereignis betrug zu Monat 6 49,3 % (95 %-KI: [30,4; 65,6]), zu Monat 12 30,7 % (95 %-KI: [15,0; 47,9]), zu Monat 24 26,3 % (95 %-KI: [11,7; 43,6]) und zu Monat 36 ebenfalls 26,3 % (95 %-KI: [11,7; 43,6]) (siehe Tabelle 4-76 und Abbildung 11).

Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 164 und AGEO-Studie

Deskriptiver indirekter Vergleich

Die AGEO-Studie umfasst in der relevanten Teilpopulation A1 136 Patienten. Davon hatten 120 Patienten ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 4,4 Monate (95 %-KI: [3,5; 5,4]) im Vergleich zu 4,1 Monaten (95 %-KI: [2,0; 8,1]) bei Pembrolizumab.

Teilpopulation A2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 164

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 164 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A2

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Pembrolizumab						
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 6 ^c in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12 ^c in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 24 ^c in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 36 ^c in % [95 %-KI]
Progressionsfreies Überleben	94	63 (67,0)	4,0 [2,1; 10,3]	44,7 [34,5; 54,4]	39,3 [29,5; 49,0]	35,8 [26,2; 45,5]	32,8 [23,3; 42,7]

a: Datenschnitt: 19. Februar 2021
 b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien
 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
 KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High

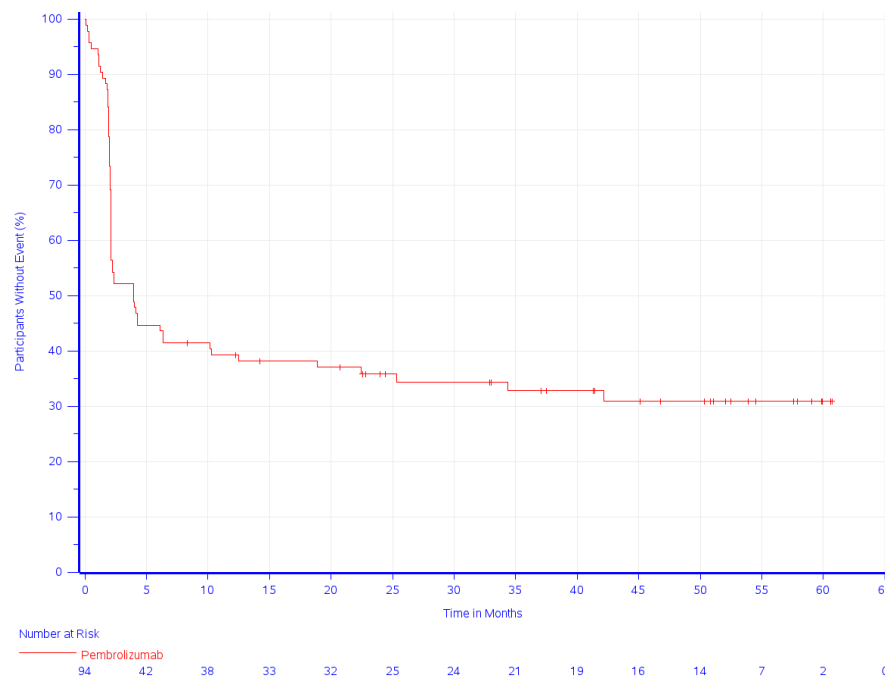


Abbildung 12: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A2

Die Studie KEYNOTE 164 umfasst für die relevante Teilpopulation A2 94 Patienten. Von diesen hatten bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung für die Auswertung des Datenschnitts vom 19. Februar 2021 insgesamt 63 Patienten ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 4 Monate (95 %-KI: [2,1; 10,3]). Die Rate an Patienten mit einem Ereignis betrug zu Monat 6 44,7 % (95 %-KI: [34,5; 54,4]), zu Monat 12 39,3 % (95 %-KI: [29,5; 49,0]), zu Monat 24 35,8 % (95 %-KI: [26,2; 45,5]) und zu Monat 36 32,8 % (95 %-KI: [23,3; 42,7]) (siehe Tabelle 4-77 und Abbildung 12).

Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 164 und den Studien RECURSE + TERRA

Deskriptiver indirekter Vergleich

Gepoolte Daten der Studien RECURSE und TERRA stehen für das Progressionsfreie Überleben nicht zur Verfügung. Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 2,0 Monate (95 %-KI: [1,9; 2,1]) für die Studie RECURSE und 2,2 Monate (95 %-KI: [1,9; 3,5]) für die Studie TERRA (18). Damit ist das Progressionsfreie Überleben 1,4 Monate kürzer als im Vergleich zu Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 4 Monate (95 %-KI: [2,1; 10,3]) unter Pembrolizumab.

4.3.2.3.3 Nebenwirkungen – Weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – Weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Relevante Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A1 und Teilpopulation A2	
KEYNOTE 164	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse <p><u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u> 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. 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.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p>

Studie	Operationalisierung
Relevante Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A1 und Teilpopulation A2	
<p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist definiert, als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation, bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschte Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <p>Es ist tödlich, es ist lebensbedrohlich, es führt zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts, es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung, es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich, es ist aus einem anderen Grunde ein medizinisch bedeutsames Ereignis.</p> <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.03).</p> <p><u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem 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 19. Februar 2021 (Finaler, zulassungsbegründender Datenschnitt) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 23.1) kodiert. Die MedDRA Begriffe "Progression einer Neubildung", "Progression einer bösartigen Neubildung" und „Progression einer Erkrankung“ wurden ausgeschlossen.</p>	
Relevante Studien mit der zVT für den naiven indirekten Vergleich – Teilpopulation A2	
RECOURSE	Unerwünschte Ereignisse wurden anhand MedDRA (Version 16.0 oder höher) kodiert und in Systemorganklassen (SOC) und bevorzugte Bezeichnungen (PT) kategorisiert. In die Analyse wurden unerwünschte Ereignisse eingeschlossen, die während der Behandlungsphase (ab dem Tag der ersten Behandlung) und bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten. Alle Auswertungen erfolgten auf Basis der AT-Population. Der maßgebliche Datenschnitt war der 08.Oktober 2014.
TERRA	Unerwünschte Ereignisse wurden anhand MedDRA (Version 18.1 oder höher) kodiert und in Systemorganklassen (SOC) und bevorzugte Bezeichnungen (PT) kategorisiert. In die Analyse wurden unerwünschte Ereignisse eingeschlossen, die während der Behandlungsphase (ab dem Tag der ersten Behandlung) und bis 37 Tage nach der letzten Dosis auftraten. Alle Auswertungen erfolgten auf Basis der AT-Population. Der maßgebliche Datenschnitt war der 22.Dezember 2015.
<p>APaT: All-Participants-as-Treated; AT: As-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	

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

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 164	hoch	nein	ja	ja ^a	ja	nicht zutreffend ^b
RECOURSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TERRA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: Für jegliche Unerwünschte Ereignisse oder Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Intervention und die damit in Zusammenhang stehenden, bekannten Nebenwirkungen die Beurteilung des Endpunkterhebers beeinflussen.

b: Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

ITT: Intention-to-Treat

Studie KEYNOTE 164

Durch das nicht randomisierte, offene Studiendesign der **KEYNOTE 164** ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für diese Studie nicht zu bewerten.

Studien RECOURSE und TERRA

Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studien **RECOURSE** und **TERRA** gewährleistet und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird demnach für beide Studien als niedrig bewertet.

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

Teilpopulation A1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie**Ergebnisse der Studie KEYNOTE 164**

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten der Studie KEYNOTE 164 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A1

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 30)	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]
Unerwünschte Ereignisse	30 (100,0)	2,4 [0,6; 3,1]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	16 (53,3)	33,4 [14,7; -]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	16 (53,3)	33,4 [9,3; -]
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	3 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]

a: Datenschnitt: 19. Februar 2021
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und einer vorherigen Therapie
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High

Die mediane Zeit bis zum unerwünschten Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 2,4 Wochen, die mediane Zeit bis zum schwerwiegenden unerwünschten Ereignis bei 33,4 Wochen, die Zeit bis zum schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) ebenfalls bei 33,4 Wochen und die mediane Zeit bis zu einem Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses wurde noch nicht erreicht (siehe Tabelle 4-80 und Abbildung 13 bis Abbildung 16).

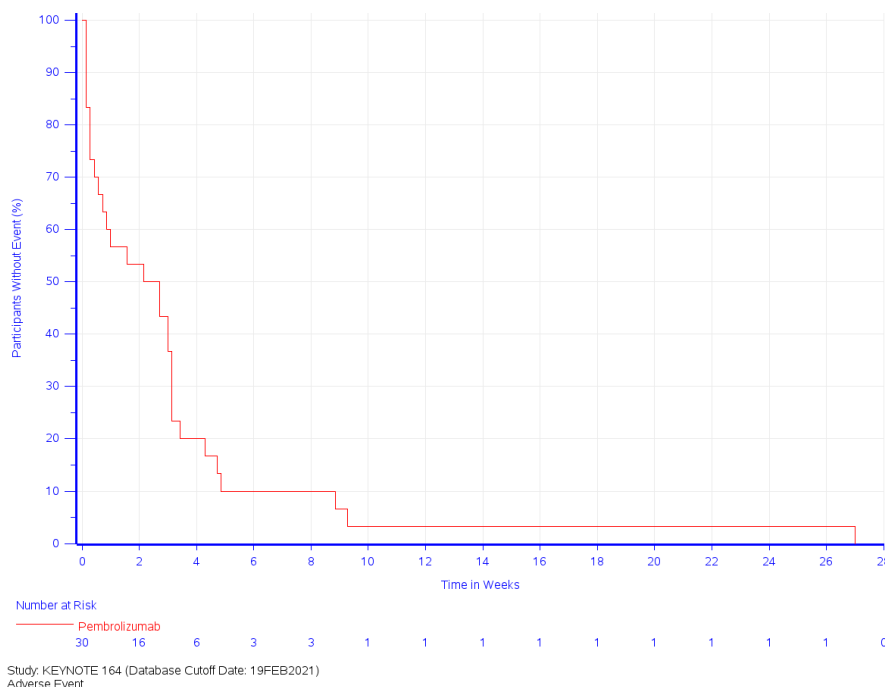


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A1

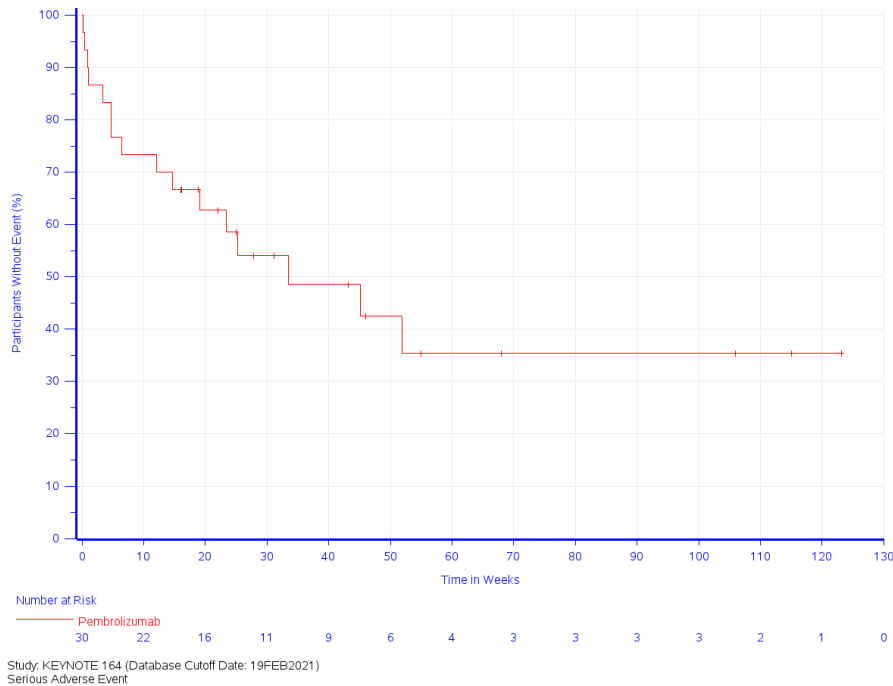


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A1

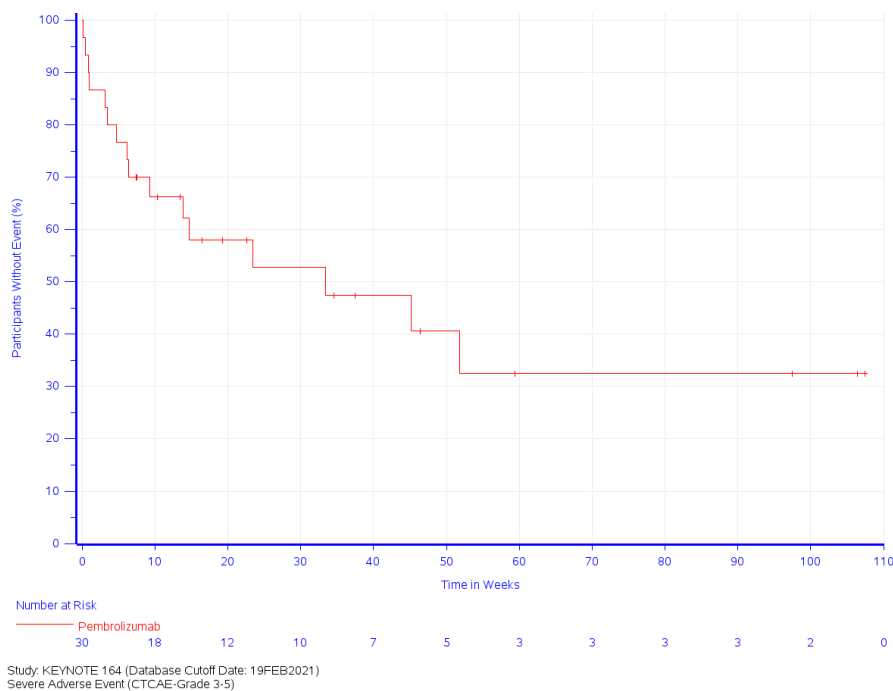


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A1
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

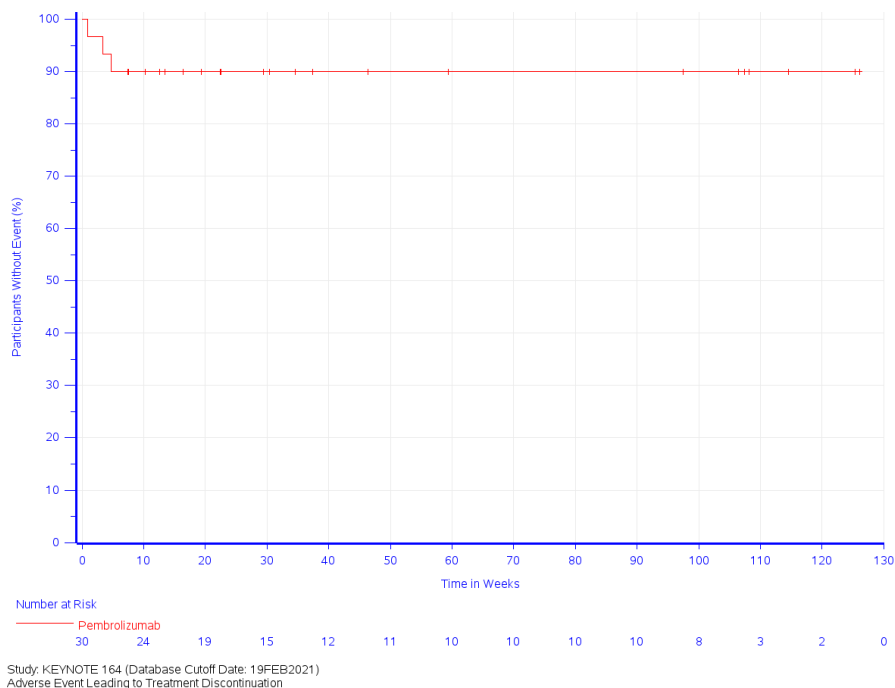


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A1

Teilpopulation A2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 164

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten der Studie KEYNOTE 164 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A2

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 94)	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]
Unerwünschte Ereignisse	93 (98,9)	1,8 [0,7; 3,0]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	40 (42,6)	Nicht erreicht [38,7; -]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	52 (55,3)	30,9 [15,3; 87,3]
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	7 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]

a: Datenschnitt: 19. Februar 2021
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High

Die mediane Zeit bis zum unerwünschten Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 1,8 Wochen, die mediane Zeit bis zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis wurde noch nicht erreicht, die Zeit bis zu einem schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) lag bei 30,9 Wochen und die mediane Zeit bis zu einem Therapieabbruch wegen eines Unerwünschten Ereignisses wurde noch nicht erreicht (siehe Tabelle 4-81 und Abbildung 17 bis Abbildung 20).

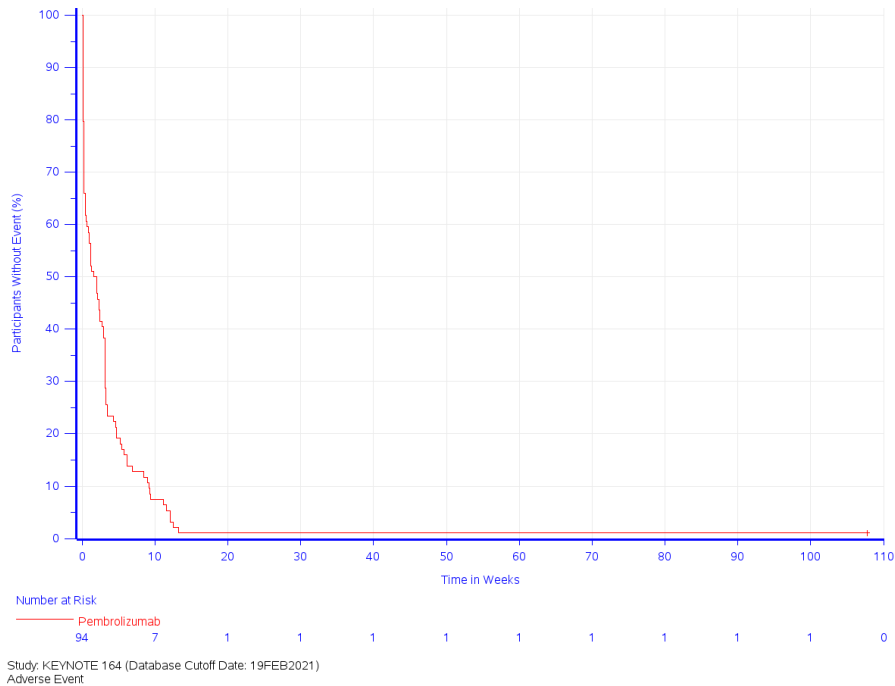


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A2

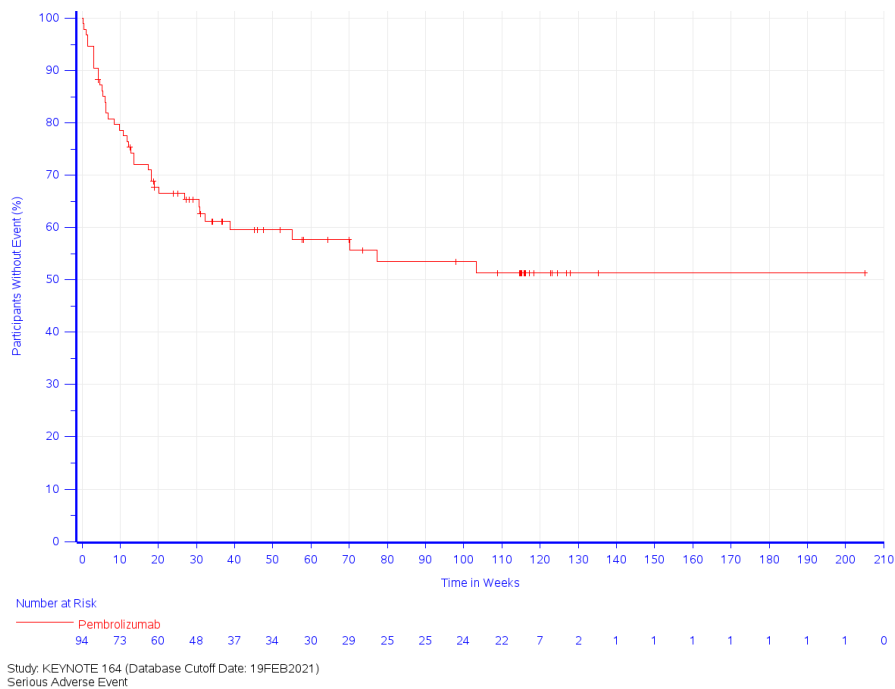


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A2

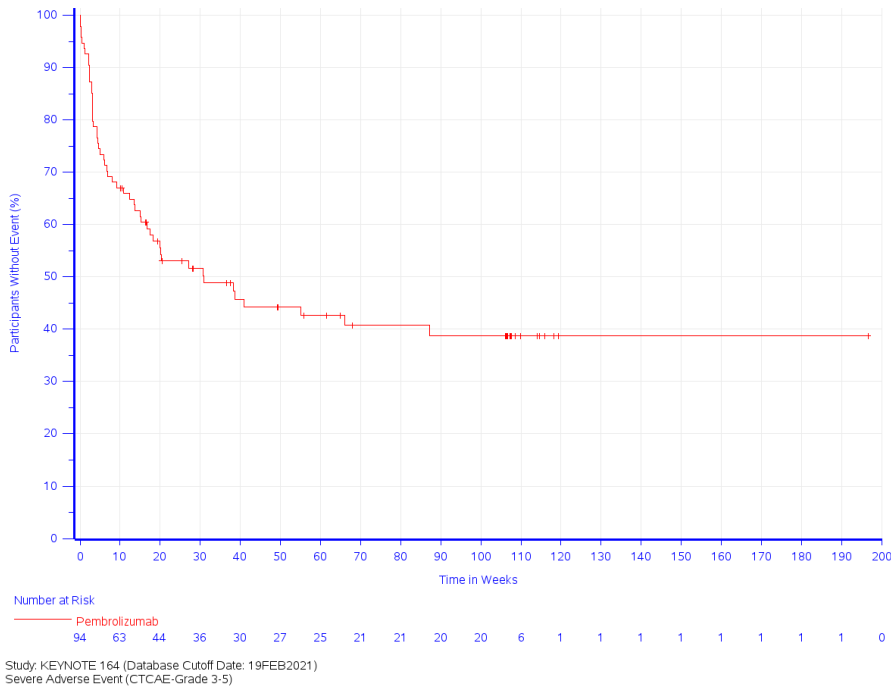


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A2
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

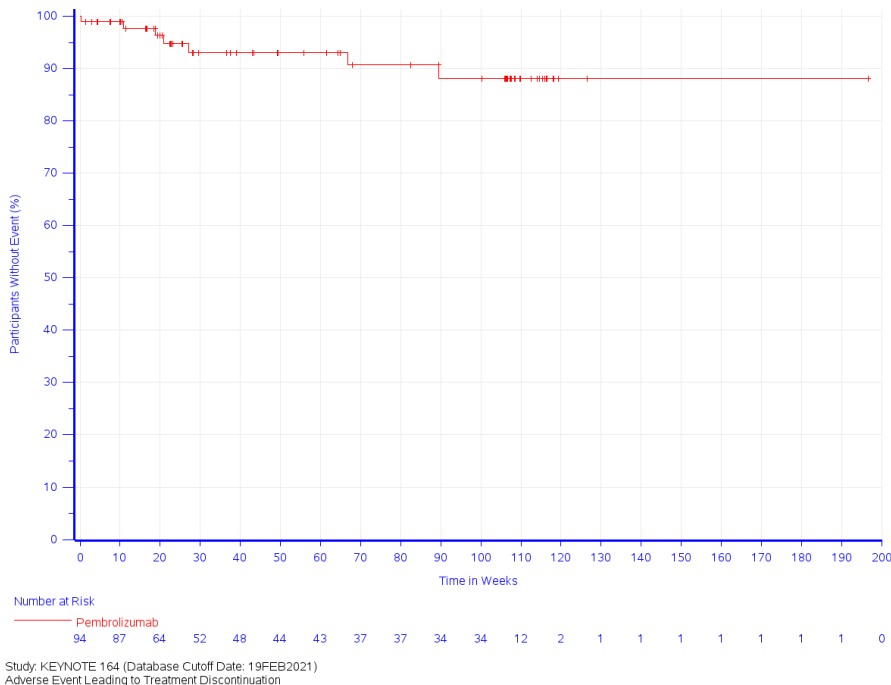


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A2

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

Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 164 und den gepoolten Studien RECOURSE + TERRA für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Hauptanalyse: Indirekter Vergleich gemäß MAIC (Matching mit dem Variablenset 3)

Tabelle 4-82: Ergebnisse des indirekten Vergleichs gemäß MAIC für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MAIC Variablenset 3 – KEYNOTE 164 vs. RECOURSE + TERRA – Teilpopulation A2

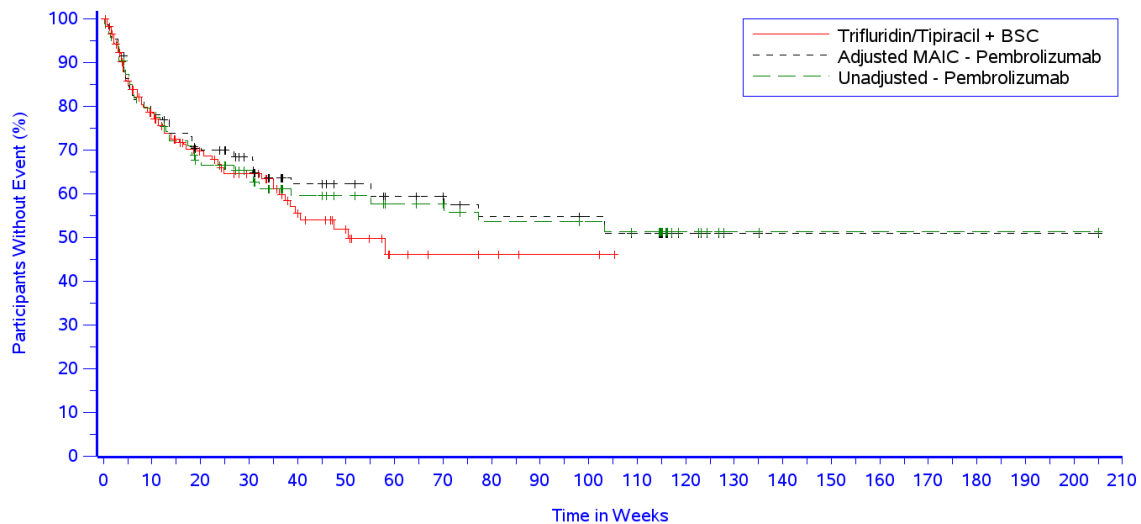
Studie: KEYNOTE 164 ^a	Pembrolizumab			Trifluridin/Tipiracil + BSC			Pembrolizumab vs. Trifluridin/Tipiracil + BSC	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Vor Adjustierung	94	40 (42,6)	Nicht erreicht [38,7; -]	591	171 (28,9)	50,4 [38,5; -]	0,91 (0,62, 1,32)	0,615
Nach Adjustierung ^g	75,2 ^h	32 (42,6)	Nicht erreicht [38,7; -]	591	171 (28,9)	50,4 [38,5; -]	0,83 (0,54, 1,29)	0,416

a: Datenschnitt: 19. Februar 2021
 b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien
 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
 d: Anzahl der Patienten: Gepoolten Daten der RECOURSE und TERRA Studien entsprechend der As-Treated-Population, publiziert in Modul 4 (2020-04-01-D-535). Es wurden die Überlebensdaten gepoolt
 e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
 f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
 g: Adjustierung erfolge nach den folgenden Kovariaten: Alter (Median), ECOG Status, KRAS Mutationsstatus, primäre Tumorlokalisation
 h: Effektive Fallzahl nach Adjustierung berechnet als die Summe der einzelnen Gewichte
 BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High

Für den indirekten Vergleich gemäß MAIC (Matching mit dem Variablenset 3) zwischen der Studie KEYNOTE 164 und den gepoolten Studien RECOURSE + TERRA zeigt sich für die relevante Teilpopulation A2 für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten zwischen Pembrolizumab und Trifluridin/Tipiracil + BSC (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,54; 1,29]; p = 0,415). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde bei Patienten, die mit

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

Pembrolizumab behandelt wurden, noch nicht erreicht. Bei Patienten, die Trifluridin/Tipiracil + BSC erhalten haben, lag sie bei 50,4 Wochen (siehe Tabelle 4-82 und Abbildung 21).



Number at Risk

Trifluridin/Tipiracil + BSC

591 365 115 68 38 23 10 5 4 2 2 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

Adjusted MAIC - Pembrolizumab

75.2 58.8 51.8 41.8 31.9 29.9 25.4 24.2 21.0 21.0 20.6 18.6 6.7 1.2 0.7 0.7 0.7 0.7 0.7 0.7 0.0

Unadjusted - Pembrolizumab

94 73 60 48 37 34 30 28 25 25 24 22 7 2 1 1 1 1 1 1 0

Pembrolizumab data taken from KN164; Trifluridin/Tipiracil data taken from RECOURSE and TERRA studies based on the as-treated population, published in Module 4 (2020-04-01-D-535). Pooling was done by pooling of the survival data

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A2

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

Ergänzende Analyse 1: Indirekter Vergleich gemäß MAIC (Matching mit dem Variablenset 1)

Tabelle 4-83: Ergebnisse des indirekten Vergleichs gemäß für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MAIC Variablenset 1 wof– KEYNOTE 164 vs. RECURSE + TERRA – Teilpopulation A2

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Pembrolizumab			Trifluridin/Tipiracil + BSC			Pembrolizumab vs. Trifluridin/Tipiracil + BSC	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Vor Adjustierung	94	40 (42,6)	Nicht erreicht [38,7; -]	591	171 (28,9)	50,4 [38,5; -]	0,91 (0,62, 1,32)	0,615
Nach Adjustierung ^g	91,6 ^h	38 (41,5)	Nicht erreicht [38,7; -]	591	171 (28,9)	50,4 [38,5; -]	0,85 (0,58, 1,25)	0,411

a: Datenschnitt: 19. Februar 2021
 b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien
 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
 d: Anzahl der Patienten: Gepoolten Daten der RECURSE und TERRA Studien entsprechend der As-Treated-Population, publiziert in Modul 4 (2020-04-01-D-535). Es wurden die Überlebensdaten gepoolt
 e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
 f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
 g: Adjustierung erfolge nach den folgenden Kovariaten: Alter (Median), ECOG Status, primäre Tumorlokalisation
 h: Effektive Fallzahl nach Adjustierung berechnet als die Summe der einzelnen Gewichte
 BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High

Für den indirekten Vergleich gemäß MAIC (Matching mit dem Variablenset 1) zwischen der Studie KEYNOTE 164 und den gepoolten Studien RECURSE + TERRA zeigt sich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die relevante Teilpopulation A2 in der Sensitivitätsanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses zwischen Pembrolizumab und Trifluridin/Tipiracil + BSC (HR [95 %-KI]: 0,85 [0,58; 1,25]; p = 0,410). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, noch nicht erreicht. Bei Patienten, die Trifluridin/Tipiracil + BSC erhalten haben, lag sie bei 50,4 Wochen (siehe Tabelle 4-83 und Abbildung 22).

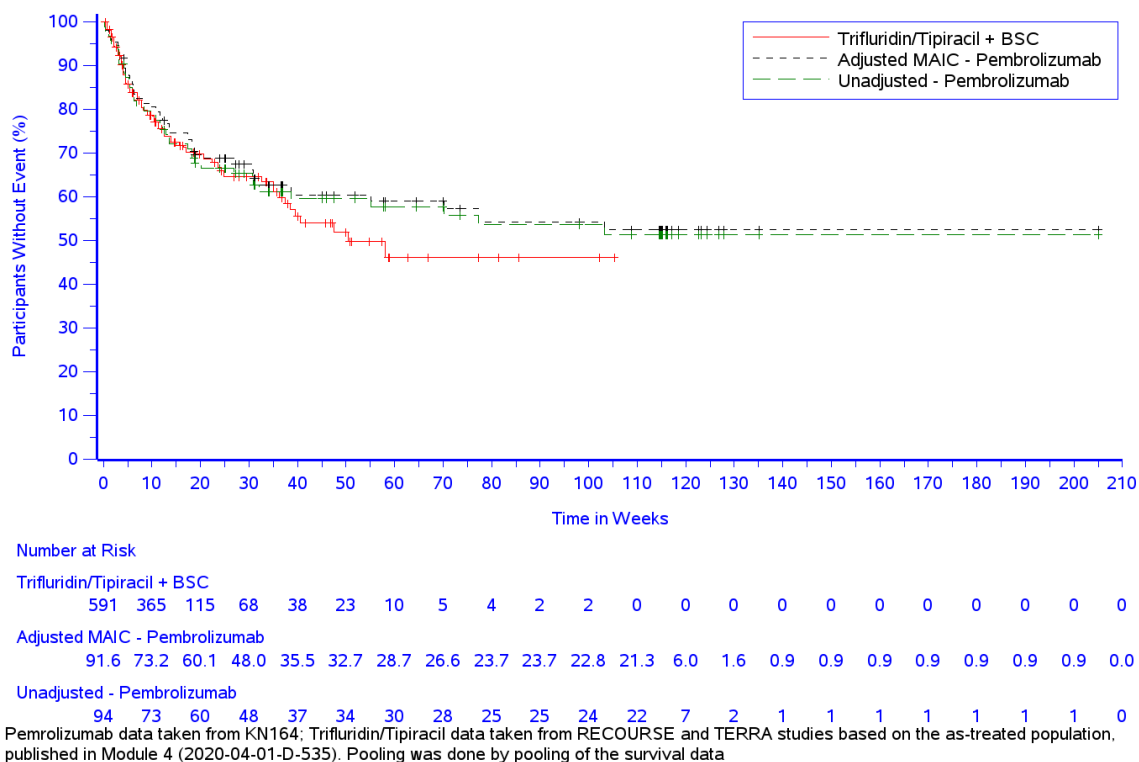


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A2

Ergänzende Analyse 2: Naiver indirekter Vergleich

Tabelle 4-84: Ergebnisse des naiven indirekten Vergleichs für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 164 vs. RECURSE + TERRA – Teilpopulation A2

	Pembrolizumab			Trifluridin/Tipiracil + BSC			Pembrolizumab vs. Trifluridin/Tipiracil + BSC	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	94	40 (42,6)	Nicht erreicht [38,7; -]	591	171 (28,9)	50,4 [38,5; -]	0,91 [0,63; 1,31]	0,604

a: Anzahl der Patienten: Extrahiert aus KEYNOTE 164, All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien, Zeitpunkt des Datenschnitts: 19. Februar 2021

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

c: Anzahl der Patienten: Gepoolten Daten der RECURSE und TERRA Studien entsprechend der As-Treated-Population, publiziert in Modul 4 (2020-04-01-D-535). Es wurden die Überlebensdaten gepoolt.

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

e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test

BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High

Im naiven indirekten Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 164 und den Studien RECOURSE + TERRA zeigt sich für die relevante Teilpopulation A2 hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,91 [0,63; 1,31]; $p = 0,604$) zwischen Pembrolizumab und Trifluridin/Tipiracil + BSC. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, noch nicht erreicht. Bei Patienten, die Trifluridin/Tipiracil + BSC erhalten haben, lag sie bei 50,4 Wochen (siehe Tabelle 4-84 und Abbildung 23).

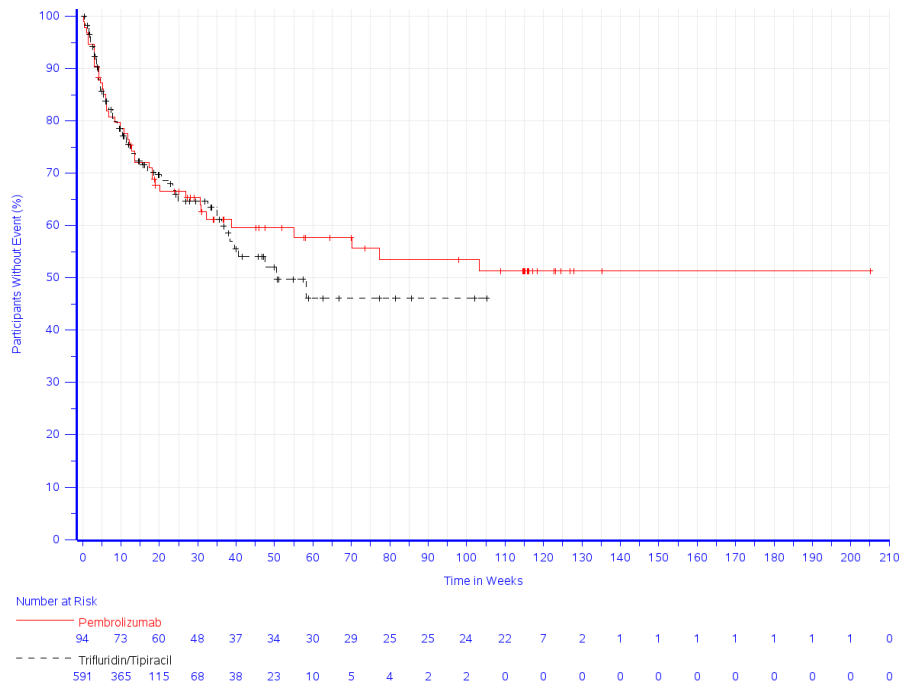


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 164 und der Studien RECOURSE + TERRA – Teilpopulation A2

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

Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 164 und den gepoolten Studien RECURSE + TERRA für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Hauptanalyse: Indirekter Vergleich gemäß MAIC (Matching mit dem Variablenset 3)

Tabelle 4-85: Ergebnisse des indirekten Vergleichs gemäß MAIC für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MAIC Variablenset 3 – KEYNOTE 164 vs. RECURSE + TERRA – Teilpopulation A2

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Pembrolizumab			Trifluridin/Tipiracil + BSC			Pembrolizumab vs. Trifluridin/Tipiracil + BSC	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Vor Adjustierung	94	52 (55,3)	30,9 [15,3; 87,3]	581	392 (67,5)	7,7 [6,4; 8,1]	0,41 (0,29, 0,57)	< 0,001
Nach Adjustierung ^g	75,2 ^h	39 (51,9)	55,1 [17,4; -]	581	392 (67,5)	7,7 [6,4; 8,1]	0,35 (0,23, 0,53)	< 0,001

a: Datenschnitt: 19. Februar 2021
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Anzahl der Patienten: Gepoolten Daten der RECURSE und TERRA Studien entsprechend der As-Treated-Population, publiziert in Modul 4 (2020-04-01-D-535). Es wurden die Überlebensdaten gepoolt
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
g: Adjustierung erfolge nach den folgenden Kovariaten: Alter (Median), ECOG Status, KRAS Mutationsstatus, primäre Tumorlokalisierung
h: Effektive Fallzahl nach Adjustierung berechnet als die Summe der einzelnen Gewichte
BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High

Für den indirekten Vergleich gemäß MAIC (Matching mit dem Variablenset 3) zwischen der Studie KEYNOTE 164 und den gepoolten Studien RECURSE + TERRA zeigt sich für die relevante Teilpopulation A2 hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,23; 0,53]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 55,1 Wochen und bei Patienten, die Trifluridin/Tipiracil + BSC erhalten haben, bei 7,7 Wochen (siehe Tabelle 4-85 und Abbildung 24).

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

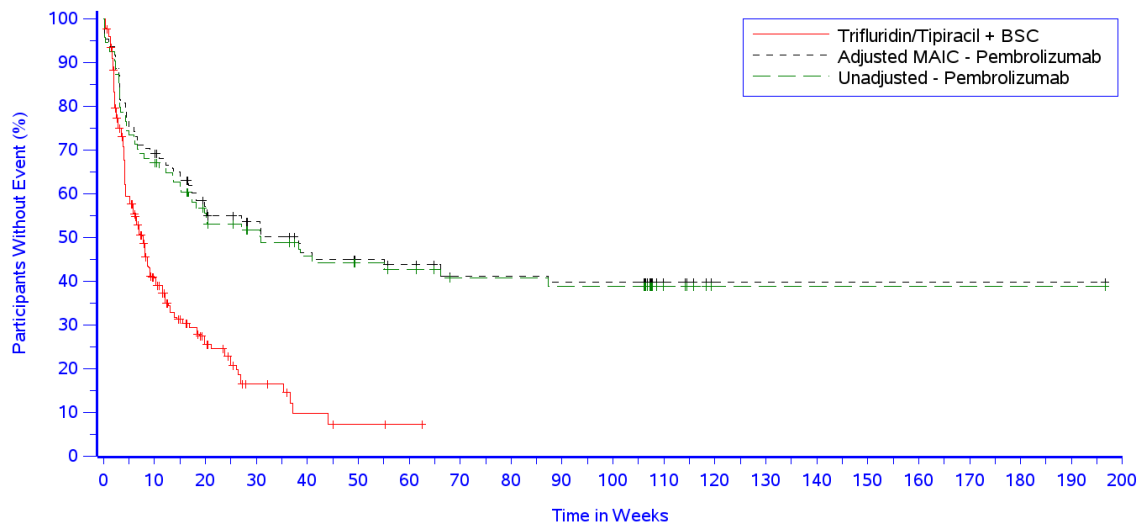
Ergänzende Analyse 1: Indirekter Vergleich gemäß MAIC (Matching mit dem Variablenset 1)

Tabelle 4-86: Ergebnisse des indirekten Vergleichs gemäß MAIC für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MAIC Variablenset 1 – KEYNOTE 164 vs. RECURSE + TERRA – Teilpopulation A2

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Pembrolizumab			Trifluridin/Tipiracil + BSC			Pembrolizumab vs. Trifluridin/Tipiracil + BSC	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Vor Adjustierung	94	52 (55,3)	30,9 [15,3; 87,3]	581	392 (67,5)	7,7 [6,4; 8,1]	0,41 (0,29, 0,57)	< 0,001
Nach Adjustierung ^g	91,6 ^h	49 (53,5)	38,3 [17,4; -]	581	392 (67,5)	7,7 [6,4; 8,1]	0,38 (0,27, 0,54)	< 0,001

a: Datenschnitt: 19. Februar 2021
 b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien
 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
 d: Anzahl der Patienten: Gepoolten Daten der RECURSE und TERRA Studien entsprechend der As-Treated-Population, publiziert in Modul 4 (2020-04-01-D-535). Es wurden die Überlebensdaten gepoolt
 e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
 f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
 g: Adjustierung erfolge nach den folgenden Kovariaten: Alter (Median), ECOG Status, primäre Tumorlokalisation
 h: Effektive Fallzahl nach Adjustierung berechnet als die Summe der einzelnen Gewichte
 BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High

Für den indirekten Vergleich gemäß MAIC (Matching mit dem Variablenset 1) zwischen der Studie KEYNOTE 164 und den gepoolten Studien RECURSE + TERRA zeigt sich für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die relevante Teilpopulation A2 in der Sensitivitätsanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,38 [0,27; 0,54]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 38,3 Wochen und bei Patienten, die Trifluridin/Tipiracil + BSC erhalten haben, bei 7,7 Wochen (siehe Tabelle 4-86 und Abbildung 25).



Number at Risk

Trifluridin/Tipiracil + BSC

581 190 41 10 4 2 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

Adjusted MAIC - Pembrolizumab

91.6 63.5 44.6 35.9 29.5 26.3 24.5 20.4 20.4 19.7 19.7 5.3 0.9 0.9 0.9 0.9 0.9 0.9 0.9 0.0

Unadjusted - Pembrolizumab

94 63 44 36 30 27 25 21 21 20 20 6 1 1 1 1 1 1 1 0

Pembrolizumab data taken from KN164; Trifluridin/Tipiracil data taken from RECOURSE and TERRA studies based on the as-treated population, published in Module 4 (2020-04-01-D-535). Pooling was done by pooling of the survival data

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A2

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

Ergänzende Analyse 2: Naiver indirekter Vergleich

Tabelle 4-87: Ergebnisse des naiven indirekten Vergleichs für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – KEYNOTE 164 vs. RECOURSE + TERRA – Teilpopulation A2

	Pembrolizumab		Trifluridin/Tipiracil + BSC		Pembrolizumab vs. Trifluridin/Tipiracil + BSC	
	Patienten mit Ereignis N ^a	Mediane Ereigniszeit ^b in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^c	Mediane Ereigniszeit ^b in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	94 52 (55,3)	30,9 [15,3; 87,3]	581 392 (67,5)	7,7 [6,4; 8,1]	0,41 [0,30; 0,56]	< 0,001

a: Anzahl der Patienten: Extrahiert aus KEYNOTE 164, All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien, Zeitpunkt des Datenschnitts: 19. Februar 2021

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

c: Anzahl der Patienten: Gepoolten Daten der RECOURSE und TERRA Studien entsprechend der As-Treated-Population, publiziert in Modul 4 (2020-04-01-D-535). Es wurden die Überlebensdaten gepoolt.

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

e: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test

BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Mikrosatellite Instability-High

Im naiven indirekten Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 164 und den gepoolten Studien RECURSE + TERRA zeigt sich für die relevante Teilpopulation A2 hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,30; 0,56]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 30,9 Wochen und bei Patienten, die Trifluridin/Tipiracil + BSC erhalten haben, bei 7,7 Wochen (siehe Tabelle 4-87 und Abbildung 26).



Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 164 und der Studien RECURSE + TERRA – Teilpopulation A2

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

Tabelle 4-88: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 164	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) <p>Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 19. Februar 2021 (Finaler, zulassungsbegründender Datenschnitt) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 23.1) kodiert. Die MedDRA Begriffe "Progression einer Neubildung", "Progression einer bösartigen Neubildung" und „Progression einer Erkrankung“ wurden ausgeschlossen.</p>
<p>APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse</p>	

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

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in Weitere Untersuchungen (gegliedert nach SOC und PT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 164	hoch	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
ITT: Intention-to-Treat						

Durch das nicht randomisierte, offene Studiendesign der **KEYNOTE 164** ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für diese Studie nicht zu bewerten.

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

Teilpopulation A1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen – Teilpopulation A1

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 30)
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	30 (100,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (10,0)
Hypochrome Anaemie	1 (3,3)
Eisenmangelanaemie	2 (6,7)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (3,3)
Vertigo	1 (3,3)
Endokrine Erkrankungen	6 (20,0)
Hyperthyreose	4 (13,3)
Hypothyreose	4 (13,3)
Augenerkrankungen	3 (10,0)
Augenreizung	1 (3,3)
Augenjucken	1 (3,3)
Zyste am Augenlid	1 (3,3)
Augenlidptosis	1 (3,3)
Schwellung des Augenlids	1 (3,3)
Sehen verschwommen	2 (6,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (70,0)
Bauch aufgetrieben	2 (6,7)
Abdominalschmerz	7 (23,3)
Schmerzen Oberbauch	2 (6,7)
Analfissur	1 (3,3)
Aszites	2 (6,7)
Verstopfung	7 (23,3)
Karies	1 (3,3)
Diarrhoe	9 (30,0)
Mundtrockenheit	3 (10,0)
Duodenitis	1 (3,3)
Dyspepsie	4 (13,3)
Stuhlverfaerbung	1 (3,3)
Flatulenz	1 (3,3)
Magengeschwuer	1 (3,3)
Gastritis	1 (3,3)
Gastrointestinale Schmerzen	1 (3,3)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	1 (3,3)
Ileus	1 (3,3)
Inkarzerierte Nabelhernie	1 (3,3)
Dickdarmpolyp	1 (3,3)
Uebelkeit	7 (23,3)
Pankreatitis	1 (3,3)
Pneumosis intestinalis	1 (3,3)
Proktalgie	2 (6,7)
Steatorrhoe	1 (3,3)

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 30)
Stomatitis	2 (6,7)
Zungenbeschwerden	1 (3,3)
Zahnschmerzen	2 (6,7)
Erbrechen	4 (13,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18 (60,0)
Asthenie	2 (6,7)
Brustkorbschmerz	1 (3,3)
Erschöpfung	12 (40,0)
Grippeähnliche Erkrankung	3 (10,0)
Schleimhautentzündung	1 (3,3)
Oedem	1 (3,3)
Oedem peripher	3 (10,0)
Periphere Schwellung	1 (3,3)
Fieber	2 (6,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (6,7)
autoimmune Hepatitis	1 (3,3)
Hyperbilirubinaemie	1 (3,3)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (3,3)
Arzneimittelueberempfindlichkeit	1 (3,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (36,7)
Bronchitis	2 (6,7)
Zellulitis an der Katheterstelle	1 (3,3)
Zellulitis	1 (3,3)
Konjunktivitis	1 (3,3)
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	1 (3,3)
Infizierte Fistel	1 (3,3)
Infektion der unteren Atemwege	1 (3,3)
Nasopharyngitis	1 (3,3)
Orale Pilzinfektion	1 (3,3)
Pneumonie	1 (3,3)
Atemwegsinfektion	2 (6,7)
Sepsis	1 (3,3)
Zahninfektion	2 (6,7)
Infektion der oberen Atemwege	2 (6,7)
Harnwegsinfektion	3 (10,0)
Urosepsis	1 (3,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (16,7)
Diaphragmaverletzung	1 (3,3)
Sturz	1 (3,3)
Muskelzerrung	1 (3,3)
Durchfall nach dem Eingriff	1 (3,3)
Schmerzen waehrend eines Eingriffes	1 (3,3)
Fraktur einer oberen Extremitaet	1 (3,3)
Handgelenksfraktur	1 (3,3)
Untersuchungen	10 (33,3)
Alaninaminotransferase erhoecht	2 (6,7)
Amylase erhoecht	1 (3,3)
Bilirubin im Blut erhoecht	1 (3,3)
Kreatinin im Blut erhoecht	3 (10,0)
Glukose im Blut erhoecht	1 (3,3)
Thyreotropin im Blut erniedrigt	1 (3,3)
Thyreotropin im Blut erhoecht	1 (3,3)
C-reaktives Protein erhoecht	1 (3,3)
Haemoglobin erniedrigt	1 (3,3)
Lipase erhoecht	1 (3,3)
Gewicht erniedrigt	1 (3,3)
Gewicht erhoecht	1 (3,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (23,3)
Appetit vermindert	6 (20,0)

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 30)
Dehydratation	2 (6,7)
Hyperammonaemie	1 (3,3)
Hypoglykaemie	1 (3,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	13 (43,3)
Arthralgie	8 (26,7)
Arthritis	1 (3,3)
Autoimmune Arthritis	1 (3,3)
Rueckenschmerzen	4 (13,3)
Flankenschmerz	2 (6,7)
Muskelschwellung	1 (3,3)
Myalgie	2 (6,7)
Myopathie	1 (3,3)
Schmerz in einer Extremitaet	3 (10,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	5 (16,7)
Basalzellkarzinom	1 (3,3)
Krebsschmerzen	2 (6,7)
Haemangiom der Haut	1 (3,3)
Tumor-bedingtes Fieber	1 (3,3)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (33,3)
Schwindelgefuehl	1 (3,3)
Dysgeusie	1 (3,3)
Enzephalopathie	1 (3,3)
Kopfschmerzen	2 (6,7)
Horner-Syndrom	1 (3,3)
Hyperaesthesie	1 (3,3)
Hypogeusia	1 (3,3)
Erinnerungsvermoegen eingeschraenkt	1 (3,3)
Nervenkompression	1 (3,3)
Periphere Neuropathie	2 (6,7)
Laehmung	1 (3,3)
Periphere sensorische Neuropathie	1 (3,3)
Radikulopathie	1 (3,3)
Somnolenz	1 (3,3)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (13,3)
Verwirrtheitszustand	1 (3,3)
Depression	2 (6,7)
Schlaflosigkeit	4 (13,3)
Persoenlichkeitsveraenderung	1 (3,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (16,7)
Blasenschmerzen	1 (3,3)
Dysurie	1 (3,3)
Haematurie	1 (3,3)
Niereninfarkt	1 (3,3)
Harninkontinenz	2 (6,7)
Hamretention	1 (3,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (3,3)
Brustwarzenschmerz	1 (3,3)
Oedem im Genitalbereich	1 (3,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	16 (53,3)
Aspiration	1 (3,3)
Husten	6 (20,0)
Dysphonie	1 (3,3)
Dyspnoe	7 (23,3)
Epistaxis	2 (6,7)
Nasenverstopfung	1 (3,3)
Schmerzen im Oropharynx	1 (3,3)
Pleuraschmerz	1 (3,3)
Pneumonitis	3 (10,0)
Husten mit Auswurf	1 (3,3)

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 30)
Lungenembolie	1 (3,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	12 (40,0)
Alopezie	1 (3,3)
Dermatitis allergisch	1 (3,3)
Kontaktdermatitis	1 (3,3)
Ekzem	1 (3,3)
Ekzem asteatotisch	1 (3,3)
Erythem	1 (3,3)
Erythema multifforme	1 (3,3)
Hyperhidrosis	1 (3,3)
Intertrigo	1 (3,3)
Juckreiz	3 (10,0)
Ausschlag	2 (6,7)
Ausschlag makulo-papuloes	2 (6,7)
Hautlaesion	1 (3,3)
Hautreaktion	1 (3,3)
Urtikaria	2 (6,7)
Gefäßkrankungen	4 (13,3)
Flush	1 (3,3)
Haematom	1 (3,3)
Hitzewallung	1 (3,3)
Hypertonie	3 (10,0)
a: Datenschnitt: 19. Februar 2021	
b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mehr als 0 % der Patienten auftraten	
c: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und einer vorherigen Therapie	
MSI-H: Microsatellite Instability-High; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

Die Teilpopulation A1 der Studie KEYNOTE 164 umfasst 30 Patienten. Die häufigsten berichteten spezifischen unerwünschten Ereignisse gesamt nach SOC und PT sind Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (21 Patienten [70 %]), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (18 Patienten [60,0 %]) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (16 Patienten [53,3 %]) (siehe Tabelle 4-90).

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen – Teilpopulation A1

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 30)
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	16 (53,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (16,7)
Abdominalschmerz	1 (3,3)
Schmerzen Oberbauch	1 (3,3)
Diarrhoe	1 (3,3)
Ileus	1 (3,3)
Inkarzerierte Nabelhernie	1 (3,3)
Pneumatoxis intestinalis	1 (3,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (3,3)
Hyperbilirubinaemie	1 (3,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (10,0)
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	1 (3,3)
Sepsis	1 (3,3)
Harnwegsinfektion	1 (3,3)
Urosepsis	1 (3,3)

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 30)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (3,3)
Handgelenksfraktur	1 (3,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (3,3)
Dehydratation	1 (3,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3 (10,0)
Autoimmune Arthritis	1 (3,3)
Flankenschmerz	1 (3,3)
Muskelschwellung	1 (3,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	2 (6,7)
Basalzellkarzinom	1 (3,3)
Tumor-bedingtes Fieber	1 (3,3)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (3,3)
Lähmung	1 (3,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (13,3)
Aspiration	1 (3,3)
Dyspnoe	1 (3,3)
Pneumonitis	1 (3,3)
Lungenembolie	1 (3,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (3,3)
Erythema multiforme	1 (3,3)
a: Datenschnitt: 19. Februar 2021	
b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mehr als 0 % der Patienten auftraten	
c: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und einer vorherigen Therapie	
MSI-H: Microsatellite Instability-High; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

Die Teilpopulation A1 der Studie KEYNOTE 164 umfasst 30 Patienten. Die häufigsten berichteten spezifischen Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT sind Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (5 Patienten [16,7 %] und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (4 Patienten [13,3 %]) (siehe Tabelle 4-91).

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen – Teilpopulation A1

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 30)
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	16 (53,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (23,3)
Abdominalschmerz	3 (10,0)
Schmerzen Oberbauch	1 (3,3)
Diarrhoe	2 (6,7)
Ileus	1 (3,3)
Inkarzerierte Nabelhernie	1 (3,3)
Pneumatoxis intestinalis	1 (3,3)
Steatorrhoe	1 (3,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (3,3)
Oedem	1 (3,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (6,7)
autoimmune Hepatitis	1 (3,3)
Hyperbilirubinaemie	1 (3,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (10,0)
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	1 (3,3)
Sepsis	1 (3,3)
Harnwegsinfektion	1 (3,3)

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 30)
Urosepsis	1 (3,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (3,3)
Handgelenksfraktur	1 (3,3)
Untersuchungen	3 (10,0)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (6,7)
C-reaktives Protein erhöht	1 (3,3)
Lipase erhöht	1 (3,3)
Gewicht erhöht	1 (3,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (3,3)
Dehydratation	1 (3,3)
Hyperammonaemie	1 (3,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3 (10,0)
Autoimmune Arthritis	1 (3,3)
Flankenschmerz	1 (3,3)
Muskelschwellung	1 (3,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	1 (3,3)
Krebsschmerzen	1 (3,3)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (3,3)
Laehmung	1 (3,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (13,3)
Aspiration	1 (3,3)
Dyspnoe	1 (3,3)
Pneumonitis	1 (3,3)
Lungenembolie	1 (3,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (6,7)
Erythema multiforme	1 (3,3)
Hautlaesion	1 (3,3)
Gefäßkrankungen	1 (3,3)
Hypertonie	1 (3,3)
a: Datenschnitt: 19. Februar 2021	
b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mehr als 0 % der Patienten auftraten	
c: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und einer vorherigen Therapie	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MSI-H: Microsatellite Instability-High; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

Die Teilpopulation A1 der Studie KEYNOTE 164 umfasst 30 Patienten. Die häufigsten berichteten spezifischen schweren unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC und PT sind Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (7 Patienten [23,3 %]) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (4 Patienten [13,3 %]) (siehe Tabelle 4-92).

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen – Teilpopulation A1

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 30)
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	3 (10,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (3,3)
Hyperbilirubinaemie	1 (3,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (6,7)
Aspiration	1 (3,3)
Pneumonitis	1 (3,3)
a: Datenschnitt: 19. Februar 2021	
b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mehr als 0 % der Patienten	

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b	Pembrolizumab
auftraten	(N ^c = 30)
c: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und einer vorherigen Therapie MSI-H: Mikrosatellite Instability-High; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

Die Teilpopulation A1 der Studie KEYNOTE 164 umfasst 30 Patienten. Die häufigsten berichteten spezifischen Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT sind Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (2 Patienten [6,7 %]) (siehe Tabelle 4-93).

Teilpopulation A2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen – Teilpopulation A2

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b	Pembrolizumab
	(N ^c = 94)
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	93 (98,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	27 (28,7)
Anaemie	23 (24,5)
Haemorrhagische Diathese	1 (1,1)
Erhöhte Neigung zu blauen Flecken	1 (1,1)
Eisenmangelanaemie	2 (2,1)
Leukozytose	2 (2,1)
Lymphadenopathie	1 (1,1)
Neutropenie	1 (1,1)
Thrombozytopenie	2 (2,1)
Herzerkrankungen	10 (10,6)
Akuter Myokardinfarkt	1 (1,1)
Extrasystolen	2 (2,1)
Palpitationen	5 (5,3)
Sinusbradykardie	1 (1,1)
Tachykardie	1 (1,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	12 (12,8)
Ohrenbeschwerden	1 (1,1)
Ohrschmerzen	4 (4,3)
Tinnitus	2 (2,1)
Perforation des Trommelfells	1 (1,1)
Vertigo	4 (4,3)
Lagerungsvertigo	1 (1,1)
Endokrine Erkrankungen	16 (17,0)
Hyperthyreose	6 (6,4)
Hypothyreose	15 (16,0)
Augenerkrankungen	11 (11,7)
Blepharitis	1 (1,1)
Katarakt	3 (3,2)
Hornhautdekomensation	1 (1,1)
Trockenes Auge	6 (6,4)
Augenreizung	1 (1,1)
Augenoedem	1 (1,1)
Traenensekretion verstaerkt	1 (1,1)
Photophobie	1 (1,1)
Rhegmatogene Netzhautablosung	1 (1,1)

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 94)
Schwellung des Augenlids	1 (1,1)
Sehverschlechterung	1 (1,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	78 (83,0)
Abdominale Beschwerden	5 (5,3)
Bauch aufgetrieben	5 (5,3)
Abdominalhernie	1 (1,1)
Abdominalschmerz	27 (28,7)
Schmerzen Unterbauch	1 (1,1)
Schmerzen Oberbauch	1 (1,1)
Abdominale Abwehrspannung	1 (1,1)
Bauchwanderkrankung	1 (1,1)
Analfissur	1 (1,1)
Analblutung	1 (1,1)
Analinkontinenz	1 (1,1)
Analer Juckreiz	2 (2,1)
Kolitis	1 (1,1)
Verstopfung	18 (19,1)
Karies	1 (1,1)
Diarrhoe	31 (33,0)
Mundtrockenheit	2 (2,1)
Ulkus duodeni	3 (3,2)
Dyspepsie	10 (10,6)
Dysphagie	2 (2,1)
Enteritis	1 (1,1)
Enterokolitis	1 (1,1)
Enterokutanfistel	1 (1,1)
Aufstossen	1 (1,1)
Stuhl weich	1 (1,1)
Flatulenz	3 (3,2)
Magenfistel	1 (1,1)
Gastritis	2 (2,1)
Gastrointestinale Fistel	1 (1,1)
Gastrointestinale Perforation	1 (1,1)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	3 (3,2)
Glossodynie	1 (1,1)
Hiatushernie	2 (2,1)
Ileus	3 (3,2)
Darmobstruktion	3 (3,2)
Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt	2 (2,1)
Mesenteriale Venenthrombose	1 (1,1)
Schwellung im Mund	1 (1,1)
Uebelkeit	32 (34,0)
Schmerzhaftes Schlucken	1 (1,1)
Oesophagitis	1 (1,1)
Orale Dysaesthesie	1 (1,1)
Pankreasversagen	1 (1,1)
Pankreatitis	2 (2,1)
Parodontose	1 (1,1)
Proktalgie	2 (2,1)
Rektaler Ausfluss	1 (1,1)
Rektalblutung	2 (2,1)
Duenn darmobstruktion	4 (4,3)
Stomatitis	4 (4,3)
Subileus	1 (1,1)
Zahnschmerzen	1 (1,1)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	1 (1,1)
Erbrechen	28 (29,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	69 (73,4)
Asthenie	17 (18,1)

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 94)
Brustkorbschmerz	5 (5,3)
Schüttelfrost	7 (7,4)
Embolisation bedingt durch Medizinprodukt	1 (1,1)
Euthanasie	1 (1,1)
Erschöpfung	30 (31,9)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (1,1)
Generalisiertes Oedem	1 (1,1)
Entzündung	1 (1,1)
Grippeähnliche Erkrankung	8 (8,5)
Unwohlsein	4 (4,3)
Schleimhautentzündung	2 (2,1)
Oedem	2 (2,1)
Oedem peripher	17 (18,1)
Schmerzen	2 (2,1)
Periphere Schwellung	1 (1,1)
Fieber	24 (25,5)
Schwellung	1 (1,1)
Xerose	1 (1,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	8 (8,5)
Bilom	1 (1,1)
Cholangitis	1 (1,1)
Cholezystitis	1 (1,1)
Akute Cholezystitis	1 (1,1)
Cholelithiasis	1 (1,1)
Cholestase	1 (1,1)
Hepatische Hypertrophie	1 (1,1)
Ikterus	1 (1,1)
Okulaerer Ikterus	1 (1,1)
Pfortaderthrombose	1 (1,1)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (2,1)
Sarkoidose	1 (1,1)
Jahreszeitbedingte Allergie	2 (2,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	52 (55,3)
Abdominelle Infektion	1 (1,1)
Bauchwandabszess	1 (1,1)
Bakteraemie	2 (2,1)
Bakterielle Pyelonephritis	1 (1,1)
Tinea corporis	1 (1,1)
Bronchitis	2 (2,1)
Candida-Infektion	1 (1,1)
Konjunktivitis	3 (3,2)
Zystitis	2 (2,1)
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	1 (1,1)
Harnwegsinfektion durch Escherichia	1 (1,1)
Augeninfektion	1 (1,1)
Febrile Infektion	1 (1,1)
Gastroenteritis	2 (2,1)
Virale Gastroenteritis	1 (1,1)
Genitaler Herpes	1 (1,1)
Herpes zoster	3 (3,2)
Impetigo	1 (1,1)
Grippe	3 (3,2)
Klebsiella-Sepsis	1 (1,1)
Laryngitis	2 (2,1)
Leberabszess	1 (1,1)
Infektion lokalisiert	1 (1,1)
Nasopharyngitis	7 (7,4)
Candidose des Oesophagus	1 (1,1)
Onychomykose	1 (1,1)

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 94)
Orale Pilzinfektion	1 (1,1)
Oraler Herpes	1 (1,1)
Parodontitis	1 (1,1)
Pharyngitis	3 (3,2)
Pneumonie	4 (4,3)
Atemwegsinfektion	1 (1,1)
Rhinitis	5 (5,3)
Sepsis	4 (4,3)
Sinusitis	6 (6,4)
Hautinfektion	2 (2,1)
Subkutaner Abszess	1 (1,1)
Tinea-Infektion	1 (1,1)
Tonsillitis	2 (2,1)
Infektion der oberen Atemwege	14 (14,9)
Harnwegsinfektion	8 (8,5)
Bakterielle Harnwegsinfektion	2 (2,1)
Urosepsis	1 (1,1)
Virale Infektion der oberen Atemwege	1 (1,1)
Abszess der Vulva	1 (1,1)
Wundinfektion	1 (1,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	14 (14,9)
Sturz	3 (3,2)
Narbenhernie	2 (2,1)
Infusionsbedingte Reaktion	1 (1,1)
Baenderzerrung	1 (1,1)
Verletzung der Gliedmassen	1 (1,1)
Schmerzen während eines Eingriffes	2 (2,1)
Rippenfraktur	1 (1,1)
Hautabschuerfung	1 (1,1)
Hauteinriss	1 (1,1)
Schmerzen am Stoma	1 (1,1)
Nahtkomplikation	1 (1,1)
Wundkomplikation	1 (1,1)
Wunddehiszenz	1 (1,1)
Untersuchungen	37 (39,4)
Alaninaminotransferase erhöht	13 (13,8)
Amylase erhöht	3 (3,2)
Aspartataminotransferase erhöht	11 (11,7)
Bilirubin konjugiert erhöht	1 (1,1)
Albumin im Blut erniedrigt	1 (1,1)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	8 (8,5)
Bilirubin im Blut erhöht	6 (6,4)
Kreatinphosphokinase vom Muscle-Brain-Typ im Blut erhöht	1 (1,1)
Kreatinin im Blut erhöht	5 (5,3)
Eisen im Blut erniedrigt	1 (1,1)
Blutdruck anomal	1 (1,1)
Thyreotropin im Blut erhöht	3 (3,2)
Blutharnstoff erhöht	1 (1,1)
C-reaktives Protein erhöht	1 (1,1)
Elektrokardiogramm anomal	1 (1,1)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	4 (4,3)
Haemoglobin erniedrigt	4 (4,3)
Leberenzym erhöht	1 (1,1)
Lipase erhöht	2 (2,1)
Transaminasen erhöht	1 (1,1)
Gewicht erniedrigt	6 (6,4)
Gewicht erhöht	4 (4,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	42 (44,7)
Alkalose hypochloraemisch	1 (1,1)

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 94)
Appetit vermindert	17 (18,1)
Dehydratation	4 (4,3)
Folatmangel	1 (1,1)
Hyperkalzaemie	1 (1,1)
Hyperglykaemie	4 (4,3)
Hyperkaliaemie	1 (1,1)
Hypermagnesiaemie	1 (1,1)
Hyperphosphataemie	1 (1,1)
Hypertriglyzeridaemie	1 (1,1)
Hyperurikaemie	1 (1,1)
Hypalbuminaemie	5 (5,3)
Hypokalzaemie	7 (7,4)
Hypoglykaemie	1 (1,1)
Hypokaliaemie	7 (7,4)
Hypomagnesiaemie	5 (5,3)
Hyponatriaemie	6 (6,4)
Hypophosphataemie	2 (2,1)
Eisenmangel	2 (2,1)
Mangelernaehrung	1 (1,1)
Metabolische Azidose	1 (1,1)
Periarthritis calcarea	1 (1,1)
Vitamin D-Mangel	1 (1,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	45 (47,9)
Arthralgie	23 (24,5)
Autoimmune Arthritis	1 (1,1)
Rueckenschmerzen	18 (19,1)
Knochenschmerzen	1 (1,1)
Bursitis	1 (1,1)
Flankenschmerz	5 (5,3)
Leistenschmerzen	2 (2,1)
Gelenksteife	1 (1,1)
Gelenkschwellung	1 (1,1)
Muskelspasmen	7 (7,4)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	3 (3,2)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	1 (1,1)
Muskuloskelettale Steifigkeit	1 (1,1)
Myalgie	10 (10,6)
Nackenschmerzen	5 (5,3)
Osteopenie	1 (1,1)
Schmerz in einer Extremitaet	6 (6,4)
Rhabdomyolyse	1 (1,1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	8 (8,5)
Akute myeloische Leukaemie	1 (1,1)
Infizierte Neubildung	1 (1,1)
Hautmetastasen	1 (1,1)
Metastasierendes Magenkarzinom	1 (1,1)
Plattenepithelkarzinom	1 (1,1)
Tumorkompression	1 (1,1)
Tumorschmerzen	2 (2,1)
Erkrankungen des Nervensystems	32 (34,0)
Amnesie	2 (2,1)
Schwindelgefuehl	6 (6,4)
Dysgeusie	1 (1,1)
Kopfschmerzen	14 (14,9)
Hemiparese	1 (1,1)
Meningismus	1 (1,1)
Metabolische Enzephalopathie	1 (1,1)
Periphere Neuropathie	4 (4,3)
Paraesthesie	3 (3,2)

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 94)
Periphere sensorische Neuropathie	1 (1,1)
Ischialgie	1 (1,1)
Synkope	1 (1,1)
Tremor	1 (1,1)
Produkt-assoziierte Probleme	1 (1,1)
Bruch eines Medizinprodukts	1 (1,1)
Psychiatrische Erkrankungen	20 (21,3)
Affekterkrankung	1 (1,1)
Angst	3 (3,2)
Verwirrheitszustand	1 (1,1)
Delirium	1 (1,1)
Depression	5 (5,3)
Dysphorie	1 (1,1)
Schlaflosigkeit	8 (8,5)
Libido vermindert	2 (2,1)
Schlafstörung	1 (1,1)
Suizidversuch	1 (1,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	18 (19,1)
Azotaemie	1 (1,1)
Blasenschmerzen	1 (1,1)
Blasenspasmus	1 (1,1)
Nichtinfektiöse Zystitis	1 (1,1)
Dysurie	4 (4,3)
Haematurie	3 (3,2)
Hydronephrose	2 (2,1)
Störungen bei der Entleerung der Harnblase	1 (1,1)
Nykturie	1 (1,1)
Pollakisurie	3 (3,2)
Nierenversagen	2 (2,1)
Nierenvenenthrombose	1 (1,1)
Harninkontinenz	1 (1,1)
Harnretention	2 (2,1)
Harnwegsobstruktion	2 (2,1)
Schmerzen im Harnwegsbereich	1 (1,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	10 (10,6)
Gutartige Prostatahyperplasie	1 (1,1)
Erektionsstörung	1 (1,1)
Fistel des weiblichen Geschlechtstrakts	1 (1,1)
Beschwerden im Genitalbereich	1 (1,1)
Menorrhagie	1 (1,1)
Beckenschmerz	1 (1,1)
Genitaler Pruritus	1 (1,1)
Vaginaler Ausfluss	1 (1,1)
Vaginale Blutung	2 (2,1)
Varikozele	1 (1,1)
Vulvovaginales Erythem	1 (1,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	42 (44,7)
Asthma	1 (1,1)
Bronchospasmus	1 (1,1)
Katarrh	1 (1,1)
Husten	17 (18,1)
Dysphonie	1 (1,1)
Dyspnoe	15 (16,0)
Belastungsdyspnoe	3 (3,2)
Epistaxis	4 (4,3)
Haemoptoe	1 (1,1)
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (1,1)
Kongestion der unteren Atemwege	2 (2,1)
Lungenerkrankung	1 (1,1)

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 94)
Nasenverstopfung	2 (2,1)
Schmerzen im Oropharynx	5 (5,3)
Pleuraerguss	3 (3,2)
Pneumonitis	2 (2,1)
Husten mit Auswurf	4 (4,3)
Lungenembolie	1 (1,1)
Allergische Rhinitis	2 (2,1)
Rhinorrhoe	1 (1,1)
Giemen	1 (1,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	46 (48,9)
Alopezie	1 (1,1)
Alopecia areata	1 (1,1)
Blase	1 (1,1)
Kalter Schweiß	1 (1,1)
Dermatitis	2 (2,1)
Dermatitis akneiform	1 (1,1)
Trockene Haut	9 (9,6)
Ekzem	1 (1,1)
Erythem	2 (2,1)
Hyperhidrosis	2 (2,1)
Nagelerkrankung	1 (1,1)
Nächtliche Schweißausbrüche	7 (7,4)
Pigmentierungsstörung	1 (1,1)
Juckreiz	15 (16,0)
Psoriasis	1 (1,1)
Ausschlag	15 (16,0)
Ausschlag makulo-papuloes	4 (4,3)
Ausschlag mit Juckreiz	1 (1,1)
Hautläsion	2 (2,1)
Hautreaktion	1 (1,1)
Hautulkus	1 (1,1)
Urtikaria	1 (1,1)
Xeroderma	1 (1,1)
Gefäßkrankungen	19 (20,2)
Thrombose der Vena brachiocephalica	1 (1,1)
Tiefe Venenthrombose	2 (2,1)
Embolie	1 (1,1)
Haematom	1 (1,1)
Hitzewallung	1 (1,1)
Hypertonie	6 (6,4)
Hypotonie	5 (5,3)
Verschluss der Arteria iliaca	1 (1,1)
Orthostasesyndrom	1 (1,1)
Blässe	1 (1,1)
Thrombose der Vena subclavia	1 (1,1)
Varizen	1 (1,1)
Vaskulitis	1 (1,1)
Thrombose der Vena cava	1 (1,1)
a: Datenschnitt: 19. Februar 2021	
b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mehr als 0 % der Patienten auftraten	
c: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien MSI-H: Microsatellite Instability-High; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

Die Teilpopulation A2 der Studie KEYNOTE 164 umfasst 94 Patienten. Die häufigsten berichteten spezifischen Unerwünschten Ereignisse gesamt nach SOC und PT sind

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (78 Patienten [83 %] und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (69 Patienten [73,4 %]) (siehe Tabelle 4-94).

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen – Teilpopulation A2

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 94)
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	40 (42,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,1)
Anaemie	1 (1,1)
Thrombozytopenie	1 (1,1)
Herzerkrankungen	2 (2,1)
Akuter Myokardinfarkt	1 (1,1)
Sinusbradykardie	1 (1,1)
Augenerkrankungen	3 (3,2)
Katarakt	1 (1,1)
Hornhautdekomensation	1 (1,1)
Rhegmatogene Netzhautablosung	1 (1,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (16,0)
Abdominalschmerz	3 (3,2)
Diarrhoe	1 (1,1)
Ulkus duodeni	1 (1,1)
Enteritis	1 (1,1)
Enterokolitis	1 (1,1)
Enterokutanfistel	1 (1,1)
Magenfistel	1 (1,1)
Gastrointestinale Fistel	1 (1,1)
Ileus	2 (2,1)
Darmobstruktion	1 (1,1)
Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt	1 (1,1)
Uebelkeit	2 (2,1)
Pankreatitis	1 (1,1)
Duendarmobstruktion	4 (4,3)
Subileus	1 (1,1)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	1 (1,1)
Erbrechen	1 (1,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (4,3)
Euthanasie	1 (1,1)
Generalisiertes Oedem	1 (1,1)
Fieber	2 (2,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (3,2)
Bilom	1 (1,1)
Akute Cholezystitis	1 (1,1)
Cholelithiasis	1 (1,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (9,6)
Abdominelle Infektion	1 (1,1)
Bauchwandabszess	1 (1,1)
Bakteraemie	1 (1,1)
Bakterielle Pyelonephritis	1 (1,1)
Bronchitis	1 (1,1)
Grippe	1 (1,1)
Klebsiella-Sepsis	1 (1,1)
Pneumonie	1 (1,1)
Sepsis	4 (4,3)
Harnwegsinfektion	3 (3,2)
Bakterielle Harnwegsinfektion	1 (1,1)
Urosepsis	1 (1,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1,1)
Narbenhernie	1 (1,1)

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 94)
Untersuchungen	1 (1,1)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (1,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (4,3)
Alkalose hypochloreaemisch	1 (1,1)
Dehydratation	1 (1,1)
Hyponatriämie	1 (1,1)
Mangelernährung	1 (1,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (1,1)
Flankenschmerz	1 (1,1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	4 (4,3)
Akute myeloische Leukämie	1 (1,1)
Hautmetastasen	1 (1,1)
Plattenepithelkarzinom	1 (1,1)
Tumorschmerzen	1 (1,1)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (2,1)
Kopfschmerzen	1 (1,1)
Synkope	1 (1,1)
Produkt-assoziierte Probleme	1 (1,1)
Bruch eines Medizinprodukts	1 (1,1)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (1,1)
Suizidversuch	1 (1,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (2,1)
Nierenversagen	1 (1,1)
Harnwegsobstruktion	1 (1,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	2 (2,1)
Fistel des weiblichen Geschlechtstrakts	1 (1,1)
Vaginale Blutung	1 (1,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (7,4)
Dyspnoe	4 (4,3)
Pleuraerguss	1 (1,1)
Pneumonitis	1 (1,1)
Lungenembolie	1 (1,1)
Gefäßkrankungen	2 (2,1)
Embolie	1 (1,1)
Verschluss der Arteria iliaca	1 (1,1)
a: Datenschnitt: 19. Februar 2021	
b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mehr als 0 % der Patienten auftraten	
c: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien MSI-H: Microsatellite Instability-High; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

Die Teilpopulation A2 der Studie KEYNOTE 164 umfasst 94 Patienten. Die häufigsten berichteten spezifischen Schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT sind Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (15 Patienten [16 %]) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (9 Patienten [9,6 %]) (siehe Tabelle 4-95).

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen – Teilpopulation A2

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 94)
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	52 (55,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	9 (9,6)
Anaemie	9 (9,6)
Thrombozytopenie	1 (1,1)
Herzerkrankungen	2 (2,1)
Akuter Myokardinfarkt	1 (1,1)
Sinusbradykardie	1 (1,1)
Augenerkrankungen	3 (3,2)
Katarakt	2 (2,1)
Augenreizung	1 (1,1)
Photophobie	1 (1,1)
Rhegmatogene Netzhautablosung	1 (1,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (19,1)
Abdominalschmerz	5 (5,3)
Diarrhoe	1 (1,1)
Ulkus duodeni	1 (1,1)
Enteritis	1 (1,1)
Enterokolitis	1 (1,1)
Enterokutanfistel	1 (1,1)
Magenfistel	1 (1,1)
Gastrointestinale Fistel	1 (1,1)
Gastrointestinale Perforation	1 (1,1)
Ileus	2 (2,1)
Darmobstruktion	2 (2,1)
Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt	2 (2,1)
Pankreatitis	2 (2,1)
Duenndarmobstruktion	4 (4,3)
Subileus	1 (1,1)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	1 (1,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (11,7)
Asthenie	2 (2,1)
Brustkorbschmerz	2 (2,1)
Euthanasie	1 (1,1)
Erschöpfung	2 (2,1)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (1,1)
Generalisiertes Oedem	1 (1,1)
Oedem peripher	1 (1,1)
Fieber	2 (2,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (3,2)
Bilom	1 (1,1)
Akute Cholezystitis	1 (1,1)
Cholelithiasis	1 (1,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (11,7)
Abdominelle Infektion	1 (1,1)
Bauchwandabszess	1 (1,1)
Bakteraemie	1 (1,1)
Bakterielle Pyelonephritis	1 (1,1)
Bronchitis	1 (1,1)
Febrile Infektion	1 (1,1)
Grippe	1 (1,1)
Klebsiella-Sepsis	1 (1,1)
Leberabszess	1 (1,1)
Pneumonie	2 (2,1)
Sepsis	4 (4,3)
Hamwegsinfektion	3 (3,2)
Bakterielle Hamwegsinfektion	1 (1,1)

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 94)
Urosepsis	1 (1,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1,1)
Narbenhernie	1 (1,1)
Untersuchungen	14 (14,9)
Alaninaminotransferase erhöht	4 (4,3)
Amylase erhöht	1 (1,1)
Aspartataminotransferase erhöht	5 (5,3)
Bilirubin konjugiert erhöht	1 (1,1)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	2 (2,1)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (1,1)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (1,1)
Blutdruck anomal	1 (1,1)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (1,1)
Leberenzym erhöht	1 (1,1)
Lipase erhöht	2 (2,1)
Transaminasen erhöht	1 (1,1)
Gewicht erhöht	1 (1,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15 (16,0)
Dehydratation	2 (2,1)
Hyperglykaemie	1 (1,1)
Hyperphosphataemie	1 (1,1)
Hypertriglyzeridaemie	1 (1,1)
Hypalbuminaemie	1 (1,1)
Hypokalzaemie	1 (1,1)
Hypokaliaemie	4 (4,3)
Hypomagnesiaemie	3 (3,2)
Hyponatriaemie	2 (2,1)
Hypophosphataemie	1 (1,1)
Mangelernaehrung	1 (1,1)
Metabolische Azidose	1 (1,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3 (3,2)
Arthralgie	1 (1,1)
Autoimmune Arthritis	1 (1,1)
Flankenschmerz	1 (1,1)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	1 (1,1)
Schmerz in einer Extremität	1 (1,1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	5 (5,3)
Akute myeloische Leukaemie	1 (1,1)
Hautmetastasen	1 (1,1)
Metastasierendes Magenkarzinom	1 (1,1)
Plattenepithelkarzinom	1 (1,1)
Tumorschmerzen	1 (1,1)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1,1)
Synkope	1 (1,1)
Produkt-assoziierte Probleme	1 (1,1)
Bruch eines Medizinprodukts	1 (1,1)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (1,1)
Suizidversuch	1 (1,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (3,2)
Nierenversagen	1 (1,1)
Harnwegsobstruktion	2 (2,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (1,1)
Fistel des weiblichen Geschlechtstrakts	1 (1,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (7,4)
Dyspnoe	4 (4,3)
Pleuraerguss	1 (1,1)
Pneumonitis	1 (1,1)
Lungenembolie	1 (1,1)
Gefäßkrankungen	5 (5,3)

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 94)
Embolie	1 (1,1)
Hypertonie	3 (3,2)
Verschluss der Arteria iliaca	1 (1,1)
Vaskulitis	1 (1,1)
a: Datenschnitt: 19. Februar 2021	
b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mehr als 0 % der Patienten auftraten	
c: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MSI-H: Microsatellite Instability-High; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

Die Teilpopulation A2 der Studie KEYNOTE 164 umfasst 94 Patienten. Die häufigsten berichteten spezifischen Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC und PT sind Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (18 Patienten [19,1 %]) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (16 Patienten [16,0 %]) (siehe Tabelle 4-96).

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) – Weitere Untersuchungen – Teilpopulation A2

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b	Pembrolizumab (N^c = 94)
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	7 (7,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,1)
Sepsis	1 (1,1)
Untersuchungen	1 (1,1)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (1,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (1,1)
Appetit vermindert	1 (1,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (1,1)
Autoimmune Arthritis	1 (1,1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	1 (1,1)
Akute myeloische Leukämie	1 (1,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (2,1)
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (1,1)
Pneumonitis	1 (1,1)
a: Datenschnitt: 19. Februar 2021	
b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mehr als 0 % der Patienten auftraten	
c: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien	
MSI-H: Microsatellite Instability-High; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

Die Teilpopulation A2 der Studie KEYNOTE 164 umfasst 94 Patienten. Die häufigsten berichteten spezifischen Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT sind Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (2 Patienten [2,1 %]) (siehe Tabelle 4-97).

4.3.2.3.3.3 Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-98: Operationalisierung von Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 164	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende AEOSI • Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) <p><u>Schwerwiegende AEOSI</u></p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden AEOSI.</p> <p><u>Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</u></p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren AEOSI nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.03).</p> <p>Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Die AEOSI wurden anhand einer prädefinierten Liste von PT ermittelt. Diese Liste wird kontinuierlich anhand wachsender Sicherheitsdaten zu Pembrolizumab aktualisiert. Eine Auflistung dieser PT liegt dem Anhang 4-G bei. In der Studie wurde für die Auswertung der AEOSI die Version 19 der Liste verwendet.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 19. Februar 2021 (Finaler, zulassungsbegründender Datenschnitt) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 23.1) kodiert. Die MedDRA Begriffe "Progression einer Neubildung", "Progression einer bösartigen Neubildung" und „Progression einer Erkrankung“ wurden ausgeschlossen.</p> <p>AEOSI: immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse</p>

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

Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse in Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 164	hoch	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
ITT: Intention-to-Treat						

Durch das nicht randomisierte, offene Studiendesign der **KEYNOTE 164** ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für diese Studie nicht zu bewerten.

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

Teilpopulation A1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – Teilpopulation A1

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 30)	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]
Schwerwiegende AEOSI	2 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	2 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]

a: Datenschnitt: 19. Februar 2021
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und einer vorherigen Therapie
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High

Die mediane Zeit bis zum Ereignis für sowohl Schwerwiegende AEOSI als auch Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) wurde bei Patienten in der Teilpopulation A1, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, noch nicht erreicht (siehe Tabelle 4-100, Abbildung 27 und Abbildung 28).

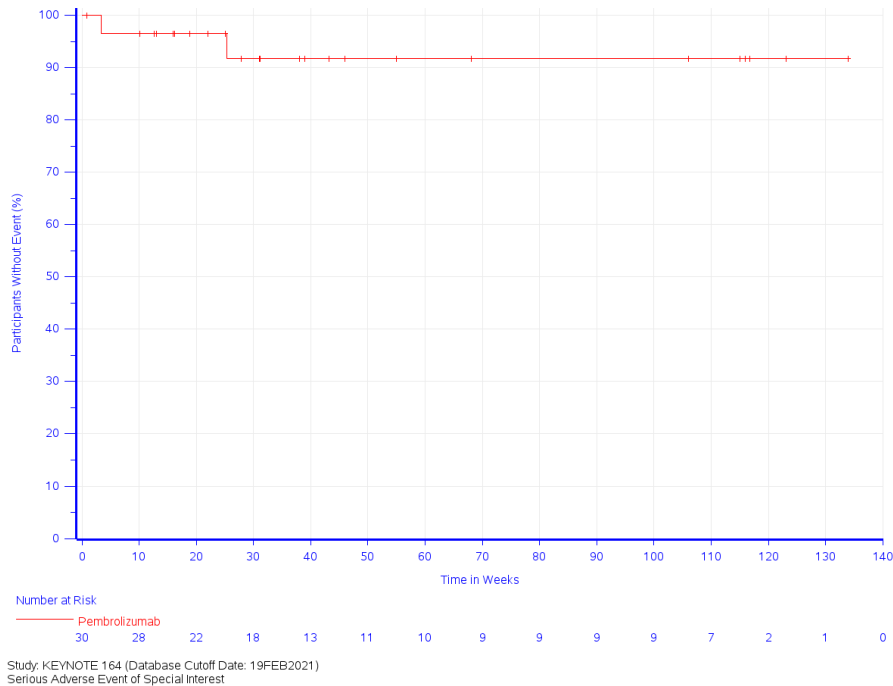


Abbildung 27: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A1
 AEOSI: Adverse Events of Special Interest

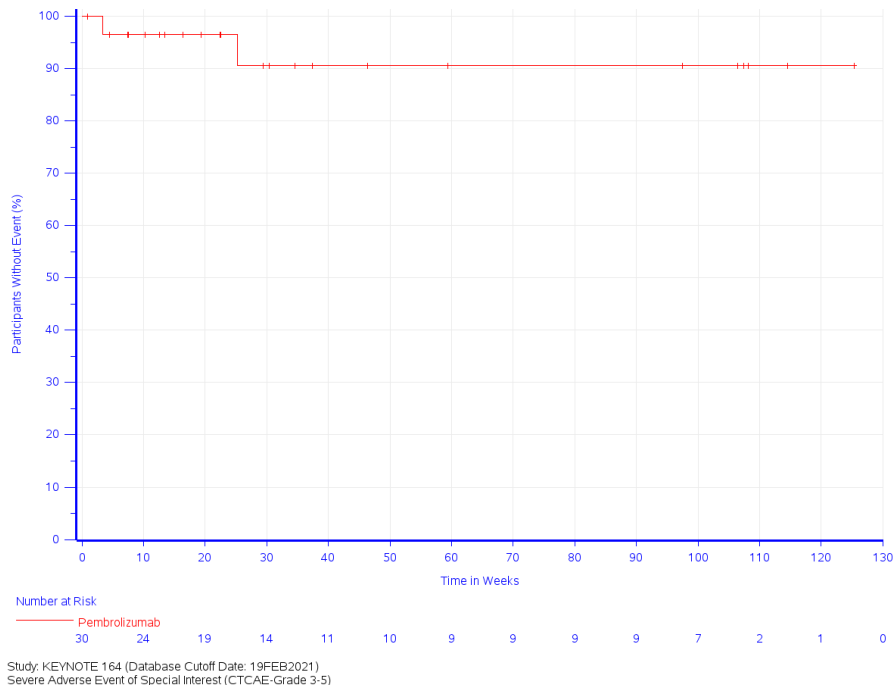


Abbildung 28: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A1
 AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

Teilpopulation A2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – Teilpopulation A2

Studie: KEYNOTE 164 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 94)	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]
Schwerwiegende AEOSI	3 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	5 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]

a: Datenschnitt: 19. Februar 2021
b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit MSI-H Kolorektalkarzinom und mindestens zwei vorherigen Therapien
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MSI-H: Microsatellite Instability-High

Die mediane Zeit bis zum Ereignis für sowohl Schwerwiegende AEOSI als auch Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) wurde bei Patienten in der Teilpopulation A2, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, noch nicht erreicht (siehe Tabelle 4-101, Abbildung 29 und Abbildung 30).

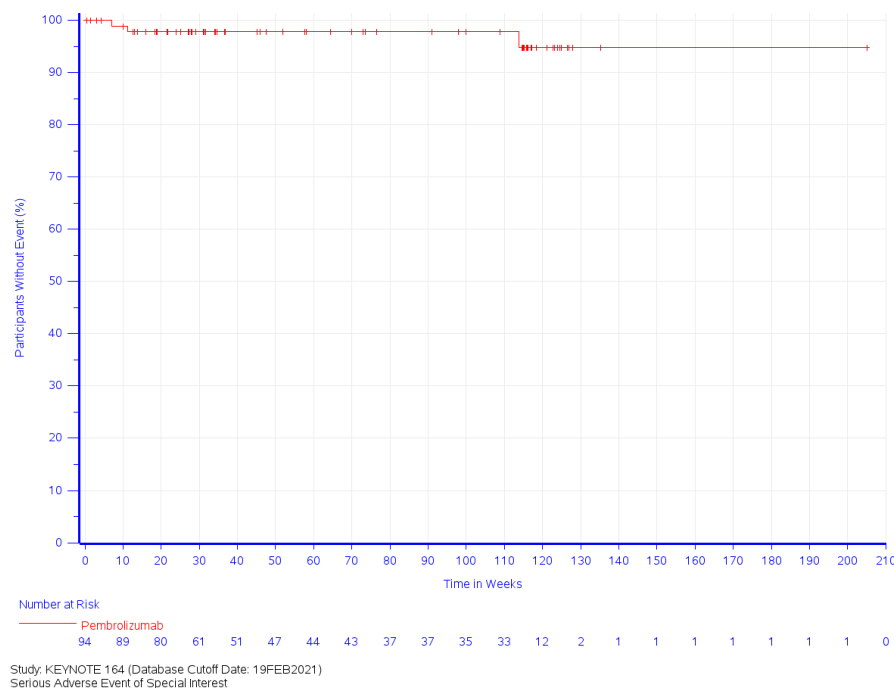


Abbildung 29: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A2
AEOSI: Adverse Events of Special Interest

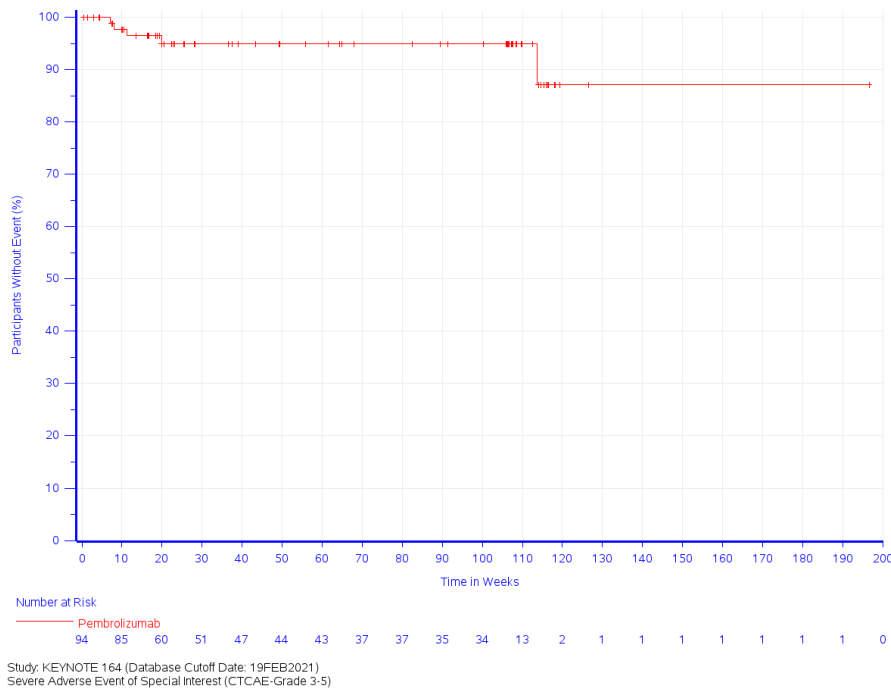


Abbildung 30: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 164 – Teilpopulation A2

AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

Gesamtfazit zu Unerwünschten Ereignissen Gesamtraten, gegliedert nach SOC und PT sowie AEOSI für Teilpopulation A1 und A2

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

4.3.2.3.3.4 Subgruppenanalysen – Weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen

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

KEYNOTE 164

Publikation

Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jager D, Hara H, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):11-9 (13).

Studienbericht

MERCK & CO. INC., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 164 (P164V04MK3475): A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic (Stage IV) Mismatched Repair Deficient or Microsatellite Instability-High Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-164). 2020 (22).

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov

NCT02460198 - Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Participants With Previously-Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (MK-3475-164/KEYNOTE-164). 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02460198> (15).

EU Clinical Trials Register

2015-001852-32 - A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic (Stage IV) Mismatched Repair Deficient or Microsatellite Instability-High Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-164). 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001852-32/DE> (16).

ICTRP Search Portal

NCT02460198 - Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Participants With Previously-Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (MK-3475-164/KEYNOTE-164). 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02460198> (17).

AGEO-Studie

Publikation

Tougeron D, Sueur B, Zaanan A, de la Fouchardiere C, Sefrioui D, Lecomte T, et al. Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: An AGEO retrospective multicenter study. *Int J Cancer*. 2020;147(1):285-96 (14).

RECOURSE

Studienbericht

Taiho Oncology Inc. Studienbericht RECOURSE - Randomised, Double-blind, Phase 3 Study of TAS-102 Plus Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo Plus BSC in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapies. 2014 (20).

Synopse zum Studienbericht

Institut de Recherches Internationales Servier. Synopsis RECOURSE - Clinical Study Report: Protocol TPU-TAS-102-301. Randomised, Double-blind, Phase 3 Study of TAS-102 Plus Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo Plus BSC in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapies. 2014 (21).

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov

NCT01607957 - Study of TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapies (RECOURSE). 2020. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01607957> (23).

EU ClinicalTrials Register

2012-000109-66 - Randomized, Double-blind, Phase 3 Study of TAS-102 Plus Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo Plus BSC in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapies. 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000109-66/GB> (24).

ICTRP Search Portal

NCT01607957 - Study of TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapies. 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01607957> (25).

Modul 4 und Nutzenbewertung

Servier Deutschland GmbH. Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) - Modul 4 A. Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen. Stand: 30.03.2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3629/2020-03-30_Modul4A_Trifluridin-Tipiracil.pdf (18).

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 942. Trifluridin/Tipiracil (Kolonrektalkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Stand: 29.06.2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3620/2020-04-01_Trifluridin-Tipiracil_Nutzenbewertung-IQWiG_D-535.pdf (19).

TERRA

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov

NCT01955837 - Study of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) in Patients With Metastatic Colorectal Cancer in Asia (TERRA). 2020. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01955837> (26).

ICTRP Search Portal

ICTRP. NCT01955837 - Study of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) in Patients With Metastatic Colorectal Cancer in Asia. 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01955837> (27).

Modul 4 und Nutzenbewertung

Servier Deutschland GmbH. Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) - Modul 4 A. Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen. Stand: 30.03.2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3629/2020-03-30_Modul4A_Trifluridin-Tipiracil.pdf (18).

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 942. Trifluridin/Tipiracil (Kolonrektalkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Stand: 29.06.2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3620/2020-04-01_Trifluridin-Tipiracil_Nutzenbewertung-IQWiG_D-535.pdf (19).

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde für das zu bewertende Arzneimittel die offene und multizentrische, Phase-II-Zulassungsstudie KEYNOTE 164 identifiziert.

Die Studie KEYNOTE 164 bezieht sich auf die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem (Stadium IV) Kolorektalkarzinom und MSI-H oder dMMR, die bereits mindestens eine systemische Therapie erhalten haben. Neben der Objektiven Ansprechrate als primärer Endpunkt der Studie, stehen auch weitere patientenrelevante Endpunkte zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt „Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der Art und Anzahl an Vortherapien“ als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet (vgl. Abschnitt 4.2.1).

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 164 um eine einarmige Studie handelt, muss für die Ableitung eines Zusatznutzens auf indirekte Vergleiche zurückgegriffen werden. Adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkomparator können allerdings nicht durchgeführt werden, da ausschließlich nicht randomisierte Studien bzw. historische Vergleiche zwischen nicht randomisierten Studien und retrospektiven Beobachtungsstudien (AGEO-Studie) bzw. einzelnen Armen aus kontrollierten Studien (RECOURSE + TERRA) vorliegen. Daher wird im vorliegenden Nutzendossier ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich (historischer Vergleich) in Betracht gezogen, sofern die Datenlage es zulässt. Somit erfolgt die Bewertung auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zur oben genannten Fragestellung.

In Anbetracht des Designs der eingeschlossenen Studien (zum Teil einarmig, retrospektiv) und einem historischen Vergleich, ist per se von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Die Aussagesicherheit zum Zusatznutzen auf Basis der historischen Vergleiche ist als „Anhaltspunkt“ einzustufen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Aufgrund fehlender direkter Vergleichsstudien, erfolgt die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens auf Basis indirekter Vergleiche. Für den indirekten Vergleich zwischen Pembrolizumab und der zVT wird auf Seiten der Intervention die zulassungsbegründende Studie KEYNOTE 164 herangezogen. Bei der Studie KEYNOTE 164 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige, Phase-II-Kohortenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertes (Stadium IV) Kolorektalkarzinom und MSI-H oder dMMR, die mindestens eine systemische Therapie erhalten haben.

Für das vorliegende Teil-Anwendungsgebiet A „**Kolorektalkarzinom**“ wurden für die vorliegende Nutzenbewertung durch MSD zwei Teilpopulationen unter Berücksichtigung der Art und Anzahl der Vortherapie definiert:

- Teilpopulation A1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie
- Teilpopulation A2: Patienten nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt getrennt für die beiden Teilpopulation A1 und A2.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen für Teilpopulation A1

Für die Teilpopulation A1 steht ein naiver indirekter Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 164 auf Seite der Intervention und der retrospektiven AGEO-Studie auf Seite der zVT zur Verfügung. Da es sich bei den in die AGEO-Studie eingeschlossenen Patienten ausschließlich um Patienten mit Kolorektalkarzinom und MSI-H oder dMMR handelt, wurde diese trotz der Limitationen bezüglich des Studiendesigns als bestverfügbare Evidenz identifiziert. Eine ausreichende Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen der Studien KEYNOTE 164 und AGEO ist im Hinblick auf die in beiden Studien erhobenen Charakteristika gegeben, was den naiven indirekten Vergleich zwischen Pembrolizumab und Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen für Patienten

der Teilpopulation A1 rechtfertigt. Die nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation A1 umfasst nur diejenigen Patienten der Studie KEYNOTE 164 mit genau einer systemischen Vortherapie.

Die Studie KEYNOTE 164 berichtet für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevante Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, und Nebenwirkungen. Für Teilpopulation A1 liegen nutzenbewertungsrelevante Ergebnisse auf Basis eines naiven indirekten Vergleichs von Pembrolizumab mit der zVT für den Endpunkt Gesamtüberleben vor.

Tabelle 4-102: Ergebnis zum Gesamtüberleben des naiven indirekten Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 164 und der AGEO-Studie für die Teilpopulation A1

Studie: KEYNOTE 164 vs. AGEO-Studie	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Teilpopulation A1: Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie								
Mortalität								
Gesamtüberleben	30	14 (46,7)	Nicht erreicht ^f [17,5; -]	136	71 (52,2)	21,6 [14,2; 25,3]	0,54 [0,30; 0,98]	0,043
Weiterführende Informationen zu den statistischen Berechnungen, Datenschnitten und Patientenpopulationen befinden sich in Abschnitt 4.3 AGEO: Association des Gastro-entérologues Oncologues; KI: Konfidenzintervall								

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den naiven indirekten Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 164 und der retrospektiven AGEO-Studie zeigt sich für Teilpopulation A1 für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,30; 0,98]; p = 0,043) zugunsten von Pembrolizumab. In der Studie KEYNOTE 164 lag die Überlebensrate zu Monat 24 bei 66,5 % (95 %-KI: [46,7; 80,4]) und zu Monat 36 bei 54,8 % (95 %-KI: [34,9; 70,9]) unter Therapie mit Pembrolizumab. Die mediane Überlebenszeit war zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht erreicht. Bei Patienten, die in der AGEO-Studie eine Chemotherapie (Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen) erhalten haben, betrug die mediane Überlebenszeit 21,6 Monate.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab zeigt sich gegenüber der zVT Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Die Überlebensdauer der Patienten konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich ein **nicht quantifizierbarer** Zusatznutzen für Pembrolizumab gegenüber der zVT Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime.

Morbidität

Objektive Ansprechrate

Für Teilpopulation A1 liegen keine vergleichenden Daten in Form eines naiven indirekten Vergleichs vor, da im Rahmen der für die Nutzenbewertung relevanten AGEO-Studie keine Daten zu objektiven Ansprechraten untersucht wurden. Die objektive Ansprechrate ist wie in Abschnitt 4.2.5.2.2 beschrieben für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nutzenbewertungsrelevant und wird daher unterstützend für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Der Anteil der Patienten in der Teilpopulation A1 mit objektivem Ansprechen lag in der Studie KEYNOTE 164 für Pembrolizumab bei 33,3 %. Von 30 Patienten erreichten 2 Patienten (6,7 %) ein komplettes Ansprechen und 8 Patienten (26,7 %) ein partielles Ansprechen.

Nebenwirkungen

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

Für Teilpopulation A1 liegen keine vergleichenden Daten in Form eines naiven indirekten Vergleichs zu Nebenwirkungen vor, da in der für die Nutzenbewertung relevanten AGEO-Studie keine unerwünschten Ereignisse berichtet wurden.

Gesamtfazit: Kolorektalkarzinom in Teil-Anwendungsgebiet A für Teilpopulation A1

Für die Teilpopulation A1 steht ein naiver indirekter Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 164 auf Seite der Intervention und der retrospektiven AGEO-Studie auf Seite der zVT für den Endpunkt Gesamtüberleben zur Verfügung. Da es sich bei den in die AGEO-Studie eingeschlossenen Patienten ausschließlich um Patienten mit Kolorektalkarzinom und MSI-H oder dMMR handelt, wurde diese trotz der Limitationen bezüglich des Studiendesigns als bestverfügbare Evidenz identifiziert. Es ist davon auszugehen, dass die beobachteten Effekte klinisch relevant und aussagekräftig sind.

Zusammenfassend handelt es sich bei Pembrolizumab um eine sehr wirksame und verträgliche Therapieoption bei Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR. Die Überlebensdauer der Patienten konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab deutlich verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden. Pembrolizumab hat sich bereits als Therapiestandard in der Erstlinientherapie beim metastasierenden Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR Tumoren basierend auf der RCT KEYNOTE 177 etabliert. Die erheblichen Vorteile einer Therapie mit Pembrolizumab bei Patienten, deren Erkrankung unter oder nach einer Chemotherapie fortschreitet, werden durch die Daten der Studie KEYNOTE 164 und durch die bestverfügbare Evidenz aus einem naiven indirekten Vergleich beim Gesamtüberleben belegt. Aufgrund des einarmigen Designs der eingeschlossenen Studien und bei indirekten Vergleichen per se ist von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Die Aussagesicherheit zum medizinischen Zusatznutzen ist daher als „Anhaltspunkt“ und das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar einzustufen.

In der Gesamtschau und unter Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz zeigt sich für Teilpopulation A1 ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT (Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierte Therapieregime ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen für Teilpopulation A2

Für die Teilpopulation A2 steht ein indirekter Vergleich gemäß MAIC zwischen der Studie KEYNOTE 164 auf Seite der Intervention und den randomisierten und kontrollierten Studien RECURSE und TERRA auf Seite der zVT zur Verfügung. Die für Trifluridin/Tipiracil zulassungsbegründenden Studien RECURSE und TERRA stellen trotz der fehlenden Angaben zum MSI-H Status im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet A in Teilpopulation A2 die bestverfügbare Evidenz dar. Die nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation A2 umfasst nur diejenigen Patienten der Studie KEYNOTE 164 mit mindestens zwei systemischen Vortherapien.

Die Studie KEYNOTE 164 berichtet für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevante Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, und Nebenwirkungen. Für Teilpopulation A2 liegen nutzenbewertungsrelevante Ergebnisse auf Basis eines indirekten Vergleichs gemäß MAIC von Pembrolizumab mit der zVT für den Endpunkt Gesamtüberleben, objektives Ansprechen und Nebenwirkungen (Schwere und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) vor. Unterstützend werden die Ergebnisse auf Basis des naiven indirekten Vergleiches zwischen der Studie KEYNOTE 164 und den randomisierten und kontrollierten Studien RECURSE und TERRA gezeigt.

Tabelle 4-103: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse des indirekten Vergleichs gemäß MAIC zwischen der Studie KEYNOTE 164 und der gepoolten Ergebnisse der Studien RECURSE + TERRA für die Teilpopulation A2

Studie: KEYNOTE 164 vs. RECURSE + TERRA	Pembrolizumab			Trifluridin/Tipiracil + BSC			Pembrolizumab vs. Trifluridin/Tipiracil + BSC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit [95 %-KI]	N ^f	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit [95 %-KI]	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Teilpopulation A2: Patienten nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien								
Mortalität - Gesamtüberleben								
MAIC	75,2	41 (54,5)	39,0 [24,9; -]	595	509 (85,5)	7,2 [6,8; 7,9]	HR: 0,16 [0,11; 0,25]	< 0,001
Naiver indirekter Vergleich	94	55 (58,5)	34,4 [21,6; 58,0]	595	509 (85,5)	7,2 [6,8; 7,9]	HR: 0,21 [0,15; 0,30]	< 0,001
Morbidität - Objektive Ansprechrare								
MAIC	75,2	23,8 (31,7)		595	9 (1,5)		RR: 20,9 [10,1; 43,5]	< 0,001

Studie: KEYNOTE 164 vs. RECOURSE + TERRA	Pembrolizumab			Trifluridin/Tipiracil + BSC			Pembrolizumab vs. Trifluridin/Tipiracil + BSC	
Naiver indirekter Vergleich	94	32 (34,0)		595	9 (1,5)		RR: 22,5 [11,1; 45,6]	< 0,001
Nebenwirkungen - Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
MAIC	75,2	32 (42,6)	Nicht erreicht [38,7; -]	591	171 (28,9)	50,4 [38,5; -]	HR: 0,83 [0,54; 1,29]	0,415
Naiver indirekter Vergleich	94	40 (42,6)	Nicht erreicht [38,7; -]	591	171 (28,9)	50,4 [38,5; -]	HR: 0,91 [0,63; 1,31]	0,604
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-5)								
MAIC	75,2	39 (51,9)	55,1 [17,4; -]	581	392 (67,5)	7,7 [6,4; 8,1]	HR: 0,35 [0,23; 0,53]	< 0,001
Naiver indirekter Vergleich	94	52 (55,3)	30,9 [15,3; 87,3]	581	392 (67,5)	7,7 [6,4; 8,1]	HR: 0,41 [0,30; 0,56]	< 0,001
Weiterführende Informationen zu den statistischen Berechnungen, Datenschnitten und Patientenpopulationen befinden sich in Abschnitt 4.3 BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MAIC: Matching Adjusted Indirect Comparison; RR: relatives Risiko								

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den indirekten Vergleich zwischen Pembrolizumab aus der Studie KEYNOTE 164 und der zVT aus einer gepoolten Analyse der Studien RECOURSE und TERRA zeigt sich für die Teilpopulation A2 für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab.

- MAIC: HR [95 %-KI]: 0,16 [0,11; 0,25]; $p < 0,001$
- Naiver Vergleich: HR [95 %-KI]: 0,21 [0,15; 0,30]; $p < 0,001$

Die mediane Überlebenszeit betrug bei Patienten, die mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 164 behandelt wurden, 39,0 Monate, und bei Patienten die mit Trifluridin/Tipiracil + BSC behandelt wurden, 7,2 Monaten. Dies entspricht einem Überlebensvorteil für Pembrolizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil + BSC von 31,8 Monaten.

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

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

Morbidität

Objektive Ansprechrate

Der Anteil der Patienten in der Teilpopulation A2 mit objektivem Ansprechen lag in der Studie KEYNOTE 164 für Pembrolizumab bei 34 %. Von insgesamt 32 Patienten mit Ansprechen erreichten 10 Patienten ein komplettes Ansprechen und 22 Patienten ein partielles Ansprechen.

Nach dem Matching lag das objektive Ansprechen in der Studie KEYNOTE 164 für Pembrolizumab bei 31,7 %. Unter Trifluridin/Tipiracil + BSC lag das objektive Ansprechen in einer gepoolten Auswertung der Studien RECURSE + TERRA bei 1,5 %.

Im indirekten Vergleich zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Trifluridin/Tipiracil + BSC.

- MAIC: RR [95 %-KI]: 20,9 [10,1; 43,5]; $p < 0,001$
- Naiver Vergleich: RR [95 %-KI]: 22,5 [11,1; 45,6]; $p < 0,001$

Die objektive Ansprechrate ist wie in Abschnitt 4.2.5.2.2 beschrieben für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nutzenbewertungsrelevant und wird daher unterstützend für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für die Teilpopulation A2 kann bei der objektiven Ansprechrate eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens abgeleitet werden, die Effekte sind als nachhaltig und klinisch relevant einzustufen. In der vorliegenden Behandlungssituation kann der beobachtete Effekt als **dramatisch** angesehen werden.

Für den Endpunkt Objektive Ansprechrate ergibt sich ein Zusatznutzen **erheblichen Ausmaßes** für Pembrolizumab gegenüber der zVT Trifluridin/Tipiracil.

Nebenwirkungen

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

Für die Teilpopulation A2 sind Daten für einen indirekten Vergleich gemäß MAIC zwischen Pembrolizumab aus der Studie KEYNOTE 164 und der zVT Trifluridin/Tipiracil aus einer gepoolten Analyse der Studien RECURSE + TERRA verfügbar.

Es zeigt sich ein numerischer Vorteil für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil + BSC, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

- MAIC: HR [95 %-KI]: 0,83 [0,54; 1,29]; $p = 0,415$
- Naiver Vergleich: HR [95 %-KI]: 0,91 [0,63; 1,31]; $p = 0,604$

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil + BSC.

- MAIC: HR [95 %-KI]: 0,35 [0,23; 0,53]; $p < 0,001$
- Naiver Vergleich: HR [95 %-KI]: 0,41 [0,30; 0,56]; $p < 0,001$

Unter Therapie mit Pembrolizumab traten bei deutlich weniger Patienten schwerwiegende und schwerer Nebenwirkungen auf als unter Therapie mit der zVT Trifluridin/Tipiracil. Es wurden insgesamt keine neuen Sicherheitssignale für die etablierte Therapie mit Pembrolizumab identifiziert. Für die Teilpopulation A2 kann ein Zusatznutzen **erheblichen Ausmaßes für Pembrolizumab** in der Kategorie Nebenwirkungen abgeleitet werden.

Gesamtfazit: Kolorektalkarzinom in Teil-Anwendungsgebiet A für Teilpopulation A2

Für die Teilpopulation A2 steht ein indirekter Vergleich gemäß MAIC zwischen der Studie KEYNOTE 164 auf Seite der Intervention und den randomisierten und kontrollierten Studien RECURSE und TERRA auf Seite der zVT für die Endpunkte Gesamtüberleben, objektives Ansprechen und Nebenwirkungen (Schwere und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) zur Verfügung.

Die beobachteten Effektstärken sowohl für das Gesamtüberleben als auch für die objektive Ansprechraten liegen im Bereich eines **dramatischen Effekts**. Es ist daher davon auszugehen, dass die beobachteten Effekte klinisch relevant und aussagekräftig sind und nicht allein durch Störgrößen oder Zufallsbefunde erklärbar sind. Zudem zeigen sich deutlich geringere Raten bei den schwerwiegenden und schweren Nebenwirkungen durch eine Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zur zVT Trifluridin/Tipiracil.

Zusammenfassend handelt es sich bei Pembrolizumab um eine sehr wirksame und verträgliche Therapieoption bei Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR. Die Vorteile einer Therapie mit Pembrolizumab bei Patienten, deren Erkrankung unter oder nach mindestens zwei systemischen Chemotherapien fortschreitet, werden durch die Daten der Studie KEYNOTE 164 und durch die bestverfügbare Evidenz aus indirekten Vergleichen gemäß MAIC belegt. Bei dem Design der eingeschlossenen Studien (zum Teil einarmig, retrospektiv) und bei indirekten Vergleichen per se ist von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Die Aussagesicherheit zum medizinischen Zusatznutzen ist daher als „Anhaltspunkt“ und das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar einzustufen.

In der Gesamtschau und unter Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz zeigt sich für Teilpopulation A2 ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Pembrolizumab im Vergleich zur zVT Trifluridin/Tipiracil.

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

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

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

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von Tumoren mit MSI-H oder dMMR bei Erwachsenen: nicht resezierbares oder metastasierendes Kolorektalkarzinom nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie – nach einer vorherigen systemtischen Therapie	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Behandlung von Tumoren mit MSI-H oder dMMR bei Erwachsenen: nicht resezierbares oder metastasierendes Kolorektalkarzinom nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie – nach mindestens zwei vorherigen systemtischen Therapien	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Für Teilpopulation A1 und A2 liegen zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT keine direkt vergleichenden Studien vor.

Daher wurden zusätzlich Suchen für indirekte Vergleiche durchgeführt. Im Rahmen der Suche nach Studien für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel konnte für beide Teilpopulationen die einarmige Zulassungsstudie KEYNOTE 164 identifiziert werden. Für Teilpopulation A1 wurde in der Suche nach der zVT die AGEO-Studie identifiziert. Für Teilpopulation A2 wurde bei der Selektion der Suche nach der zVT keine relevante Studie identifiziert, welche auch den MSI-H Status der Tumore berücksichtigt. Eine Re-evaluierung

der in der Suche ausgeschlossenen Studien führte zum Einschluss der Studien RECURSE und TERRA.

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

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

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

Für die Teilpopulation A1 steht ein naiver indirekter Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 164 auf Seite der Intervention und der retrospektiven AGEO-Studie auf Seite der zVT zur Verfügung. Da es sich bei den in die AGEO-Studie eingeschlossenen Patienten ausschließlich um Patienten mit Kolorektalkarzinom und MSI-H oder dMMR handelt, wurde diese trotz der Limitationen bezüglich des Studiendesigns als bestverfügbare Evidenz identifiziert.

Für die Teilpopulation A2 steht ein indirekter Vergleich zwischen der Studie KEYNOTE 164 auf Seite der Intervention und den randomisierten und kontrollierten Studien RECURSE und TERRA auf Seite der zVT zur Verfügung. Die für Trifluridin/Tipiracil zulassungsbegründenden Studien RECURSE und TERRA stellen trotz der fehlenden Angaben zum MSI-H Status im vorliegenden Teil-Anwendungsgebiet A in Teilpopulation A2 die bestverfügbare Evidenz dar.

Die vorgelegten indirekten Vergleiche entsprechen für das zu bewertende Arzneimittel gemäß Verfo § 5 Absatz 8 der bestverfügbaren Evidenz. Studien mit höherer Evidenzstufe liegen nicht vor.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). 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 2006²⁰) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²¹) 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)

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ 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.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-404. Stand: 21. April 2021.
2. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S3-Leitlinie kolorektales Karzinom. Langversion 2.1. AWMF-Registernummer 021/007OL. Stand: Januar 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OL_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf. [Zugriff am: 02.05.2022]
4. Les Laboratoires Servier. Fachinformation Lonsurf® (Trifluridin/Tipiracil). Stand: Dezember 2020.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Trifluridin/Tipiracil (Neubewertung nach Fristablauf: metastasiertes kolorektales Karzinom). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6907/2020-10-01_AM-RL-XII_Trifluridin-Tipiracil_D-535_TrG.pdf. [Zugriff am: 12.01.2022]
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zuletzt geändert am 16. Dezember 2021. In Kraft getreten am 23. März 2022. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2777/VerfO_2021-12-16_iK-2022-03-23.pdf. [Zugriff am: 02.05.2022]
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1. Stand: 24.01.2022. 2022.
8. 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.

9. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/205/95 Rev.5 - Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Stand: 22. September. 2017.
10. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. Stand: Dezember. 2018.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Stand: 21.11.2011. 2011.
12. Di Leo A, Bleiberg H, Buyse M. Overall survival is not a realistic end point for clinical trials of new drugs in advanced solid tumors: a critical assessment based on recently reported phase III trials in colorectal and breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(10):2045-7.
13. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jager D, Hara H, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):11-9.
14. Tougeron D, Sueur B, Zaanani A, de la Fouchardiere C, Sefrioui D, Lecomte T, et al. Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: An AGEO retrospective multicenter study. *Int J Cancer.* 2020;147(1):285-96.
15. ClinicalTrials.gov. NCT02460198 - Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Participants With Previously-Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (MK-3475-164/KEYNOTE-164). 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02460198>. [Zugriff am: 02.05.2022]
16. EU-CTR. 2015-001852-32 - A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic (Stage IV) Mismatched Repair Deficient or Microsatellite Instability-High Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-164). 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001852-32/DE>. [Zugriff am: 02.05.2022]
17. ICTRP. NCT02460198 - Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Participants With Previously-Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (MK-3475-164/KEYNOTE-164). 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02460198>. [Zugriff am: 02.05.2022]
18. Servier Deutschland GmbH. Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) - Modul 4 A. Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen. Stand: 30.03.2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3629/2020-03-30_Modul4A_Trifluridin-Tipiracil.pdf. [Zugriff am: 02.05.2022]
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 942. Trifluridin/Tipiracil (Kolorektalkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Stand: 29.06.2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3620/2020-04-01_Trifluridin-Tipiracil_Nutzenbewertung-IQWiG_D-535.pdf. [Zugriff am: 02.05.2022]
20. Taiho Oncology Inc. Studienbericht RE COURSE - Randomised, Double-blind, Phase 3 Study of TAS-102 Plus Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo Plus BSC in

- Patients with Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapies. 2014.
21. Institut de Recherches Internationales Servier. Synopsis RECOURSE - Clinical Study Report: Protocol TPU-TAS-102-301. Randomised, Double-blind, Phase 3 Study of TAS-102 Plus Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo Plus BSC in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapies. 2014.
 22. MERCK & CO. INC., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 164 (P164V04MK3475): A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic (Stage IV) Mismatched Repair Deficient or Microsatellite Instability-High Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-164). 2020.
 23. ClinicalTrials.gov. NCT01607957 - Study of TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapies (RECOURSE). 2020. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01607957>. [Zugriff am: 02.05.2022]
 24. EU-CTR. 2012-000109-66 - Randomized, Double-blind, Phase 3 Study of TAS-102 Plus Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo Plus BSC in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapies. 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000109-66/GB>. [Zugriff am: 02.05.2022]
 25. ICTRP. NCT01607957 - Study of TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapies. 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01607957>. [Zugriff am: 02.05.2022]
 26. ClinicalTrials.gov. NCT01955837 - Study of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) in Patients With Metastatic Colorectal Cancer in Asia (TERRA). 2020. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01955837>. [Zugriff am: 02.05.2022]
 27. ICTRP. NCT01955837 - Study of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) in Patients With Metastatic Colorectal Cancer in Asia. 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01955837>. [Zugriff am: 02.05.2022]

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²² Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.05.2022	
Zeitsegment	1947 bis 29. April 2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (8) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	large intestine tumor/ or exp colon tumor/ or exp large intestine cancer/ or exp rectum tumor/	430.812
2	?CRC.mp.	71.881
3	(colo* or rect* or bowel or large intestin* or MSI-H or dMMR).mp.	2.171.813
4	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	6.436.116
5	3 and 4	829.905
6	1 or 2 or 5	854.400
7	exp pembrolizumab/	26.371
8	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* SCH900475*).mp. or 1374853-91-4.rn.	27.772
9	7 or 8	27.772
10	6 and 9	3.823
11	(random* or double-blind*).tw. or placebo.mp.	2.074.991
12	10 and 11	391

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.05.2022	
Zeitsegment	1946 bis 29. April 2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (8) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Colorectal Neoplasms/	224.828
2	?CRC.mp.	44.068
3	(colo* or rect* or bowel or large intestin* or MSI-H or dMMR).mp.	1.479.838
4	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	4.592.745
5	3 and 4	483.274
6	1 or 2 or 5	496.243

7	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	7.157
8	6 and 7	501
9	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1.061.333
10	8 and 9	33

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.05.2022	
Zeitsegment	März 2022	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Colorectal Neoplasms/	9.127
2	?CRC.mp.	4.500
3	(colo* or rect* or bowel or large intestin* or MSI-H or dMMR).mp.	97.492
4	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	253.548
5	3 and 4	36.585
6	1 or 2 or 5	38.106
7	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	2.341
8	6 and 7	152

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

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

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.05.2022	
Zeitsegment	1947 bis 29. April 2022	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	large intestine tumor/ or exp colon tumor/ or exp large intestine cancer/ or exp rectum tumor/	430.812
2	?CRC.mp.	71.881
3	(colo* or rect* or bowel or large intestin* or MSI-H or dMMR).mp.	2.171.813
4	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	6.436.116
5	3 and 4	829.905
6	1 or 2 or 5	854.400
7	exp pembrolizumab/	26.371
8	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* SCH900475*).mp. or 1374853-91-4.rn.	27.772
9	7 or 8	27.772
10	6 and 9	3.823

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.05.2022	
Zeitsegment	1946 bis 29. April 2022	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Colorectal Neoplasms/	224.828
2	?CRC.mp.	44.068
3	(colo* or rect* or bowel or large intestin* or MSI-H or dMMR).mp.	1.479.838
4	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	4.592.745
5	3 and 4	483.274
6	1 or 2 or 5	496.243
7	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	7.157
8	6 and 7	501

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects; EBM Reviews - Health Technology Assessment; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.05.2022	
Zeitsegment	März 2022; 2005 bis 27. April 2022; Erstes Quartal 2016; Viertes Quartal 2016; Erstes Quartal 2016	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Colorectal Neoplasms/	9.784
2	?CRC.mp.	4.799
3	(colo* or rect* or bowel or large intestin* or MSI-H or dMMR).mp.	104.531
4	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	270.548
5	3 and 4	40.314
6	1 or 2 or 5	41.971
7	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	2.380
8	6 and 7	163

Suche nach Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

Suche nach Studien mit Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierten Therapieregimen ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen (Teilpopulation A1)

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.05.2022	
Zeitsegment	1947 bis 29. April 2022	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	large intestine tumor/ or exp colon tumor/ or exp large intestine cancer/ or exp rectum tumor/	430.812
2	?CRC.mp.	71.881
3	(colo* or rect* or bowel or large intestin*).mp.	2.170.775
4	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	6.436.116
5	3 and 4	828.877
6	1 or 2 or 5	853.385
7	(MSI-H or dMMR).mp.	4.098

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

8	6 and 7	3.072
9	exp irinotecan/ or exp oxaliplatin/	70.300
10	(irinotecan or oxaliplatin).mp.	76.649
11	9 or 10	76.649
12	8 and 11	377

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.05.2022	
Zeitsegment	1946 bis 29. April 2022	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Colorectal Neoplasms/	224.828
2	?CRC.mp.	44.068
3	(colo* or rect* or bowel or large intestin*).mp.	1.479.311
4	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	4.592.745
5	3 and 4	482.754
6	1 or 2 or 5	495.724
7	(MSI-H or dMMR).mp.	2.176
8	6 and 7	1.651
9	exp Irinotecan/ or exp Oxaliplatin/	13.833
10	(irinotecan or oxaliplatin).mp.	24.420
11	9 or 10	24.420
12	8 and 11	98

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects; EBM Reviews - Health Technology Assessment; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.05.2022	
Zeitsegment	März 2022; 2005 bis 27. April 2022; Erstes Quartal 2016; Viertes Quartal 2016; Erstes Quartal 2016	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Colorectal Neoplasms/	9.784

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

2	?CRC.mp.	4.799
3	(colo* or rect* or bowel or large intestin*).mp.	104.473
4	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	270.548
5	3 and 4	40.257
6	1 or 2 or 5	41.914
7	(MSI-H or dMMR).mp.	235
8	6 and 7	177
9	(irinotecan or oxaliplatin).mp.	8.312
10	8 and 9	99

Suche nach Studien mit Trifluridin/Tipiracil (Teilpopulation A2)

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.05.2022	
Zeitsegment	1947 bis 29. April 2022	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	large intestine tumor/ or exp colon tumor/ or exp large intestine cancer/ or exp rectum tumor/	430.812
2	?CRC.mp.	71.881
3	(colo* or rect* or bowel or large intestin* or MSI-H or dMMR).mp.	2.171.813
4	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	6.436.116
5	3 and 4	829.905
6	1 or 2 or 5	854.400
7	exp trifluridine/ or exp tipiracil/ or exp tipiracil plus trifluridine/	2.894
8	(triflu?ridin* or FTD or trifluor?thymidin* or TFT or TFDU or F3T*).mp.	12.818
9	(tipiracil* or TPI or 5-CIMU).mp.	4.347
10	(TAS-102 or Lonsurf).mp. or 183204-74-2.rn. or 70-00-8.rn. or 733030-01-8.rn.	2.692
11	7 or 8 or 9 or 10	15.982
12	6 and 11	1.252

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

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.05.2022	
Zeitsegment	1946 bis 29. April 2022	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Colorectal Neoplasms/	224.828
2	?CRC.mp.	44.068
3	(colo* or rect* or bowel or large intestin* or MSI-H or dMMR).mp.	1.479.838
4	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	4.592.745
5	3 and 4	483.274
6	1 or 2 or 5	496.243
7	exp Trifluridine/	664
8	(triflu?ridin* or FTD or trifluor?thymidin* or TFT or TFDU or F3T*).mp.	6.774
9	(tipiracil* or TPI or 5-CIMU).mp.	2.559
10	(TAS-102 or Lonsurf or 183204-74-2 or 70-00-8 or 733030-01-8).mp.	280
11	7 or 8 or 9 or 10	8.976
12	6 and 11	473

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects; EBM Reviews - Health Technology Assessment; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.05.2022	
Zeitsegment	März 2022; 2005 bis 27. April 2022; Erstes Quartal 2016; Viertes Quartal 2016; Erstes Quartal 2016	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Colorectal Neoplasms/	9.784
2	?CRC.mp.	4.799
3	(colo* or rect* or bowel or large intestin* or MSI-H or dMMR).mp.	104.531
4	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	270.548
5	3 and 4	40.314
6	1 or 2 or 5	41.971
7	exp Trifluridine/	86
8	(triflu?ridin* or FTD or trifluor?thymidin* or TFT or TFDU or F3T*).mp.	614

9	(tipiracil* or TPI or 5-CIMU).mp.	357
10	(TAS-102 or Lonsurf or 183204-74-2 or 70-00-8 or 733030-01-8).mp.	189
11	7 or 8 or 9 or 10	806
12	6 and 11	239

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

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

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

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.05.2022
Suchstrategie	Advanced Search Condition or disease: Colorectal Neoplasm OR CRC OR MSI OR MMR Intervention/treatment: Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475 Study Type: All Studies
Treffer	161

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.05.2022
Suchstrategie	(colo* OR rect* OR CRC OR MSI* OR *MMR OR MMR* OR mismatch) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR (MK 3475) OR MK3475 OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475)
Treffer	115

Studienregister	ICTRP Advanced Search
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	02.05.2022
Suchstrategie	Condition: colo* OR rect* OR CRC OR MSI* OR *MMR OR MMR* OR mismatch Intervention: Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475
Treffer	133

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.05.2022
Suchstrategie	Advanced Search Condition or disease: Colorectal Neoplasm OR CRC OR MSI OR MMR Intervention/treatment: Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475 Study Type: All Studies
Treffer	161

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.05.2022
Suchstrategie	(colo* OR rect* OR CRC OR MSI* OR *MMR OR MMR* OR mismatch) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR (MK 3475) OR MK3475 OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475)
Treffer	115

Studienregister	ICTRP Advanced Search
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	02.05.2022
Suchstrategie	Condition: colo* OR rect* OR CRC OR MSI* OR *MMR OR MMR* OR mismatch Intervention: Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475
Treffer	133

Suche nach Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

Suche nach Studien mit Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierten Therapieregimen ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen (Teilpopulation A1)

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.05.2022
Suchstrategie	Advanced Search Condition or disease: (Colorectal Neoplasm OR CRC) AND (MSI OR MMR) Intervention/treatment: irinotecan OR oxaliplatin Study Type: All Studies
Treffer	20

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.05.2022
Suchstrategie	((colo* OR rect* OR CRC) AND (MSI* OR *MMR OR MMR* OR mismatch)) AND (irinotecan OR oxaliplatin)
Treffer	39

Studienregister	ICTRP Advanced Search
Internetadresse	https://trialssearch.who.int/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	03.05.2022
Suchstrategie	Condition: (colo* OR rect* OR CRC) AND (MSI* OR *MMR OR MMR* OR mismatch) Intervention: irinotecan OR oxaliplatin
Treffer	6

Suche nach Studien mit Trifluridin/Tipiracil (Teilpopulation A2)

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.05.2022
Suchstrategie	Advanced Search Condition or disease: (Colorectal Neoplasm OR CRC) AND (MSI OR MMR) Intervention/treatment: TAS-102 OR trifluridine OR TFT OR FTD OR tipiracil OR TPI OR 5-CIMU Study Type: All Studies
Treffer	72

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.05.2022
Suchstrategie	((colo* OR rect* OR CRC) AND (MSI* OR *MMR OR MMR* OR mismatch)) AND ((TAS 102) OR (TAS-102) OR Lonsurf OR Trifluridine OR FTD OR TFT OR tipiracil OR TPI)
Treffer	37

Studienregister	ICTRP Advanced Search
Internetadresse	https://trialssearch.who.int/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	03.05.2022
Suchstrategie	Condition: colo* OR rect* OR CRC OR MSI* OR *MMR OR MMR* OR mismatch Intervention: TAS-102 OR Lonsurf OR Trifluridine OR TFT OR FTD OR tipiracil OR TPI
Treffer	115

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	Lau E. 2015. Mismatch repair deficiency predicts benefit of anti-PD-1 therapy. Lancet Oncology 16(7):e319	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

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Anonymous. 2014. Durable responses in metastatic melanoma, improved PFS in advanced colorectal cancer. Journal of Community and Supportive Oncology 12(9) (pp 341-343)	Nicht E2
2	Brian Dalton W.; Forde P.M.; Kang H.; Connolly R.M.; Stearns V.; Gocke C.D.; Eshleman J.R.; Axilbund J.; Petry D.; Geoghegan C.; Wolff A.C.; Loeb D.M.; Pratilas C.A.; Meyer C.F.; Christenson E.S.; Slater S.A.; Ensminger J.; Parsons H.A.; Park B.H.; Lauring J. 2017. Personalized medicine in the oncology clinic: Implementation and outcomes of the Johns Hopkins molecular tumor board. JCO Precision Oncology 2017(1) (pp 1-19)	Nicht E2
3	Busch E.; Ahadova A.; Kosmalla K.; Bohaumilitzky L.; Pfuderer P.L.; Ballhausen A.; Witt J.; Wittemann J.-N.; Blaker H.; Holinski-Feder E.; Jager D.; von Knebel Doeberitz M.; Haag G.M.; Kloor M. 2021. Beta-2-	Nicht E1

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	microglobulin Mutations Are Linked to a Distinct Metastatic Pattern and a Favorable Outcome in Microsatellite-Unstable Stage IV Gastrointestinal Cancers. <i>Frontiers in Oncology</i> 11 (no pagination)	
4	Chakrabarti S.; Huebner L.J.; Finnes H.D.; Muranyi A.; Clements J.; Singh S.; Hubbard J.M.; McWilliams R.R.; Shanmugam K.; Sinicrope F.A. 2019. Intratumoral CD3+ and CD8+ T-cell densities in patients with DNA mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer receiving programmed cell death-1 blockade. <i>JCO Precision Oncology</i> 3 (pp 1-7)	Nicht E6
5	Chida K.; Kawazoe A.; Kawazu M.; Suzuki T.; Nakamura Y.; Nakatsura T.; Kuwata T.; Ueno T.; Kuboki Y.; Kotani D.; Kojima T.; Taniguchi H.; Mano H.; Ikeda M.; Shitara K.; Endo I.; Yoshino T. 2021. A low tumor mutational burden and PTEN mutations are predictors of a negative response to PD-1 blockade in MSI-H/dMMR gastrointestinal tumors. <i>Clinical Cancer Research</i> 27(13) (pp 3714-3724)	Nicht E7
6	Freshwater T.; Kondic A.; Ahamadi M.; Li C.H.; de Greef R.; de Alwis D.; Stone J.A. 2017. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> 5(1) (no pagination)	Nicht E4
7	Goodman A.M.; Sokol E.S.; Frampton G.M.; Lippman S.M.; Kurzrock R. 2019. Microsatellite-stable tumors with high mutational burden benefit from immunotherapy. <i>Cancer Immunology Research</i> 7(10) (pp 1570-1573)	Nicht E6
8	Hara H.; Yoshino T.; Taniguchi H.; Akagi K.; Shitara K.; Masuishi T.; Kuboki Y.; Shimamoto T.; Ueki K.; Han S.R.; Noguchi K.; Diaz L.A. 2018. Phase II KEYNOTE-164 study of pembrolizumab (pembro) monotherapy for patients (pts) with previously treated, mismatch repair-Deficient (dMMR) advanced colorectal cancer (CRC): Primary and Japan subgroup analyses. <i>Annals of Oncology</i> 29(Supplement 9) (pp ix32)	Nicht E7
9	Housseau F.; Llosa N.J. 2015. Immune checkpoint blockade in microsatellite instable colorectal cancers: Back to the clinic. <i>OncoImmunology</i> 4(6) (no pagination)	Nicht E7
10	Kim H.; Hong J.Y.; Lee J.; Park S.H.; Park J.O.; Park Y.S.; Lim H.Y.; Kang W.K.; Kim K.-M.; Kim S.T. 2021. Clinical sequencing to assess tumor mutational burden as a useful biomarker to immunotherapy in various solid tumors. <i>Therapeutic Advances in Medical Oncology</i> 13 (no pagination)	Nicht E1
11	Kim Y.J.; Lee J.S.; Lee J.; Lee S.C.; Kim T.-I.; Byeon S.H.; Lee C.S. 2020. Factors associated with ocular adverse event after immune checkpoint inhibitor treatment. <i>Cancer Immunology, Immunotherapy</i> 69(12) (pp 2441-2452)	Nicht E6
12	Lau E. 2015. Mismatch repair deficiency predicts benefit of anti-PD-1 therapy. <i>The Lancet. Oncology</i> 16(7) (pp e319)	Nicht E2
13	Le D.; Kavan P.; Kim T.; Burge M.; Van Cutsem E.; Hara H.; Boland P.; Van Laethem J.; Geva R.; Taniguchi H.; Crocenzi T.; Sharma M.; Atreya C.; Diaz L.; Liang L.; Marinello P.; Dai T.; O'Neill B. 2018. Safety and antitumor	Nicht E7

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	activity of pembrolizumab in patients with advanced microsatellite instability-high (MSI-H) colorectal cancer: KEYNOTE-164. <i>Annals of Oncology</i> 29(Supplement 5) (pp v107)	
14	Le D.T.; Durham J.N.; Smith K.N.; Wang H.; Bartlett B.R.; Aulakh L.K.; Lu S.; Kemberling H.; Wilt C.; Luber B.S.; Wong F.; Azad N.S.; Rucki A.A.; Laheru D.; Donehower R.; Zaheer A.; Fisher G.A.; Crocenzi T.S.; Lee J.J.; Greten T.F.; Duffy A.G.; Ciombor K.K.; Eyring A.D.; Lam B.H.; Joe A.; Kang S.P.; Holdhoff M.; Danilova L.; Cope L.; Meyer C.; Zhou S.; Goldberg R.M.; Armstrong D.K.; Bever K.M.; Fader A.N.; Taube J.; Housseau F.; Spetzler D.; Xiao N.; Pardoll D.M.; Papadopoulos N.; Kinzler K.W.; Eshleman J.R.; Vogelstein B.; Anders R.A.; Diaz L.A. 2017. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. <i>Science</i> 357(6349) (pp 409-413)	Nicht E2
15	Lee H.; Hodi F.S.; Giobbie-Hurder A.; Ott P.A.; Buchbinder E.I.; Haq R.; Tolaney S.; Barroso-Sousa R.; Zhang K.; Donahue H.; Davis M.; Gargano M.E.; Kelley K.M.; Carroll R.S.; Kaiser U.B.; Min L. 2017. Characterization of thyroid disorders in patients receiving immune checkpoint inhibition therapy. <i>Cancer Immunology Research</i> 5(12) (pp 1133-1140)	Nicht E6
16	Loupakis F.; Depetris I.; Biondi P.; Intini R.; Prete A.A.; Leone F.; Lombardi P.; Filippi R.; Spallanzani A.; Cascinu S.; Bonetti L.R.; Maddalena G.; Valeri N.; Sottoriva A.; Zapata L.; Salmaso R.; Munari G.; Rugge M.; Dei Tos A.P.; Golovato J.; Sanborn J.Z.; Nguyen A.; Schirripa M.; Zagonel V.; Lonardi S.; Fassan M. 2020. Prediction of Benefit from Checkpoint Inhibitors in Mismatch Repair Deficient Metastatic Colorectal Cancer: Role of Tumor Infiltrating Lymphocytes. <i>Oncologist</i> 25(6) (pp 481-487)	Nicht E6
17	Marabelle A.; Le D.T.; Ascierto P.A.; Di Giacomo A.M.; de Jesus-Acosta A.; Delord J.-P.; Geva R.; Gottfried M.; Penel N.; Hansen A.R.; Piha-Paul S.A.; Doi T.; Gao B.; Chung H.C.; Lopez-Martin J.; Bang Y.-J.; Frommer R.S.; Shah M.; Ghorri R.; Joe A.K.; Pruitt S.K.; Diaz L.A. 2020. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/ mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 38(1) (pp 1-10)	Nicht E1
18	NIHR, HSRIC. 2016. Pembrolizumab (Keytruda) - colorectal cancer: advanced or metastatic; high-level microsatellite instability - second line (Project record). Health Technology Assessment Database. 2016 Issue 4, John Wiley & Sons, Ltd. Chichester, UK. Division: ST.,	Nicht E7
19	Naidoo J.; Hu C.; Schrek K.; Connolly R.; Santa-Maria C.; Lipson E.; Mehra R.; Bettgeowda; Redmond K.; Venkatesan A.; Grossman S. 2018. Pembrolizumab for patients with leptomeningeal disease from advanced solid tumors. <i>Journal of Clinical and Translational Science</i> (pp 44-45)	Nicht E1
20	Overman M.J. 2019. Immunotherapy in colorectal cancer with mismatch repair deficiency. <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i> 17(5) (pp 265-267)	Nicht E7

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
21	Piha-Paul S.A.; Oh D.-Y.; Ueno M.; Malka D.; Chung H.C.; Nagrial A.; Kelley R.K.; Ros W.; Italiano A.; Nakagawa K.; Rugo H.S.; de Braud F.; Varga A.I.; Hansen A.; Wang H.; Krishnan S.; Norwood K.G.; Doi T. 2020. Efficacy and safety of pembrolizumab for the treatment of advanced biliary cancer: Results from the KEYNOTE-158 and KEYNOTE-028 studies. <i>International Journal of Cancer</i> 147(8) (pp 2190-2198)	Nicht E1
22	Prager G.W.; Unseld M.; Waneck F.; Mader R.; Wrba F.; Raderer M.; Fueterer T.; Staber P.; Jager U.; Kieler M.; Bianconi D.; Hoda M.A.; Baumann L.; Reinthaller A.; Berger W.; Grimm C.; Kolbl H.; Sibilia M.; Mollauer L.; Zielinski C. 2019. Results of the extended analysis for cancer treatment (EXACT) trial: A prospective translational study evaluating individualized treatment regimens in oncology. <i>Oncotarget</i> 10(9) (pp 942-952)	Nicht E1
23	Shin D.S.; Zaretsky J.M.; Escuin-Ordinas H.; Garcia-Diaz A.; Hu-Lieskovan S.; Kalbasi A.; Grasso C.S.; Hugo W.; Sandoval S.; Torrejon D.Y.; Palaskas N.; Abril-Rodriguez G.; Parisi G.; Azhdam A.; Chmielowski B.; Cherry G.; Seja E.; Berent-Maoz B.; Shintaku I.P.; Le D.T.; Pardoll D.M.; Diaz L.A.; Tumeh P.C.; Graeber T.G.; Lo R.S.; Comin-Anduix B.; Ribas A. 2017. Primary resistance to PD-1 blockade mediated by JAK1/2 mutations. <i>Cancer Discovery</i> 7(2) (pp 188-201)	Nicht E2
24	Silberman R.; Steiner D.F.; Lo A.A.; Gomez A.; Zehnder J.L.; Chu G.; Suarez C.J. 2019. Complete and prolonged response to immune checkpoint blockade in pole-mutated colorectal cancer. <i>JCO Precision Oncology</i> 3 (pp 1-5)	Nicht E6
25	Sinicrope F.A. 2016. The role of microsatellite instability testing in management of colorectal cancer. <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i> 14(7) (pp 476-479)	Nicht E7
26	Strosberg J; Mizuno N; Doi T; Grande E; Delord JP; Shapira-Frommer R; Bergsland E; Shah M; Fakih M; Takahashi S; Piha-Paul SA; O'Neil B; Thomas S; Lolkema MP; Chen M; Ibrahim N; Norwood K; Hadoux J. 2020. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Neuroendocrine Tumors: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. <i>Clinical Cancer Research</i> 26(9):2124-2130	Nicht E1
27	Vijayvergia N.; Dasari A.; Deng M.; Litwin S.; Al-Toubah T.; Alpaugh R.K.; Dotan E.; Hall M.J.; Ross N.M.; Runyen M.M.; Denlinger C.S.; Halperin D.M.; Cohen S.J.; Engstrom P.F.; Strosberg J.R. 2020. Pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated metastatic high-grade neuroendocrine neoplasms: joint analysis of two prospective, non-randomised trials. <i>British Journal of Cancer</i> 122(9) (pp 1309-1314)	Nicht E1
28	Wang C.; Gong J.; Tu T.Y.; Lee P.P.; Fakih M. 2018. Immune profiling of microsatellite instability-high and polymerase epsilon (POLE)-mutated metastatic colorectal tumors identifies predictors of response to anti-PD-1 therapy. <i>Journal of Gastrointestinal Oncology</i> 9(3) (pp 404-415)	Nicht E6
29	Whitman J.; Kardosh A.; Diaz L.; Fong L.; Hope T.; Onodera C.; Joseph N.; Le D.; Fisher G.; Bergsland E. 2019. Complete response and immune-mediated	Nicht E6

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
	adverse effects with checkpoint blockade: Treatment of mismatch repair-deficient colorectal neuroendocrine carcinoma. JCO Precision Oncology 3 (pp 1-7)	

Suche nach Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

Suche nach Studien mit Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierten Therapieregimen ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen (Teilpopulation A1)

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Alex A.K.; Siqueira S.; Coudry R.; Santos J.; Alves M.; Hoff P.M.; Riechelmann R.P. 2017. Response to Chemotherapy and Prognosis in Metastatic Colorectal Cancer With DNA Deficient Mismatch Repair. Clinical Colorectal Cancer 16(3) (pp 228-239)	Nicht E7
2	Des Guetz G.; Uzzan B.; Nicolas P.; Schischmanoff O.; Morere J.-F. 2009. Microsatellite instability: A predictive marker in metastatic colorectal cancer? Targeted Oncology 4(1) (pp 57-62)	Nicht E1
3	Fountzilias E.; Kotoula V.; Pentheroudakis G.; Manousou K.; Polychronidou G.; Vrettou E.; Poullos C.; Papadopoulou E.; Raptou G.; Pectasides E.; Karayannopoulou G.; Chrisafi S.; Papakostas P.; Makatsoris T.; Varthalitis I.; Psyri A.; Samantas E.; Bobos M.; Christodoulou C.; Papadimitriou C.; Nasioulas G.; Pectasides D.; Fountzilias G. 2019. Prognostic implications of mismatch repair deficiency in patients with nonmetastatic colorectal and endometrial cancer. ESMO Open 4(2) (no pagination)	Nicht E1
4	Gelsomino F.; Casadei-Gardini A.; Rossini D.; Boccaccino A.; Masi G.; Cremolini C.; Spallanzani A.; Giuseppe Viola M.; Garajov I.; Salati M.; Teresa Elia M.; Caputo F.; Santini C.; Falcone A.; Cascinu S.; Tamburini E.. 2020. The role of anti-angiogenics in pre-treated metastatic BRAF-mutant colorectal cancer: A pooled analysis. Cancers 12(4) (no pagination)	Nicht E7
5	Goldstein J.; Tran B.; Ensor J.; Gibbs P.; Wong H.L.; Wong S.F.; Vilar E.; Tie J.; Broaddus R.; Kopetz S.; Desai J.; Overman M.J. 2014. Multicenter retrospective analysis of metastatic colorectal cancer (CRC) with high-level microsatellite instability (MSI-H). Annals of Oncology 25(5) (pp 1032-1038)	Nicht E1
6	Guerrero D.; Balen E.; Martinez-Penuela J.M.; Garcia-Foncillas J.; Larrinaga B.; Caballero M.C.; Herrera J.; Lera J.M. 2005. Association between microsatellite instability and clinico-pathological characteristics in sporadic colon cancer. Medicina Clinica 124(12) (pp 441-446)	Nicht E7
7	Halpern N.; Goldberg Y.; Kadouri L.; Duvdevani M.; Hamburger T.; Peretz T.; Hubert A. 2017. Clinical course and outcome of patients with high-level microsatellite instability cancers in a real-life setting: A retrospective analysis. OncoTargets and Therapy 10 (pp 1889-1896)	Nicht E2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
8	Jin Z.; Sanhueza C.T.; Johnson B.; Nagorney D.M.; Larson D.W.; Mara K.C.; Harmsen W.C.; Smyrk T.C.; Grothey A.; Hubbard J.M. 2018. Outcome of Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Mayo Clinic Experience. <i>Oncologist</i> 23(9) (pp 1083-1091)	Nicht E1
9	Kim S.T.; Kim H.K.; Lee J.; Park S.H.; Lim H.Y.; Park Y.S.; Kang W.K.; Park J.O. 2018. The impact of microsatellite instability status and sidedness of the primary tumor on the effect of bevacizumab-containing chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. <i>Journal of Cancer</i> 9(10) (pp 1791-1796)	Nicht E7
10	Kim S.T.; Lee S.-J.; Lee J.; Park S.H.; Park J.O.; Lim H.Y.; Kang W.K.; Park Y.S. 2017. The impact of microsatellite instability status and sidedness of the primary tumor on the effect of cetuximab-containing chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. <i>Journal of Cancer</i> 8(14) (no pagination)	Nicht E1
11	Li P.; Xiao Z.; Braciak T.A.; Ou Q.; Chen G.; Oduncu F.S. 2017. Systematic immunohistochemical screening for mismatch repair and ERCC1 gene expression from colorectal cancers in China: Clinicopathological characteristics and effects on survival. <i>PLoS ONE</i> 12(8) (no pagination)	Nicht E1
12	Liu J.; Zeng W.; Huang C.; Wang J.; Yang D.; Ma D. 2018. Predictive and Prognostic Implications of Mutation Profiling and Microsatellite Instability Status in Patients with Metastatic Colorectal Carcinoma. <i>Gastroenterology Research and Practice</i> . 2018 (no pagination)	Nicht E7
13	Pirini F.; Pasini L.; Tedaldi G.; Scarpi E.; Marisi G.; Molinari C.; Calistri D.; Passardi A.; Ulivi P.. 2020. Instability of non-standard microsatellites in relation to prognosis in metastatic colorectal cancer patients. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> . 21(10) (no pagination)	Nicht E1
14	Saridaki Z.; Papadatos-Pastos D.; Tzardi M.; Mavroudis D.; Bairaktari E.; Arvanity H.; Stathopoulos E.; Georgoulas V.; Souglakos J. 2010. BRAF mutations, microsatellite instability status and cyclin D1 expression predict metastatic colorectal patients outcome. <i>British Journal of Cancer</i> 102(12) (pp 1762-1768)	Nicht E1
15	Shin U.S.; Cho S.S.; Moon S.M.; Park S.H.; Jee S.H.; Jung E.-J.; Hwang D.-Y. 2014. Is Microsatellite Instability Really a Good Prognostic Factor of Colorectal Cancer? <i>Annals of Coloproctology</i> 30(1) (pp 28-34)	Nicht E1
16	Stahler A.; Stintzing S.; von Einem J.C.; Westphalen C.B.; Heinrich K.; Kramer N.; Michl M.; Modest D.P.; von Weikersthal L.F.; Decker T.; Kiani A.; Heintges T.; Kahl C.; Kullmann F.; Scheithauer W.; Moehler M.; Kaiser F.; Kirchner T.; Jung A.; Heinemann V. 2020. Single-nucleotide variants, tumour mutational burden and microsatellite instability in patients with metastatic colorectal cancer: Next-generation sequencing results of the FIRE-3 trial. <i>European Journal of Cancer</i> 137 (pp 250-259)	Nicht E2
17	Tikidzhieva A; Benner A; Michel S; Formentini A; Link KH; Dippold W; von Knebel Doeberitz M; Kornmann M; Kloor M. 2012. Microsatellite instability and Beta2-Microglobulin mutations as prognostic markers in colon cancer: results of the FOGT-4 trial. <i>British Journal of Cancer</i> 106(6):1239-45	Nicht E1

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
18	Wang B.; Li F.; Zhou X.; Ma Y.; Fu W. 2019. Is microsatellite instability-high really a favorable prognostic factor for advanced colorectal cancer? A meta-analysis. <i>World Journal of Surgical Oncology</i> 17(1) (no pagination)	Nicht E1
19	Wang C.; Gong J.; Tu T.Y.; Lee P.P.; Fakih M. 2018. Immune profiling of microsatellite instability-high and polymerase epsilon (POLE)-mutated metastatic colorectal tumors identifies predictors of response to anti-PD-1 therapy. <i>Journal of Gastrointestinal Oncology</i> 9(3) (pp 404-415)	Nicht E1
20	Yu Y.; Ying J.; Zhang W.; Li W.; Sun Y.; Yang L.; Cui C.; Zeng Y.; Zhou A.. 2019. Outcome of chemotherapy with or without targeted agents in metastatic colorectal cancer patients with deficient DNA mismatch repair: A single center, cohort study. <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i> 15(3) (pp 128-135)	Nicht E1
21	Zhou C.; Xiao W.; Wang X.; Chen H.; Niu S.; Wang Q.; Chang H.; Wu X.; Ding P.; Pan Z.; Wan X.; Bao Y.; Gao Y. 2021. Colorectal cancer under 20 years old: a retrospective analysis from three tertiary hospitals. <i>Journal of Cancer Research and Clinical Oncology</i> . 147(4) (pp 1145-1155)	Nicht E1

Suche nach Studien mit Trifluridin/Tipiracil (Teilpopulation A2)

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Aimono Y.; Kamoshida T.; Sakamoto R.; Nemoto M.; Saito Y.; Aoyama Y.; Maruyama T. 2015. Initial evaluation of the efficacy and safety of tablets containing trifluridine and tipiracil hydrochloride-safety measures devised by a multidisciplinary team including a pharmaceutical outpatient clinic. <i>Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy</i> 42(7) (pp 817-820)	Nicht E1
2	Bachet J.-B.; Wyrwicz L.; Price T.; Cremolini C.; Phelip J.-M.; Portales F.; Ozet A.; Cicin I.; Atlan D.; Becquart M.; Vidot L.; Mounedji N.; Van Cutsem E.; Taieb J.; Falcone A. 2020. Safety, efficacy and patient-reported outcomes with trifluridine/tipiracil in pretreated metastatic colorectal cancer: results of the PRECONNECT study. <i>ESMO open</i> 5 (3) (no pagination)	Nicht E1
3	Bendell J.C.; Patel M.R.; Yoshida K.; Seraj J.; Weaver R.; Lemech C.; Todaro T.G.; Pant S.; Arkenau H.-T. 2016. Phase 1 study of cardiac safety of TAS-102 in patients with advanced solid tumors. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> 77(6) (pp 1275-1283)	Nicht E1
4	Bendell J.C.; Rosen L.S.; Mayer R.J.; Goldman J.W.; Infante J.R.; Benedetti F.; Lin D.; Mizuguchi H.; Zergebel C.; Patel M.R. 2016. Erratum: Phase 1 study of oral TAS-102 in patients with refractory metastatic colorectal cancer (<i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> (2015) 76 (925-932) DOI: 10.1007/s00280-015-2850-4). <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> 77(2) (pp 439)	Nicht E7
5	Bendell J.C.; Rosen L.S.; Mayer R.J.; Goldman J.W.; Infante J.R.; Benedetti F.; Lin D.; Mizuguchi H.; Zergebel C.; Patel M.R. 2015. Phase 1 study of oral TAS-102 in patients with refractory metastatic colorectal cancer. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> 76(5) (pp 925-932)	Nicht E1

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
6	Brucic L.J.; Grubisic-Cabo F.; Zlatovic J.J.; Krecak I. 2021. EFFICACY AND TOLERABILITY OF TRIFLURIDINE/TIPIRACIL IN PATIENTS WITH REFRACTORY METASTATIC COLORECTAL CANCER AT THE GENERAL HOSPITAL OF SIBENIK-KNIN COUNTRY. Libri Oncologici 49(2-3) (pp 76-79)	Nicht E1
7	Calegari M.A.; Salvatore L.; Di Stefano B.; Basso M.; Orlandi A.; Boccaccino A.; Lombardo F.; Auriemma A.; Zurlo I.V.; Bensi M.; Camarda F.; Ribelli M.; Vivolo R.; Cocomazzi A.; Pozzo C.; Milella M.; Martini M.; Bria E.; Tortora G. 2021. Clinical, pathological and prognostic features of rare braf mutations in metastatic colorectal cancer (Mcrc): A bi-institutional retrospective analysis (rebus study). Cancers 13(9) (no pagination)	Nicht E7
8	Court OR; Shemilt K. 2021. Lonsurf (trifluridine/tipiracil): Assessing the impact of dose related toxicities and progression free survival in (refractory) metastatic colorectal cancer. Journal of Oncology Pharmacy Practice. 10781552211017973, 2021 May 26.,	Nicht E1
9	Coutzac C.; Trouilloud I.; Artru P.; Henriques J.; Masson T.; Doat S.; Bouche O.; Coriat R.; Saint A.; Moulin V.; Vernerey D.; Gallois C.; De La Fouchardiere C.; Tougeron D.; Taieb J. 2022. Sequential Treatment With Trifluridine/Tipiracil and Regorafenib in Refractory Metastatic Colorectal Cancer Patients: An AGEO Prospective "Real-World Study". Clinical Colorectal Cancer (no pagination)	Nicht E1
10	Doi T.; Ohtsu A.; Yoshino T.; Boku N.; Onozawa Y.; Fukutomi A.; Hironaka S.; Koizumi W.; Sasaki T. 2012. Phase i study of TAS-102 treatment in Japanese patients with advanced solid tumours. British Journal of Cancer 107(3) (pp 429-434)	Nicht E2
11	Durr P.; Schlichtig K.; Kelz C.; Deutsch B.; Maas R.; Eckart M.J.; Wilke J.; Wagner H.; Wolff K.; Preuss C.; Bruckl V.; Meidenbauer N.; Staerk C.; Mayr A.; Fietkau R.; Goebell P.J.; Kunath F.; Beckmann M.W.; MacKensen A.; Neurath M.F.; Pavel M.; Dorje F.; Fromm M.F. 2021. The Randomized AMBORA Trial: Impact of Pharmacological/Pharmaceutical care on medication safety and patient-reported outcomes during treatment with new oral anticancer agents. Journal of Clinical Oncology 39(18) (pp 1983-1994)	Nicht E1
12	Fernandez Montes A.; Carmona-Bayonas A.; Jimenez-Fonseca P.; Vazquez Rivera F.; Martinez Lago N.; Covela Rua M.; Cousillas Castineiras A.; Gonzalez Villarroel P.; De la Camara Gomez J.; Mendez J.C.M.; Carriles Fernandez C.; Sanchez Canovas M.; Garcia Garcia T. 2021. Prediction of survival in patients with advanced, refractory colorectal cancer in treatment with trifluridine/tipiracil: real-world vs clinical trial data. Scientific reports 11(1) (pp 14321)	Nicht E1
13	Garcia-Alfonso P.; Munoz A.; Jimenez-Castro J.; Jimenez-Fonseca P.; Pericay C.; Longo-Munoz F.; Reyna-Fortes C.; Argiles-Martinez G.; Gonzalez-Astorga B.; Gomez-Reina M.J.; Ruiz-Casado A.; Rodriguez-Salas N.; Lopez-Lopez R.; Carmona-Bayonas A.; Conde-Herrero V.; Aranda E. 2021. Early clinical experience with trifluridine/tipiracil for refractory metastatic colorectal cancer: The ros study. Cancers 13(18) (no pagination)	Nicht E1

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
14	Grell P. 2020. Therapy with trifluridine/tipiracil and regorafenib in patients with pre-treated metastatic colorectal cancer - experience from the Czech Republic. <i>Klinicka Onkologie</i> 33(3) (pp 234-235)	Nicht E1
15	Hacioglu M.B.; Kostek O.; Kurt N.; Kucukarda A.; Gokyer A.; Ustabasioglu F.E.; Karatas F.; Tuncbilek N.; Uzunoglu S.; Bilici A.; Cicin I.; Erdogan B. 2019. Comparison of skeletal muscle mass loss in patients with metastatic colorectal cancer treated with regorafenib or TAS-102. <i>Journal of B.U.ON.</i> 24(5) (pp 2198-2204)	Nicht E1
16	Hamers PAH; Vink GR; Elferink MAG; Stellato RK; Dijksterhuis WPM; Punt CJA; Koopman M; May AM; QUALITAS study group. 2022. Quality of Life and Survival of Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated With Trifluridine-Tipiracil (QUALITAS). <i>Clinical Colorectal Cancer</i> 2022 Mar 24.	Nicht E7
17	Henry J.T.; Coker O.; Chowdhury S.; Shen J.P.; Morris V.K.; Dasari A.; Raghav K.; Nusrat M.; Kee B.; Parseghian C.; Pant S.; Jeyakumar N.; Zhu L.; Nishioka Y.; Fogelman D.; Wolff R.A.; Hong D.; Overman M.J.; Vauthey J.N.; Kopetz S.; Johnson B. 2021. Comprehensive clinical and molecular characterization of krasg12c-mutant colorectal cancer. <i>JCO Precision Oncology</i> 5 (pp 613-621)	Nicht E7
18	Jalali A.; Gard G.; Banks S.; Dunn C.; Wong H.L.; Wong R.; Lee M.; Gately L.; Loft M.; Shapiro J.D.; Kosmider S.; Tie J.; Ananda S.; Yeung J.M.; Jennens R.; Lee B.; McKendrick J.; Lim L.; Khattak A.; Gibbs P. 2022. Initial experience of TAS-102 chemotherapy in Australian patients with Chemo-refractory metastatic colorectal cancer. <i>Current Problems in Cancer</i> 46(2) (no pagination)	Nicht E1
19	Kasi P.M.; Kotani D.; Cecchini M.; Shitara K.; Ohtsu A.; Ramanathan R.K.; Hochster H.S.; Grothey A.; Yoshino T. 2016. Chemotherapy induced neutropenia at 1-month mark is a predictor of overall survival in patients receiving TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer: A cohort study. <i>BMC Cancer</i> 16(1) (no pagination)	Nicht E1
20	Kimura M.; Iwai M.; Usami E.; Teramachi H.; Yoshimura T. 2018. Prognostic factors in patients with advanced and recurrent colorectal cancer receiving last-line chemotherapy. <i>Pharmazie</i> 73(2) (pp 115-119)	Nicht E1
21	Kimura M.; Usami E.; Iwai M.; Teramachi H.; Yoshimura T. 2017. Severe neutropenia: A prognosticator in patients with advanced/recurrent colorectal cancer under oral trifluridine-tipiracil (TAS-102) chemotherapy. <i>Pharmazie</i> 72(1) (pp 49-52)	Nicht E1
22	Kimura M.; Usami E.; Teramachi H.; Yoshimura T. 2019. Evaluation of tolerability of trifluridine/tipiracil combination tablet in patients with advanced/recurrent colorectal cancer. <i>Anticancer Research</i> 39(2) (pp 1029-1034)	Nicht E1

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
23	Longo-Munoz F.; Argiles G.; Tabernero J.; Cervantes A.; Gravalos C.; Pericay C.; Gil-Calle S.; Mizuguchi H.; Carrato-Mena A.; Limon M.L.; Garcia-Carbonero R. 2017. Efficacy of trifluridine and tipiracil (TAS-102) versus placebo, with supportive care, in a randomized, controlled trial of patients with metastatic colorectal cancer from Spain: results of a subgroup analysis of the phase 3 RECURSE trial. <i>Clinical and Translational Oncology</i> 19(2) (pp 227-235)	Nicht E1
24	Mayer R.J.; Hochster H.S.; Cohen S.J.; Winkler R.; Makris L.; Grothey A. 2018. Safety of trifluridine/tipiracil in an open-label expanded-access program in elderly and younger patients with metastatic colorectal cancer. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> 82(6) (pp 961-969)	Nicht E1
25	Mayer R.J.; Van Cutsem E.; Falcone A.; Yoshino T.; Garcia-Carbonero R.; Mizunuma N.; Yamazaki K.; Shimada Y.; Tabernero J.; Komatsu Y.; Sobrero A.; Boucher E.; Peeters M.; Tran B.; Lenz H.-J.; Zaniboni A.; Hochster H.; Cleary J.M.; Prenen H.; Benedetti F.; Mizuguchi H.; Makris L.; Ito M.; Ohtsu A. 2015. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> 372(20) (pp 1909-1919)	Nicht E1
26	Moriwaki T.; Fukuoka S.; Masuishi T.; Takashima A.; Kumekawa Y.; Kajiwara T.; Yamazaki K.; Esaki T.; Makiyama A.; Denda T.; Hatachi Y.; Suto T.; Sugimoto N.; Enomoto M.; Ishikawa T.; Kashiwada T.; Oki E.; Komatsu Y.; Tsuji A.; Tsuchihashi K.; Sakai D.; Ueno H.; Tamura T.; Yamashita K.; Shimada Y. 2020. Prognostic scores for evaluating the survival benefit of regorafenib or trifluridine/tipiracil in patients with metastatic colorectal cancer: an exploratory analysis of the REGOTAS study. <i>International Journal of Clinical Oncology</i> 25(4) (pp 614-621)	Nicht E1
27	Nakajima H.; Fukuoka S.; Masuishi T.; Takashima A.; Kumekawa Y.; Kajiwara T.; Yamazaki K.; Negoro Y.; Komoda M.; Makiyama A.; Denda T.; Hatachi Y.; Suto T.; Sugimoto N.; Enomoto M.; Ishikawa T.; Kashiwada T.; Ando K.; Yuki S.; Okuyama H.; Kusaba H.; Sakai D.; Okamoto K.; Tamura T.; Yamashita K.; Goshō M.; Moriwaki T. 2021. Clinical Impact of Primary Tumor Location in Metastatic Colorectal Cancer Patients Under Later-Line Regorafenib or Trifluridine/Tipiracil Treatment. <i>Frontiers in Oncology</i> 11 (no pagination)	Nicht E1
28	Overman M.J.; Varadhachary G.; Kopetz S.; Thomas M.B.; Fukushima M.; Kuwata K.; Mita A.; Wolff R.A.; Hoff P.M.; Xiong H.; Abbruzzese J.L. 2008. Phase 1 study of TAS-102 administered once daily on a 5-day-per-week schedule in patients with solid tumors. <i>Investigational New Drugs</i> 26(5) (pp 445-454)	Nicht E2
29	Patel A.K.; Abhyankar R.; Brais L.K.; Duh M.S.; Barghout V.E.; Huynh L.; Yenikomshian M.A.; Ng K.; Fuchs C.S. 2021. Trifluridine/Tipiracil and Regorafenib in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Study at a Tertiary Oncology Center. <i>Oncologist</i> 26(12) (pp e2161-e2169)	Nicht E1
30	Pfeiffer P.; Yilmaz M.; Moller S.; Zitnjak D.; Krogh M.; Petersen L.N.; Poulsen L.O.; Winther S.B.; Thomsen K.G.; Qvortrup C. 2020. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial. <i>The Lancet Oncology</i> 21(3) (pp 412-420)	Nicht E1

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
31	Pietrantonio F.; Miceli R.; Rimassa L.; Lonardi S.; Aprile G.; Mennitto A.; Marmorino F.; Bozzarelli S.; Antonuzzo L.; Tamburini E.; Morano F.; Rossini D.; Battaglin F.; Baretta M.; Berenato R.; Formica V.; Mosconi S.; Petrelli F.; Ghidini M.; Loupakis F.; Spada D.; Cinieri S.; Beretta G.; Falcone A.; de Braud F.; Cremolini C. 2017. Estimating 12-week death probability in patients with refractory metastatic colorectal cancer: The Colon Life nomogram. <i>Annals of Oncology</i> 28(3) (pp 555-561)	Nicht E1
32	Pietrantonio F.; Fucà G.; Manca P.; Pagani F.; Raimondi A.; Prisciandaro M.; Randon G.; Corti F.; de Braud F.; Cremolini C.; Miceli R. 2020. Validation of the Colon Life nomogram in patients with refractory metastatic colorectal cancer enrolled in the RECURSE trial. <i>Tumori</i> . 2020.	Nicht E1
33	Saif M.W.; Becerra C.R.; Fakih M.G.; Sun W.; Popovic L.; Krishnamurthi S.; George T.J.; Rudek M.A.; Shepard D.R.; Skopek J.; Sramek V.; Zaric B.; Yamamiya I.; Benhadji K.A.; Hamada K.; He Y.; Rosen L. 2021. A phase I, open-label study evaluating the safety and pharmacokinetics of trifluridine/tipiracil in patients with advanced solid tumors and varying degrees of renal impairment. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> 88(3) (pp 485-497)	Nicht E7
34	Saif M.W.; Rosen L.; Rudek M.A.; Sun W.; Shepard D.R.; Becerra C.; Yamashita F.; Bebeau P.; Winkler R. 2019. Open-label study to evaluate trifluridine/tipiracil safety, tolerability and pharmacokinetics in patients with advanced solid tumours and hepatic impairment. <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 85(6) (pp 1239-1246)	Nicht E7
35	Sakamoto Y.; Ohori H.; Tsuji Y.; Kuroki M.; Kato S.; Otsuka K.; Komine K.; Takahashi M.; Takahashi S.; Shiota H.; Ouchi K.; Takahashi Y.; Imai H.; Shibata H.; Yoshioka T.; Tanaka M.; Yamaguchi H.; Yamaguchi T.; Shimodaira H.; Ishioka C. 2021. Phase II study of trifluridine/tipiracil (TAS-102) therapy in elderly patients with colorectal cancer (T-CORE1401): geriatric assessment tools and plasma drug concentrations as possible predictive biomarkers. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> 88(3) (pp 393-402)	Nicht E1
36	Salvatore L.; Rossini D.; Moretto R.; Cremolini C.; Schirripa M.; Antoniotti C.; Marmorino F.; Loupakis F.; Falcone A.; Masi G. 2015. TAS-102 for the treatment of metastatic colorectal cancer. <i>Expert Review of Anticancer Therapy</i> 15(11) (pp 1283-1292)	Nicht E7
37	Sforza V.; Martinelli E.; Cardone C.; Martini G.; Napolitano S.; Vitiello PP.; Vitale P.; Zanaletti N.; Reginelli A.; Bisceglie MD.; Latiano TP.; Bochicchio AM.; Cecere F.; Selvaggi F.; Ciardiello F.; Troiani T. 2017. Clinical outcome of patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer treated with trifluridine/tipiracil (TAS-102): a single Italian institution compassionate use programme. <i>Esmo Open</i> 2(4):e000229	Nicht E1
38	Shibutani M.; En W.; Okazaki Y.; Kashiwagi S.; Fukuoka T.; Iseki Y.; Hirakawa K.; Ohira M. 2021. The efficacy and safety of trifluridine/tipiracil treatment for elderly patients with metastatic colorectal cancer in a real-world setting. <i>Anticancer Research</i> 41(12) (pp 6211-6216)	Nicht E1

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
39	Sousa M.J.D.; Gomes I.; Pereira T.C.; Magalhaes J.; Basto R.; Paulo J.; Jacinto P.; Bonito N.; Sousa G. 2022. The effect of prognostic factors at baseline on the efficacy of trifluridine/tipiracil in patients with metastatic colorectal cancer: A Portuguese exploratory analysis. Cancer Treatment and Research Communications 31 (no pagination)	Nicht E1
40	Stavraka C.; Pouptsis A.; Synowiec A.; Angelis V.; Satterthwaite L.; Khan S.; Chauhan M.; Holden C.; Young S.; Karampera C.; Martinou M.; Mills-Baldock T.; Baxter M.; Barry A.; Eccles B.; Iveson T.; Shiu K.-K.; Hill M.; Abdel-Raouf S.; Graham J.S.; Thomas A.; Ross P.J. 2021. Trifluridine/Tipiracil in Metastatic Colorectal Cancer: A UK Multicenter Real-world Analysis on Efficacy, Safety, Predictive and Prognostic Factors. Clinical Colorectal Cancer 20(4) (pp 342-349)	Nicht E1
41	Suenaga M.; Schirripa M.; Cao S.; Zhang W.; Yang D.; Dadduzio V.; Salvatore L.; Borelli B.; Pietrantonio F.; Ning Y.; Okazaki S.; Berger M.D.; Miyamoto Y.; Gopez R.; Barzi A.; Yamaguchi T.; Loupakis F.; Lenz H.-J. 2017. Potential role of polymorphisms in the transporter genes ENT1 and MATE1/OCT2 in predicting TAS-102 efficacy and toxicity in patients with refractory metastatic colorectal cancer. European Journal of Cancer 86 (pp 197-206)	Nicht E1
42	Suenaga M.; Schirripa M.; Cao S.; Zhang W.; Yang D.; Murgioni S.; Rossini D.; Marmorino F.; Mennitto A.; Ning Y.; Okazaki S.; Berger M.D.; Miyamoto Y.; Gopez R.; Barzi A.; Yamaguchi T.; Loupakis F.; Lenz H.-J. 2017. Genetic variants of DNA repair-related genes predict efficacy of TAS-102 in patients with refractory metastatic colorectal cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 28(5) (pp 1015-1022)	Nicht E1
43	Tabernero J.; Argiles G.; Sobrero A.F.; Borg C.; Ohtsu A.; Mayer R.J.; Vidot L.; Moreno Vera S.R.; Van Cutsem E. 2020. Effect of trifluridine/tipiracil in patients treated in RECURSE by prognostic factors at baseline: An exploratory analysis. ESMO Open 5(4) (no pagination)	Nicht E1
44	Tabernero J.; Van Cutsem E.; Ohtsu A.; Amellal N.; Cadour S.; Fougerey R.; Haffemayer B.; Mayer R.J. 2017. QTWiST analysis of the RECURSE trial of trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer. Esmo Open 2(5):e000284	Nicht E1
45	Tong D; Wang L; Mendis J; Essapen S. 2021. Long Term Real-World Outcomes of Trifluridine/Tipiracil in Metastatic Colorectal Cancer-A Single UK Centre Experience. Current Oncology 28(3):2260-2269	Nicht E1
46	Van Cutsem E; Falcone A; Garcia-Carbonero R; Komatsu Y; Pastorino A; Peeters M; Shimada Y; Yamazaki K; Yoshino T; Zaniboni A; Amellal N; Kanehisa A; Winkler R; Makris L; Mayer R; Ohtsu A; Tabernero J. 2017. Proxies of quality of life in metastatic colorectal cancer: analyses in the RECURSE trial. Esmo Open 2(5):e000261	Nicht E1

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
47	Van Cutsem E; Mayer RJ; Laurent S; Winkler R; Gravalos C; Benavides M; Longo-Munoz F; Portales F; Ciardiello F; Siena S; Yamaguchi K; Muro K; Denda T; Tsuji Y; Makris L; Loehrer P; Lenz HJ; Ohtsu A; RECURSE Study Group. 2018. The subgroups of the phase III RECURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer. <i>European Journal of Cancer</i> 90:63-72	Nicht E1
48	Vitale P.; Zanaletti N.; Famiglietti V.; De Falco V.; Cervantes A.; Rosello S.; Fenocchio E.; Milanese M.; Lombardi P.; Ciardiello D.; Martini G.; Martinelli E.; Ciardiello F.; Troiani T.; Napolitano S. 2021. Retrospective Study of Regorafenib Versus TAS-102 Efficacy and Safety in Chemorefractory Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) Patients: A Multi-institution Real Life Clinical Data. <i>Clinical Colorectal Cancer</i> 20(3) (pp 227-235)	Nicht E1
49	Wang X.; Zhou J.; Li Y.; Ge Y.; Zhou Y.; Bai C.; Shen L. 2020. Pharmacokinetics, safety, and preliminary efficacy of oral trifluridine/tipiracil in Chinese patients with solid tumors: A phase 1b, open-label study. <i>Clinical Pharmacology: Advances and Applications</i> 12 (pp 21-33)	Nicht E7
50	Weiss L.; Karthaus M.; Riera-Knorrenschild J.; Kretschmar A.; Welslau M.; Vehling-Kaiser U.; Pelz H.; Etrich T.J.; Hess J.; Reislander T.; Klein A.; Heinemann V. 2022. Efficacy, safety and quality-of-life data from patients with pre-treated metastatic colorectal cancer receiving trifluridine/tipiracil: results of the TALLISUR trial. <i>ESMO Open</i> 7(1) (no pagination)	Nicht E1
51	Xu J.; Kim T.W.; Shen L.; Sriuranpong V.; Pan H.; Xu R.; Guo W.; Han S.-W.; Liu T.; Park Y.S.; Shi C.; Bai Y.; Bi F.; Ahn J.B.; Qin S.; Li Q.; Wu C.; Ma D.; Lin D.; Li J. 2018. Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) Monotherapy in Asian Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The TERRA Study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 36(4) (pp 350-358)	Nicht E1
52	Yoshino T.; Cleary J.M.; Van Cutsem E.; Mayer R.J.; Ohtsu A.; Shinozaki E.; Falcone A.; Yamazaki K.; Nishina T.; Garcia-Carbonero R.; Komatsu Y.; Baba H.; Argiles G.; Tsuji A.; Sobrero A.; Yamaguchi K.; Peeters M.; Muro K.; Zaniboni A.; Sugimoto N.; Shimada Y.; Tsuji Y.; Hochster H.S.; Moriwaki T.; Tran B.; Esaki T.; Hamada C.; Tanase T.; Benedetti F.; Makris L.; Yamashita F.; Lenz H.-J. 2020. Neutropenia and survival outcomes in metastatic colorectal cancer patients treated with trifluridine/tipiracil in the RECURSE and J003 trials. <i>Annals of Oncology</i> 31(1) (pp 88-95)	Nicht E1
53	Yoshino T.; Kojima T.; Bando H.; Yamazaki T.; Naito Y.; Mukai H.; Fuse N.; Goto K.; Ito Y.; Doi T.; Ohtsu A. 2016. Effect of food on the pharmacokinetics of TAS-102 and its efficacy and safety in patients with advanced solid tumors. <i>Cancer Science</i> 107(5) (pp 659-665)	Nicht E7
54	Yoshino T.; Mizunuma N.; Yamazaki K.; Nishina T.; Komatsu Y.; Baba H.; Tsuji A.; Yamaguchi K.; Muro K.; Sugimoto N.; Tsuji Y.; Moriwaki T.; Esaki T.; Hamada C.; Tanase T.; Ohtsu A. 2012. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. <i>The Lancet Oncology</i> 13(10) (pp 993-1001)	Nicht E1

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
55	Yoshino T.; Uetake H.; Fujita N.; Furuta T.; Katori J.; Hara N.; Muro K. 2016. TAS-102 Safety in Metastatic Colorectal Cancer: Results From the First Postmarketing Surveillance Study. <i>Clinical Colorectal Cancer</i> 15(4) (pp e205-e211)	Nicht E1
56	Yoshino T.; Uetake H.; Funato Y.; Yamaguchi Y.; Koyama T.; Ozawa D.; Tajiri M.; Muro K. 2021. Post-marketing surveillance study of trifluridine/tipiracil in patients with metastatic colorectal cancer. <i>Japanese Journal of Clinical Oncology</i> 51(5) (pp 700-706)	Nicht E1
57	Zaniboni A.; Barone C.A.; Banzi M.C.; Bergamo F.; Blasi L.; Bordonaro R.; Bartolomeo M.D.; Costanzo F.D.; Frassinetti G.L.; Garufi C.; Giuliani F.; Latiano T.P.; Martinelli E.; Personeni N.; Racca P.; Tamburini E.; Tonini G.; Besse M.G.; Spione M.; Falcone A. 2021. Italian results of the PRECONNECT study: Safety and efficacy of trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer. <i>Future Oncology</i> 17(18) (pp 2315-2324)	Nicht E1

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

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

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

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	161	161	0
EU-CTR	115	115	0
ICTRP	133	133	0
Summe	409	409	0

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT01174121	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174121	Nicht E2
2	NCT01876511	Study of MK-3475 in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohorts A, B and C). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01876511	Nicht E2
3	NCT02009449	A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449	Nicht E2
4	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum:	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722	
5	NCT02260440	A Phase 2 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Azacitidine in Subjects With Chemo-refractory Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02260440	Nicht E2
6	NCT02298959	Testing the PD-1 Antibody, MK3475, Given With Ziv-aflibercept in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298959	Nicht E2
7	NCT02318901	Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318901	Nicht E2
8	NCT02332668	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332668	Nicht E1
9	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346955	Nicht E2
10	NCT02359565	Pembrolizumab in Treating Younger Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory High-Grade Gliomas, Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas, Hypermutated Brain Tumors, Ependymoma or Medulloblastoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02359565	Nicht E1
11	NCT02375672	Study of Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy for Patients With Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02375672	Nicht E2
12	NCT02437071	Assess the Efficacy of Pembrolizumab Plus Radiotherapy or Ablation in Metastatic Colorectal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022].	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437071	
13	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437136	Nicht E1
14	NCT02460198	Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Participants With Previously-Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (MK-3475-164/KEYNOTE-164). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460198	Nicht E6
15	NCT02512172	A Study of Enhancing Response to MK-3475 in Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02512172	Nicht E2
16	NCT02521844	A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of ETC-1922159 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02521844	Nicht E2
17	NCT02563002	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563002	Nicht E1
18	NCT02586610	Trial of Chemoradiation and Pembrolizumab in Patients With Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586610	Nicht E2
19	NCT02600949	Personalized Peptide Vaccine in Treating Patients With Advanced Pancreatic Cancer or Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600949	Nicht E2
20	NCT02628067	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022].	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628067	
21	NCT02635672	Phase I Dose Escalation Study for VIP152 in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635672	Nicht E2
22	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748	Nicht E2
23	NCT02675946	CGX1321 in Subjects With Advanced Solid Tumors and CGX1321 With Pembrolizumab or Encorafenib + Cetuximab in Subjects With Advanced GI Tumors (Keynote 596). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02675946	Nicht E2
24	NCT02713373	Cetuximab and Pembrolizumab in Treating Patients With Colorectal Cancer That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02713373	Nicht E2
25	NCT02713529	Safety and Efficacy Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02713529	Nicht E2
26	NCT02757391	CD8+ T Cell Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic Gastrointestinal Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757391	Nicht E2
27	NCT02834052	Pembrolizumab + Poly-ICLC in MRP Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834052	Nicht E2
28	NCT02837263	PI Pembro in Combination With Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02837263	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
29	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02842125	Nicht E2
30	NCT02851004	Special Combination of BBI608 and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851004	Nicht E2
31	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914	Nicht E2
32	NCT02919969	Pembrolizumab in Metastatic Anal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919969	Nicht E1
33	NCT02921256	Veliparib, Pembrolizumab, and Combination Chemotherapy in Treating Patient With Locally Advanced Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921256	Nicht E2
34	NCT02933944	Exploratory Study of TG02-treatment as Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab to Assess Safety and Immune Activation in Patients With Locally Advanced Primary and Recurrent Oncogenic RAS Exon 2 Mutant Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02933944	Nicht E2
35	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989	Nicht E2
36	NCT02959437	Azacitidine Combined With Pembrolizumab and Epcadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors (ECHO-206). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959437	Nicht E2
37	NCT02972034	Study of MK-8353 in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Malignancies (MK-8353-013). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum:	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02972034	
38	NCT02981524	Study of GVAX (With CY) and Pembrolizumab in MMR-p Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981524	Nicht E1
39	NCT03085914	A Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors (ECHO-207/KEYNOTE-723). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085914	Nicht E2
40	NCT03095781	Pembrolizumab and XL888 in Patients With Advanced Gastrointestinal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095781	Nicht E2
41	NCT03168139	Olaptesed (NOX-A12) Alone and in Combination With Pembrolizumab in Colorectal and Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03168139	Nicht E2
42	NCT03182894	Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Azacitidine in Subjects With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03182894	Nicht E2
43	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667	Nicht E2
44	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935	Nicht E2
45	NCT03239145	Pembrolizumab (Anti-PD-1) and AMG386 (Angiopoietin-2 (Ang-2) in Patients With Advanced Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03239145	Nicht E2
46	NCT03251612	Predictive Value of Drug Sensitivity Testing Tumorspheres From Patients With Metastatic Colorectal Cancer.	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251612	
47	NCT03257163	Pembrolizumab, Capecitabine, and Radiation Therapy in Treating Patients With Mismatch-Repair Deficient and Epstein-Barr Virus Positive Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257163	Nicht E1
48	NCT03274804	Combined PD-1 and CCR5 Inhibition for the Treatment of Refractory Microsatellite Stable mCRC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03274804	Nicht E1
49	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352	Nicht E2
50	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329950	Nicht E2
51	NCT03332498	Pembrolizumab in Combination With Ibrutinib for Advanced, Refractory Colorectal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332498	Nicht E2
52	NCT03361228	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of INCB001158 Plus Epcadostat, With or Without Pembrolizumab, in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361228	Nicht E2
53	NCT03374254	Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Binimetinib Alone or Pembrolizumab Plus Chemotherapy With or Without Binimetinib in Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) Participants (MK-3475-651). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03374254	Nicht E2
54	NCT03396926	Pembrolizumab, Capecitabine, and Bevacizumab in Treating Patients With Microsatellite Stable Colorectal Cancer That Is Locally Advanced, Metastatic, or Cannot Be Removed by	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Surgery. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396926	
55	NCT03407976	Apatinib With Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407976	Nicht E2
56	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454451	Nicht E2
57	NCT03473925	Efficacy and Safety Study of Navarixin (MK-7123) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors (MK-7123-034). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473925	Nicht E1
58	NCT03475004	Study of Pembrolizumab, Binimetinib, and Bevacizumab in Patients With Refractory Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475004	Nicht E2
59	NCT03485209	Efficacy and Safety Study of Tisotumab Vedotin for Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03485209	Nicht E2
60	NCT03519412	Pembrolizumab in MMR-Proficient Metastatic Colorectal Cancer Pharmacologically Primed to Trigger Hypermutation Status. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03519412	Nicht E1
61	NCT03544723	Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723	Nicht E2
62	NCT03589339	NBTR3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589339	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
63	NCT03621982	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621982	Nicht E2
64	NCT03626922	Study of Pembrolizumab With Pemetrexed and Oxaliplatin in Chemo-Refractory Metastatic Colorectal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03626922	Nicht E2
65	NCT03631407	Safety and Efficacy of Vicriviroc (MK-7690) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced/Metastatic Microsatellite Stable (MSS) Colorectal Cancer (CRC) (MK-7690-046). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631407	Nicht E1
66	NCT03638297	PD-1 Antibody Combined With COX Inhibitor in MSI-H/dMMR or High TMB Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638297	Nicht E2
67	NCT03657641	Regorafenib and Pembrolizumab in Treating Participants With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03657641	Nicht E2
68	NCT03658772	Grapiprant and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Progressive MSS Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03658772	Nicht E1
69	NCT03695835	A Data Collection Study for Patients With Adenocarcinoma Treated With the MyVaccx Immunotherapy Regimen.. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03695835	Nicht E2
70	NCT03724851	Vactosertib in Combination With Pembrolizumab in Metastatic Colorectal or Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724851	Nicht E2
71	NCT03755739	Trans-Artery/Intra-Tumor Infusion of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022].	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755739	
72	NCT03761914	Galinpepimut-S in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03761914	Nicht E2
73	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850	Nicht E2
74	NCT03785249	Phase ½ Study of MRTX849 in Patients With Cancer Having a KRAS G12C Mutation KRYSTAL-1. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03785249	Nicht E2
75	NCT03797326	Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Previously Treated Participants With Select Solid Tumors (MK-7902-005/E7080-G000-224/LEAP-005). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03797326	Nicht E2
76	NCT03799003	A Study of ASP1951 in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03799003	Nicht E2
77	NCT03832569	Study of Pembrolizumab Following Surgery in Patients With Microsatellite Instability High (MSI-H) Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832569	Nicht E1
78	NCT03836352	Study of an Immunotherapeutic, DPX-Survivac, in Combination With Low Dose Cyclophosphamide & Pembrolizumab, in Subjects With Selected Advanced & Recurrent Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836352	Nicht E2
79	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
80	NCT03844750	Pembrolizumab After Chemotherapy in Treating Patients With Colorectal Cancer That Has Spread to the Liver and Who Are Undergoing Liver Surgery. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03844750	Nicht E2
81	NCT03849469	A Study of XmAb®22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469	Nicht E2
82	NCT03871959	Pembrolizumab In Combination With Debio 1143 In Pancreatic and Colorectal Advanced/Metastatic Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871959	Nicht E2
83	NCT03872947	A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872947	Nicht E2
84	NCT03948763	A Study of mRNA-5671/V941 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (V941-001). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03948763	Nicht E2
85	NCT03984578	Window of Opportunity Study in Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03984578	Nicht E2
86	NCT04001101	Anti-PD-1 +/- RT for MSI-H Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04001101	Nicht E7
87	NCT04014530	Pembrolizumab With Ataluren in Patients With Metastatic pMMR and dMMR Colorectal Carcinoma or Metastatic dMMR Endometrial Carcinoma: the ATAPEMBRO Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04014530	Nicht E2
88	NCT04046133	Phase 1b/II Trial of Pembrolizumab Plus IMRT in Stage III/IV Carcinoma of Anus. ClinicalTrials.gov. 2021.	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04046133	
89	NCT04054908	Gut Microbiome in Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04054908	Nicht E2
90	NCT04060342	GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04060342	Nicht E2
91	NCT04082572	Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Mismatch Repair Deficient Locally Advanced Solid Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082572	Nicht E1
92	NCT04083599	GEN1042 Safety Trial and Anti-tumor Activity in Subjects With Malignant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04083599	Nicht E2
93	NCT04098068	Study of MK-3475 (an Antibody That Blocks Negative Signals to T Cells) in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohort D). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04098068	Nicht E1
94	NCT04104893	A Study of CHeckpoint Inhibitors in Men With prOgressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Characterized by a Mismatch Repair Deficiency or Biallelic CDK12 Inactivation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04104893	Nicht E1
95	NCT04109755	Neo-adjuvant Pembrolizumab and Radiotherapy in Localised MSS Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04109755	Nicht E1
96	NCT04114136	Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136	Nicht E7
97	NCT04116320	Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021.	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320	
98	NCT04119830	Rintatolimod and Pembrolizumab for the Treatment of Refractory Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04119830	Nicht E2
99	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140526	Nicht E2
100	NCT04157985	Evaluation of the Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985	Nicht E7
101	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872	Nicht E2
102	NCT04197219	Pembrolizumab With Axitinib in Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04197219	Nicht E1
103	NCT04214067	Testing the Addition of the Immunotherapy Drug, Pembrolizumab, to the Usual Radiation Treatment for Newly Diagnosed Early Stage High Intermediate Risk Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04214067	Nicht E2
104	NCT04231526	Pembrolizumab in Early Stage Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04231526	Nicht E1
105	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113	Nicht E2
106	NCT04244552	A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021.	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04244552	
107	NCT04256707	Relative Bioavailability/Bioequivalence of Different Formulations of Selinexor, the Impact of Hepatic Impairment on Selinexor Pharmacokinetics, Tolerability and Antitumor Activity of Selinexor Combination Treatment. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04256707	Nicht E2
108	NCT04262687	Chemotherapy and Immunotherapy as Treatment for MSS Metastatic Colorectal Cancer With High Immune Infiltrate. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04262687	Nicht E1
109	NCT04291755	Development and Analysis of a Stool Bank for Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04291755	Nicht E6
110	NCT04301011	Study of TBio-6517 Given Alone or in Combination With Pembrolizumab in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04301011	Nicht E2
111	NCT04306900	TTX-030 in Combination With Immunotherapy and/or Chemotherapy in Subjects With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04306900	Nicht E2
112	NCT04332653	NT-17 (Efineptakin Alfa) in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04332653	Nicht E2
113	NCT04344795	Phase 1a/1b Study of TPST-1495 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04344795	Nicht E2
114	NCT04348916	Study of ONCR-177 Alone and in Combination With PD-1 Blockade in Adult Subjects With Advanced and/or Refractory Cutaneous, Subcutaneous or Metastatic Nodal Solid Tumors or With Liver Metastases of Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022].	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04348916	
115	NCT04357587	Safety and Feasibility of PD-1 Blockade in the Treatment of Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04357587	Nicht E2
116	NCT04357873	Efficacy of Immunotherapy Plus a Drug in Patients With Progressive Advanced Mucosal Cancer of Different Locations. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04357873	Nicht E1
117	NCT04429542	Study of Safety and Tolerability of BCA101 Monotherapy and in Combination Therapy in Patients With EGFR-driven Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04429542	Nicht E2
118	NCT04430738	Tucatinib Plus Trastuzumab and Oxaliplatin-based Chemotherapy or Pembrolizumab-containing Combinations for HER2+ Gastrointestinal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04430738	Nicht E2
119	NCT04432857	AN0025 and Pembrolizumab Combination in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04432857	Nicht E2
120	NCT04460456	A Study of SBT6050 Alone and in Combination With PD-1 Inhibitors in Subjects With Advanced HER2 Expressing Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460456	Nicht E2
121	NCT04485013	TTX-080 HLA-G Antagonist in Subjects With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04485013	Nicht E2
122	NCT04508140	Study of BO-112 With Pembrolizumab for Colorectal or Gastric/GEJ Cancer With Liver Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04508140	Nicht E2
123	NCT04536922	Administration of Autologous T-Cells Genetically Engineered to Express T-Cell Receptors Reactive Against Mutated or Viral Neoantigens in a Patient With Metastatic	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Cancer Plus the Administration of Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04536922	
124	NCT04609579	Study of SNX281 in Subjects With Advanced Solid Tumors and Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04609579	Nicht E2
125	NCT04638751	ARGONAUT: Stool and Blood Sample Bank for Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04638751	Nicht E6
126	NCT04691375	A Study of PY314 in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04691375	Nicht E2
127	NCT04701476	TATE and Pembrolizumab (MK3475) in mCRC and NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04701476	Nicht E2
128	NCT04729322	Fecal Microbiota Transplant and Re-introduction of Anti-PD-1 Therapy (Pembrolizumab or Nivolumab) for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer in Anti-PD-1 Non-responders. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04729322	Nicht E1
129	NCT04771715	Regorafenib Plus Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors in Patients With Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04771715	Nicht E2
130	NCT04776148	Study of Lenvatinib (MK-7902/E7080) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) Versus Standard of Care in Participants With Metastatic Colorectal Cancer (MK-7902-017/E7080-G000-325/LEAP-017). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04776148	Nicht E2
131	NCT04795661	Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in Perioperative Setting.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04795661	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
132	NCT04800627	Pevonedistat and Pembrolizumab for the Treatment of dMMR/MSI-H Metastatic or Locally Advanced Unresectable Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04800627	Nicht E2
133	NCT04854434	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Selinexor With or Without Pembrolizumab Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer With RAS Mutations. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04854434	Nicht E2
134	NCT04895722	Evaluation of Co-formulated Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) Versus Other Treatments in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Cancer (CRC) (MK-1308A-008). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895722	Nicht E7
135	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913337	Nicht E2
136	NCT04976634	Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Combination With Belzutifan in Solid Tumors (MK-6482-016). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04976634	Nicht E2
137	NCT04991948	Study of Pembrolizumab Treatment After CYAD-101 With FOLFOX Preconditioning in Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04991948	Nicht E2
138	NCT05035381	PD-1 Inhibitor Combined With Bevacizumab and FOLFIRI Regimen in the Second-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05035381	Nicht E2
139	NCT05061017	Pixatimod (PG545) Plus Nivolumab in PD-1 Relapsed/Refractory Metastatic Melanoma and NSCLC and With Nivolumab and Low-dose Cyclophosphamide in MSS Metastatic Colorectal Carcinoma (mCRC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022].	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05061017	
140	NCT05064059	A Study of Coformulated Favezelimab/Pembrolizumab (MK-4280A) Versus Standard of Care in Subjects With Previously Treated Metastatic PD-L1 Positive Colorectal Cancer (MK-4280A-007). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05064059	Nicht E2
141	NCT05069935	FT538 in Combination With Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069935	Nicht E2
142	NCT05091346	A Study of E7386 in Combination With Pembrolizumab in Previously Treated Participants With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05091346	Nicht E2
143	NCT05093231	Pembrolizumab With Olaparib as Combined Therapy in Metastatic Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05093231	Nicht E2
144	NCT05098132	Phase 1a/1b Study of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05098132	Nicht E2
145	NCT05104567	A Study of SAR444245 Combined With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Participants With Gastrointestinal Cancer (Master Protocol). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05104567	Nicht E2
146	NCT05131919	Pembrolizumab for Locally Advanced, Irresectable, Non-metastatic dMMR Colorectal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05131919	Nicht E7
147	NCT05167409	A Study of ALX148 With Cetuximab and Pembrolizumab for Refractory Microsatellite Stable Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05167409	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
148	NCT05173987	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Mismatch Repair Deficient (dMMR) Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (MK-3475-C93/KEYNOTE-C93/GOG-3064/ENGOT-en15). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05173987	Nicht E1
149	NCT05187338	Triplex Checkpoint Inhibitors Therapy for Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05187338	Nicht E2
150	NCT05197322	NEOadjuvant Pembrolizumab In Stratified Medicine - ColoRectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05197322	Nicht E1
151	NCT05200559	T-regulatory Cell Depletion With E7777 Combined With Pembrolizumab in Recurrent or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05200559	Nicht E2
152	NCT05201612	Pembrolizumab and Olaparib in Homologous-recombination Deficient (HRD) Advanced Colorectal Cancer (CRC).. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05201612	Nicht E2
153	NCT05215574	Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05215574	Nicht E2
154	NCT05217446	A Study of Encorafenib Plus Cetuximab Taken Together With Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Alone in People With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05217446	Nicht E2
155	NCT05239741	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Chinese Participants With Stage IV Colorectal Cancer (MK-3475-C66). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05239741	Nicht E7
156	NCT05256381	A Study of SOT101 in Combination With Pembrolizumab to Evaluate the Efficacy and Safety in Patients With Selected	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05256381	
157	NCT05259696	Glycan Mediated Immune Regulation With a Bi-Sialidase Fusion Protein (GLIMMER-01). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05259696	Nicht E2
158	NCT05263492	Study of Lenvatinib w/ Pembro in Black Participants w/Mismatch Repair-Prof Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05263492	Nicht E2
159	NCT05311618	Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05311618	Nicht E2
160	NCT05333809	Pembrolizumab and Disitamab Vedotin in HER2-expressing Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05333809	Nicht E2
161	NCT05352165	The Clinical Efficacy of Drug Sensitive Neoadjuvant Chemotherapy Based on Organoid Versus Traditional Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05352165	Nicht E2
EU-CTR			
162	2016-003657-15	A Two-Part, Open-Label Phase ½ Study to Evaluate Pharmacodynamic Effects and Safety of Olaptesed Pegol Monotherapy and Safety and Efficacy of Olaptesed Pegol / Pembrolizumab Combination Therapy in Metastatic Colorectal and Pancreatic Cancer. EU Clinical Trials Register. . [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003657-15	Nicht E2
163	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
164	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14	Nicht E1
165	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002009-40	Nicht E1
166	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002950-38	Nicht E1
167	2014-003574-16	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil in Subjects with Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcino [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003574-16	Nicht E1
168	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003698-41	Nicht E1
169	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005241-45	Nicht E1
170	2014-005386-67	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Basket Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected into Liver Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab in Phase 1b an [...]. EU Clinical Trials	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005386-67	
171	2015-000294-13	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC) - (KEYNOTE-086). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000294-13	Nicht E1
172	2015-000972-88	A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cispla [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000972-88	Nicht E1
173	2015-001020-27	A Randomized Open-Label Phase III Study of Single Agent Pembrolizumab versus Single Agent Chemotherapy per Physician's Choice for Metastatic Triple Negative Breast Cancer (mTNBC) – (KEYNOTE-119). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001020-27	Nicht E1
174	2015-001852-32	A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic (Stage IV) Mismatched Repair Deficient or Microsatellite I [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001852-32	Nicht E6
175	2015-002024-89	A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002024-89	Nicht E1
176	2015-002055-10	PURE-01 – An open label, single-arm, phase 2 study of neoadjuvant pembrolizumab (MK-3475) before cystectomy for patients with muscle-invasive urothelial bladder cancer.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002055-10	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
177	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41	Nicht E1
178	2015-002406-37	A Phase 2 Study of Pembrolizumab (MK 3475) in Subjects with Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma (rrPMBCL) or Relapsed or Refractory Richter Syndrome (rrRS). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002406-37	Nicht E1
179	2015-002782-32	A Phase III Randomized Open-Label Study of Single Agent Pembrolizumab vs. Physicians' Choice of Single Agent Docetaxel, Paclitaxel, or Irinotecan in Subjects with Advanced/Metastatic Adenocarcinoma [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002782-32	Nicht E1
180	2015-003153-18	A Phase II Randomized, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 Compared with Investigator's Choice in HLA-A*0201 Positive Patients with Previously Untreated Advanced U [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003153-18	Nicht E1
181	2015-004567-36	A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Best Supportive Care as Second-Line Therapy in Subjects with Previously Systemically Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma (KEYNOTE-240). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004567-36	Nicht E1
182	2015-005007-86	A Phase ½ Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86	Nicht E1
183	2015-005008-27	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27	
184	2015-005053-12	A Phase III, Randomized, Open-label, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005053-12	Nicht E1
185	2016-001080-36	A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001080-36	Nicht E2
186	2016-001432-35	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Nega [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001432-35	Nicht E1
187	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003447-11	Nicht E1
188	2016-003657-15	A Two-Part, Open-Label Phase ½ Study to Evaluate Pharmacodynamic Effects and Safety of Olaptesed Pegol Monotherapy and Safety and Efficacy of Olaptesed Pegol / Pembrolizumab Combination Therapy i [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter:	Nicht E2
189	2016-003934-25	A Randomized Phase III study of pembrolizumab given concomitantly with chemoradiation and as maintenance therapy versus chemoradiation alone in subjects with locally advanced head and neck squamous [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003934-25	Nicht E1
190	2016-004289-25	A Phase ½ Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Combination With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced S [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004289-25	
191	2016-004351-75	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (KEYNOTE-564). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004351-75	Nicht E1
192	2016-004364-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab plus Ipilimumab vs Pembrolizumab plus Placebo in Previously Untreated, Stage IV, Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Subjects Whose Tumo [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004364-20	Nicht E1
193	2016-004678-16	A Phase ½, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004678-16	Nicht E2
194	2016-004740-11	A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Trip [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004740-11	Nicht E1
195	2017-000456-26	Predictive value of in-vitro testing anti-cancer therapy sensitivity on tumorspheres from patients with metastatic colorectal cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000456-26	Nicht E4
196	2017-000931-15	PERSEUS1: Phase II Trial of the Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab For Patients Suffering from Metastatic Prostate Cancer.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter:	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000931-15	
197	2017-000958-19	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000958-19	Nicht E1
198	2017-001111-36	An open label, dose escalation followed by dose expansion, safety and tolerability trial of CAN04, a fully humanized monoclonal antibody against IL1RAP, in subjects with solid malignant tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001111-36	Nicht E2
199	2017-001123-53	An Open-label, Uncontrolled, Multicenter Phase II Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) in Children and Young Adults with Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma with Inadequate (Slow Early) Response [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001123-53	Nicht E1
200	2017-001139-38	A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for StageIII-IVA Resectable Locoregionally Ad [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001139-38	Nicht E1
201	2017-001912-13	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) (ZUMA-5). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001912-13	Nicht E1
202	2017-002824-26	Phase II trial of Pembrolizumab in combination with Doxorubicin in Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer (TOPIC). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002824-26	Nicht E1
203	2017-004168-36	A phase II study of pembrolizumab in patients with advanced gynaecological clear cell cancer. EU Clinical Trials Register.	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004168-36	
204	2017-004387-35	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with A [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004387-35	Nicht E1
205	2017-004417-42	A Multicenter, Open label, Phase III Extension Trial to Study the Long-term Safety and Efficacy in Participants with Advanced Tumors Who Are Currently on Treatment or in Follow-up in a Pembrolizuma [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004417-42	Nicht E7
206	2017-004752-34	Study of pembrolizumab combined with ataluren in Patients with metastatic pMMR and dMMR colorectal cancer adenocarcinomas or metastatic dMMR endometrial carcinoma: the ATAPEMBRO study.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004752-34	Nicht E2
207	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004758-40	Nicht E1
208	2017-004869-27	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination with Neoadjuvant Chemotherapy and Adjuvant Endocrine Therapy for the Treatment of High-Risk Early-Stage Es [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004869-27	Nicht E1
209	2018-000224-34	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000224-34	
210	2018-000618-39	A Phase 2, Randomized, Open-Label, Multicenter, Three-Arm Trial of Sym004 versus each of its Component Monoclonal Antibodies, Futuximab and Modotuximab, in Patients with Chemotherapy-Refractory Met [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000618-39	Nicht E2
211	2018-000995-14	A Phase 1/2a Study in 3 Parts (Phase 1a and Phase 1b - Dose Escalations and Phase 2a Expansion Cohorts) to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000995-14	Nicht E2
212	2018-001400-11	A Phase 1/2, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 510 Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mu [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001400-11	Nicht E2
213	2018-001440-53	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Placebo for the First-Line Treatment of Persistent, Recurrent, or [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001440-53	Nicht E1
214	2018-001441-14	PEMBROLIZUMAB IN MMR-PROFICIENT METASTATIC COLORECTAL CANCER PHARMACOLOGICALLY PRIMED TO TRIGGER DYNAMIC HYPERMUTATION STATUS. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001441-14	Nicht E1
215	2018-001547-32	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study evaluating the efficacy and safety of pembrolizumab plus platinum-based doublet chemotherapy with or without canakinumab as first lin [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001547-32	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
216	2018-001608-12	A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-144 or LN-145) in Patients with Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001608-12	Nicht E1
217	2018-001757-27	A Phase 3, randomized, double-blind clinical study of pembrolizumab (MK-3475) plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment in participants with HER2 negative, previous [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001757-27	Nicht E1
218	2018-001967-22	A Phase 3, Randomized, Comparator-controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in Participants with High- [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001967-22	Nicht E1
219	2018-001973-25	A Randomized Phase 3, Double-Blind Study of Chemotherapy With or Without Pembrolizumab Followed by Maintenance With Olaparib or Placebo for the First- Line Treatment of BRCA non-mutated Advanced Ep [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001973-25	Nicht E1
220	2018-001974-76	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy Following Surgery and Radiation in Participants with High-risk Locally Adv [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001974-76	Nicht E1
221	2018-002983-26	Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK- 7902) in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) Ver [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002983-26	Nicht E1
222	2018-003009-24	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for First-line Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (LEAP- [...].	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003009-24	
223	2018-003352-20	An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003352-20	Nicht E2
224	2018-003716-47	A first-in-human, open-label, dose-escalation trial with expansion cohorts to evaluate safety of GEN1042 in subjects with malignant solid tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003716-47	Nicht E2
225	2018-003747-37	A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) in Previously Treated Subjects with Selected Solid Tumors (LEAP-005). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003747-37	Nicht E2
226	2018-003791-12	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label trial to compare the efficacy and safety of pembrolizumab (MK-3475) in combination with lenvatinib (E7080/MK-7902) versus docetaxel in previously treated [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003791-12	Nicht E1
227	2018-003794-98	A Phase 3, randomized, double-blind trial of pembrolizumab (MK-3475) with or without lenvatinib (E7080/MK-7902) in participants with treatment-naïve, metastatic nonsmall cell lung cancer (NSCLC) with [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003794-98	Nicht E1
228	2018-004003-39	A stratified dual-arm open-label two-stage phase 2 trial of trametinib in patients with advanced pretreated BRAFV600 wild-type melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004003-39	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
229	2018-004116-22	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Docetaxel Plus Prednisone versus Placebo Plus Docetaxel Plus Prednisone in Participants with Chemotherapy-naïve Metastatic [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004116-22	Nicht E1
230	2018-004117-40	A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Versus Placebo Plus Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004117-40	Nicht E1
231	2018-004118-16	A Phase 3, Randomized Open-label Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Olaparib Versus Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Participants with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004118-16	Nicht E1
232	2018-004715-41	A Multicenter, Phase 2 Study of Teseaxel plus Three Different PD-(L)1 Inhibitors in Patients with Triple-Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer and Teseaxel Monotherapy in Elderly [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004715-41	Nicht E1
233	2018-004720-11	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Pemetrexed/Platinum (Carboplatin or Cisplatin) Followed by Pembrolizumab and Maintenance Olaparib vs Maintenance Pemetrexed in the First-Line Tr [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004720-11	Nicht E1
234	2018-004721-88	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Carboplatin/Taxane (Paclitaxel or Nab-paclitaxel) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004721-88	Nicht E1
235	2018-004800-20	A Phase 3 Double-blinded, Two-arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) versus Placebo as Adjuvant Therapy in Participants with	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Hepatocellular Carcinoma and Complete [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004800-20	
236	2018-004843-22	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Etoposide/Platinum (Cisplatin or Carboplatin) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of Part [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004843-22	Nicht E1
237	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000907-34	Nicht E2
238	2019-000944-82	A Phase 3 Randomized, Double Blind Study of Pembrolizumab Plus Gemcitabine/Cisplatin versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin as First-Line Therapy in Participants with Advanced and/or Unresectabl [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000944-82	Nicht E1
239	2019-001745-40	A Phase 2 Study of Olaparib in Combination with Pembrolizumab in Participants with Previously Treated, Homologous Recombination Repair Mutation (HRRm) and/or Homologous Recombination Deficiency (HR [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001745-40	Nicht E1
240	2019-001879-37	A Phase ½, First-in-Human, Open-label, Dose Escalation Study of GB1275 Monotherapy and in Combination with an Anti-PD-1 Antibody in Patients with Specified Advanced Solid Tumors or in Combination [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001879-37	Nicht E2
241	2019-001892-35	An Open-label, Randomized, Phase 2/3 Study of Olaparib Plus Pembrolizumab Versus Chemotherapy Plus Pembrolizumab After Induction of Clinical Benefit With First-line Chemotherapy Plus Pembrolizumab [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022].	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001892-35	
242	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002006-51	Nicht E1
243	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002247-23	Nicht E1
244	2019-002263-99	A Randomized, Double-blind, Adaptive, Phase II/III Study of GSK3359609 or Placebo in Combination with Pembrolizumab for First-Line Treatment of PD-L1 Positive Recurrent/Metastatic Head and Neck Squ [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002263-99	Nicht E1
245	2019-002345-37	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK-7902) with Pembrolizumab (MK-3475) in Combination wi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002345-37	Nicht E1
246	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003152-37	Nicht E1
247	2019-003633-41	A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Plus ADT Versus Placebo Plus Enzalutamide Plus ADT in Participants With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003633-41	Nicht E1
248	2019-003847-31	A first-in-human, two-part, open-label, clinical study to assess the safety, tolerability and activity of intravenous doses	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		of ICT01 as monotherapy and in combination with an immune checkpoint inhi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003847-31	
249	2019-004624-38	Phase IIa open-label clinical study of intratumoural administration of BO-112 in combination with pembrolizumab in subjects with liver metastasis from colorectal cancer or gastric/gastro-oesophagea [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004624-38	Nicht E2
250	2020-000138-16	A Phase 2b, Open-label, Single-arm, Multi-centre Study Assessing the Efficacy and Safety of Adavosertib as Treatment for Recurrent or Persistent Uterine Serous Carcinoma (ADAGIO). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000138-16	Nicht E1
251	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000172-38	Nicht E1
252	2020-000540-60	MOUNTAINEER: A Phase 2, Open Label Study of Tucatinib Combined with Trastuzumab in Patients with HER2+ Metastatic Colorectal Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000540-60	Nicht E2
253	2020-001908-42	A Phase 1b/2 Clinical Study of Intratumoral Administration of V937 in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) in Participants with Advanced/Metastatic Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001908-42	Nicht E2
254	2020-001990-53	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) plus Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy Compared with Standard of Care Therapy as First-line Int [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001990-53	
255	2020-002202-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Comparing Niraparib Plus Pembrolizumab Versus Placebo Plus Pembrolizumab as Maintenance Therapy in Participants Whose Disease [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002202-20	Nicht E1
256	2020-002216-52	An Open-label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or MK-1308A in Combination with [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002216-52	Nicht E2
257	2020-002327-11	A RANDOMIZED, PHASE 2, DOUBLE-BLIND STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF DOSTARLIMAB PLUS CHEMOTHERAPY VERSUS PEMBROLIZUMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN METASTATIC NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002327-11	Nicht E1
258	2020-003395-41	An open-label single arm interventional phase 2 study to investigate outcome of individualized treatment based on pharmacogenomic profiling and ex vivo drug sensitivity testing of patient-derived organoids [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003395-41	Nicht E1
259	2020-003424-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination With Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy for the Treatment of Newly Diagnosed High-Risk Endometrial Cancer [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003424-17	Nicht E1
260	2020-004289-20	A Phase 3 Randomized Study of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Standard of Care in Participants with Metastatic Colorectal Cancer Who Have Received and Progressed On or After or [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter:	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004289-20	
261	2020-005007-40	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Combination With Belzutifan in Multiple Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005007-40	Nicht E2
262	2020-005027-37	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination With Paclitaxel With or Without Bevacizumab for the Treatment of Platinum-resistant Recurrent Ovarian Cancer [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005027-37	Nicht E1
263	2020-005114-18	A Phase 2, Multicenter, Multi Arm, Study to Evaluate MK-1308A (Co-formulated quavonlimab (MK-1308)/pembrolizumab) Versus Other Treatments in Participants with Microsatellite Instability-High (MSI- [...]). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005114-18	Nicht E7
264	2020-005609-20	A Phase 2 Study of Pembrolizumab (MK-3475) every 6 weeks (Q6W) in Participants with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin's Lymphoma (rccHL) or Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005609-20	Nicht E1
265	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001009-56	Nicht E1
266	2021-001309-60	A Phase 3 study of MK-4280A (coformulated favezelimab [MK-4280] plus pembrolizumab [MK-3475]) Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic PD-L1 positive Colorectal Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001309-60	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
267	2021-001568-10	An Open-Label, Multicenter, Phase 1b/2 Study of E7386 in Combination With Pembrolizumab in Previously Treated Subjects With Selected Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001568-10	Nicht E2
268	2021-002181-41	A Phase 2 non-randomized, open-label, multi-cohort, multicenter study assessing the clinical benefit of SAR444245 (THOR-707) combined with other anticancer therapies for the treatment of participa [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002181-41	Nicht E2
269	2021-002823-40	A Phase I/IIa, Multicenter, Open-Label Study of Nous-209 Genetic Vaccine for the Treatment of Microsatellite Unstable Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002823-40	Nicht E2
270	2021-003185-12	A Phase 3 Randomized, Open-label, Active-comparator Controlled Clinical Study of Pembrolizumab versus Platinum Doublet Chemotherapy in Participants With Mismatch Repair Deficient (dMMR) Advanced or [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003185-12	Nicht E1
271	2021-003436-92	A Multicenter, Double-blind, Randomized Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Belzutifan (MK-6482) Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo Plus Pembrolizumab, in the Adjuvant Trea [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003436-92	Nicht E2
272	2021-003715-26	A PHASE 2, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF ENCORAFENIB AND CETUXIMAB PLUS PEMBROLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB ALONE IN PARTICIPANTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED BRAF V600E-MUTANT, MSI-H/dMMR METASTATIC [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003715-26	Nicht E7
273	2021-003767-10	Phase II trial of Pembrolizumab and Olaparib in homologous-recombination deficient (HRD) advanced colorectal cancer (CRC).. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum:	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003767-10	
274	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004277-31	Nicht E1
275	2021-004564-94	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of MK-7684A Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy as First Line Treatment for Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004564-94	Nicht E1
276	2021-005458-27	A Randomized, Phase 2 Study of Pembrolizumab And Chemotherapy With or Without MK-4830 as Neoadjuvant Treatment for High-Grade Serous Ovarian Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005458-27	Nicht E1
ICTRP			
277	ChiCTR2000036023	Combined treatment of thermal ablation and CpG 7909/Pembrolizumab for colorectal liver metastases. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036023	Nicht E2
278	EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA	A Phase I/II trial of MK-3475 (pembrolizumab) in children's solid tumors and lymphoma. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA	Nicht E1
279	EUCTR2015-002024-89-FI	Pembrolizumab vs Chemotherapy in Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Stage IV Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002024-89-FI	Nicht E1
280	EUCTR2015-002067-41-DE	PhII Trial of Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter:	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002067-41-DE	
281	EUCTR2016-001080-36-BE	Safety Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001080-36-BE	Nicht E2
282	EUCTR2016-003657-15-DE	Clinical Trial to evaluate Effects and Safety of Olaptosed Pegol or Olaptosed Pegol/Pembrolizumab Combination Therapy in Metastatic Colorectal and Pancreatic Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003657-15-DE	Nicht E2
283	EUCTR2016-004289-25-ES	A Phase ½ Study of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat Advanced Solid Tumors including Lung and Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004289-25-ES	Nicht E2
284	EUCTR2016-004289-25-GB	A Phase ½ Study of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat Advanced Solid Tumors including Lung and Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004289-25-GB	Nicht E2
285	EUCTR2017-004752-34-NL	Combining Ataluren with immunotherapy for the treatment of colorectal and endometrial cancer: the ATAPEMBRO study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004752-34-NL	Nicht E2
286	EUCTR2018-003352-20-FR	A continuation study of atezolizumab in different tumor types. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003352-20-FR	Nicht E2
287	EUCTR2018-003716-47-DK	GEN1042 safety trial in patients with malignant solid tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003716-47-DK	Nicht E2
288	EUCTR2018-003747-37-DE	Pembrolizumab plus lenvatinib as second-line plus intervention for select solid tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter:	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-DE	
289	EUCTR2018-003747-37-FR	Pembrolizumab plus lenvatinib as second-line plus intervention for select solid tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-FR	Nicht E2
290	EUCTR2019-004624-38-ES	Study of BO-112 with pembrolizumab for colorectal or gastric /gastro-oesophageal junction cancer with liver metastasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004624-38-ES	Nicht E2
291	EUCTR2020-003395-41-NO	Ex vivo drug sensitivity in metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003395-41-NO	Nicht E1
292	EUCTR2020-004289-20-DE	A Phase 3 Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Participants with Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004289-20-DE	Nicht E2
293	EUCTR2020-005007-40-ES	A clinical trial to investigate the safety and efficacy of 3 drug treatments when they are used to treat solid gastric tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005007-40-ES	Nicht E1
294	EUCTR2020-005007-40-NL	A clinical trial to investigate the safety and efficacy of 3 drug treatments when they are used to treat solid gastric tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005007-40-NL	Nicht E1
295	EUCTR2020-005114-18-DE	Phase 2 Basket study of Pembrolizumab or MK1308A in mCRC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-DE	Nicht E7
296	EUCTR2020-005114-18-PL	Phase 2 Basket study of Pembrolizumab or MK1308A in mCRC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter:	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-PL	
297	EUCTR2021-001309-60-DE	MK-4280A Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic PD-L1 positive Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001309-60-DE	Nicht E2
298	EUCTR2021-001309-60-ES	MK-4280A Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic PD-L1 positive Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001309-60-ES	Nicht E2
299	EUCTR2021-002181-41-DE	A study of SAR444245 combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with gastrointestinal cancer (Master protocol). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-DE	Nicht E2
300	EUCTR2021-002181-41-ES	A Phase 2 non-randomized, open-label, multi-cohort, multi-center study assessing the clinical benefit of SAR444245 (THOR-707) combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with advanced and metastatic gastrointestinal cancer (Pegasus Gastrointestinal 203). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-ES	Nicht E2
301	EUCTR2021-002181-41-IT	A study of SAR444245 combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with gastrointestinal cancer (Master protocol). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-IT	Nicht E2
302	JPRN-UMIN000023149	A Phase Ib/II Study of BBI608 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023149	Nicht E2
303	NCT01174121	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01174121	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
304	NCT01876511	Study of MK-3475 in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohorts A, B and C). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01876511	Nicht E2
305	NCT02009449	A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449	Nicht E2
306	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722	Nicht E2
307	NCT02260440	A Phase 2 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Azacitidine in Subjects With Chemo-refractory Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02260440	Nicht E2
308	NCT02298959	Testing the PD-1 Antibody, MK3475, Given With Ziv-aflibercept in Patients With Advanced Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298959	Nicht E2
309	NCT02318901	Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Advanced Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318901	Nicht E2
310	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955	Nicht E2
311	NCT02359565	Pembrolizumab in Treating Younger Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory High-Grade Gliomas, Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas, Hypermutated Brain Tumors, Ependymoma or Medulloblastoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter:	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02359565	
312	NCT02375672	Study of Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy for Patients With Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02375672	Nicht E2
313	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432963	Nicht E2
314	NCT02437071	Assess the Efficacy of Pembrolizumab Plus Radiotherapy or Ablation in Metastatic Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437071	Nicht E2
315	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437136	Nicht E1
316	NCT02460198	Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Participants With Previously-Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (MK-3475-164/KEYNOTE-164). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02460198	Nicht E6
317	NCT02512172	A Study of Enhancing Response to MK-3475 in Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02512172	Nicht E2
318	NCT02563002	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563002	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
319	NCT02586610	Trial of Chemoradiation and Pembrolizumab in Patients With Rectal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02586610	Nicht E2
320	NCT02599324	A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599324	Nicht E2
321	NCT02600949	Personalized Peptide Vaccine in Treating Patients With Advanced Pancreatic Cancer or Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600949	Nicht E2
322	NCT02628067	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02628067	Nicht E1
323	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748	Nicht E2
324	NCT02713373	Cetuximab and Pembrolizumab in Treating Patients With Colorectal Cancer That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02713373	Nicht E2
325	NCT02713529	Safety and Efficacy Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02713529	Nicht E2
326	NCT02757391	CD8+ T Cell Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic Gastrointestinal Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02757391	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
327	NCT02834052	Pembrolizumab + Poly-ICLC in MRP Colon Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02834052	Nicht E2
328	NCT02837263	PI Pembro in Combination With Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02837263	Nicht E2
329	NCT02851004	Special Combination of BBI608 and Pembrolizumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02851004	Nicht E2
330	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903914	Nicht E2
331	NCT02921256	Veliparib, Pembrolizumab, and Combination Chemotherapy in Treating Patient With Locally Advanced Rectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02921256	Nicht E2
332	NCT02933944	Exploratory Study of TG02-treatment as Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab to Assess Safety and Immune Activation in Patients With Locally Advanced Primary and Recurrent Oncogenic RAS Exon 2 Mutant Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02933944	Nicht E2
333	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989	Nicht E2
334	NCT02972034	Study of MK-8353 in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Malignancies (MK-8353-013). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02972034	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
335	NCT02981524	Study of GVAX (With CY) and Pembrolizumab in MMR-p Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981524	Nicht E1
336	NCT03085914	A Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors (ECHO-207/KEYNOTE-723). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085914	Nicht E2
337	NCT03095781	Phase Ib Trial of Pembrolizumab and XL888 in Patients With Advanced Gastrointestinal Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03095781	Nicht E2
338	NCT03168139	Olaptesed (NOX-A12) Alone and in Combination With Pembrolizumab in Colorectal and Pancreatic Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03168139	Nicht E2
339	NCT03182894	Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Azacitidine in Subjects With Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03182894	Nicht E2
340	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667	Nicht E2
341	NCT03257163	Pembrolizumab, Capecitabine, and Radiation Therapy in Treating Patients With Mismatch-Repair Deficient and Epstein-Barr Virus Positive Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257163	Nicht E1
342	NCT03259867	Combination of TATE and PD-1 Inhibitor in Liver Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03259867	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
343	NCT03274804	Combined PD-1 and CCR5 Inhibition for the Treatment of Refractory Microsatellite Stable mCRC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03274804	Nicht E1
344	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950	Nicht E2
345	NCT03332498	Pembrolizumab in Combination With Ibrutinib for Advanced, Refractory Colorectal Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03332498	Nicht E2
346	NCT03374254	Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Binimetinib Alone or Pembrolizumab Plus Chemotherapy With or Without Binimetinib in Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) Participants (MK-3475-651). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03374254	Nicht E2
347	NCT03396926	Pembrolizumab, Capecitabine, and Bevacizumab in Treating Patients With Microsatellite Stable Colorectal Cancer That Is Locally Advanced, Metastatic, or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396926	Nicht E1
348	NCT03407976	Apatinib With Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407976	Nicht E2
349	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451	Nicht E2
350	NCT03473925	Efficacy and Safety Study of Navarixin (MK-7123) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors (MK-7123-034). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter:	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03473925	
351	NCT03475004	Study of Pembrolizumab, Binimetinib, and Bevacizumab in Patients With Refractory Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03475004	Nicht E2
352	NCT03485209	Efficacy and Safety Study of Tisotumab Vedotin for Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03485209	Nicht E2
353	NCT03519412	Pembrolizumab in MMR-Proficient Metastatic Colorectal Cancer Pharmacologically Primed to Trigger Hypermutation Status. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03519412	Nicht E1
354	NCT03621982	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982	Nicht E2
355	NCT03626922	Study of Pembrolizumab With Pemetrexed and Oxaliplatin in Chemo-Refractory Metastatic Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03626922	Nicht E2
356	NCT03631407	Safety and Efficacy of Vicriviroc (MK-7690) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced/Metastatic Microsatellite Stable (MSS) Colorectal Cancer (CRC) (MK-7690-046). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631407	Nicht E1
357	NCT03657641	Regorafenib and Pembrolizumab in Treating Participants With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03657641	Nicht E2
358	NCT03658772	Grapiprant and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Progressive MSS Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter:	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03658772	
359	NCT03755739	Trans-Artery/Intra-Tumor Infusion of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755739	Nicht E1
360	NCT03761914	Galinpepimut-S in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761914	Nicht E2
361	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850	Nicht E2
362	NCT03797326	Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Previously Treated Participants With Select Solid Tumors (MK-7902-005/E7080-G000-224/LEAP-005). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03797326	Nicht E2
363	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110	Nicht E2
364	NCT03844750	Pembrolizumab After Chemotherapy in Treating Patients With Colorectal Cancer That Has Spread to the Liver and Who Are Undergoing Liver Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844750	Nicht E2
365	NCT03849469	A Study of XmAb®22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
366	NCT03871959	Pembrolizumab In Combination With Debio 1143 In Pancreatic and Colorectal Advanced/Metastatic Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03871959	Nicht E2
367	NCT03872947	A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872947	Nicht E2
368	NCT03948763	A Study of mRNA-5671/V941 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (V941-001). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03948763	Nicht E2
369	NCT03984578	Window of Opportunity Study in Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03984578	Nicht E2
370	NCT04014530	Pembrolizumab With Ataluren in Patients With Metastatic pMMR and dMMR Colorectal Carcinoma or Metastatic dMMR Endometrial Carcinoma: the ATAPEMBRO Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04014530	Nicht E2
371	NCT04060342	GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04060342	Nicht E2
372	NCT04082572	Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Mismatch Repair Deficient Locally Advanced Solid Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04082572	Nicht E1
373	NCT04083599	GEN1042 Safety Trial and Anti-tumor Activity in Subjects With Malignant Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter:	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04083599	
374	NCT04109755	Neo-adjuvant Pembrolizumab and Radiotherapy in Localised MSS Rectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04109755	Nicht E1
375	NCT04119830	Rintatolimod and Pembrolizumab for the Treatment of Refractory Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04119830	Nicht E2
376	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526	Nicht E2
377	NCT04231526	Pembrolizumab in Early Stage Colon Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04231526	Nicht E1
378	NCT04244552	A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244552	Nicht E2
379	NCT04256707	Relative Bioavailability/Bioequivalence of Different Formulations of Selinexor, the Impact of Hepatic Impairment on Selinexor Pharmacokinetics, Tolerability and Antitumor Activity of Selinexor Combination Treatment. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04256707	Nicht E2
380	NCT04262687	Chemotherapy and Immunotherapy as Treatment for MSS Metastatic Colorectal Cancer With High Immune Infiltrate. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04262687	Nicht E1
381	NCT04291755	Development and Analysis of a Stool Bank for Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter:	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04291755	
382	NCT04301011	Study of TBio-6517, Given Intratumorally, Alone or in Combination With Pembrolizumab, in Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04301011	Nicht E2
383	NCT04332653	NT-17 (Efineptakin Alfa) in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04332653	Nicht E2
384	NCT04344795	Phase 1a/1b Study of TPST-1495 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04344795	Nicht E2
385	NCT04348916	Study of ONCR-177 Alone and in Combination With PD-1 Blockade in Adult Subjects With Advanced and/or Refractory Cutaneous, Subcutaneous or Metastatic Nodal Solid Tumors or With Liver Metastases of Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04348916	Nicht E2
386	NCT04357587	Safety and Feasibility of PD-1 Blockade in the Treatment of Rectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04357587	Nicht E2
387	NCT04429542	Study of Safety and Tolerability of BCA101 Monotherapy and in Combination Therapy in Patients With EGFR-driven Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04429542	Nicht E2
388	NCT04430738	Tucatinib Plus Trastuzumab and Oxaliplatin-based Chemotherapy or Pembrolizumab-containing Combinations for HER2+ Gastrointestinal Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04430738	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
389	NCT04432857	AN0025 and Pembrolizumab Combination in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432857	Nicht E2
390	NCT04508140	Study of BO-112 With Pembrolizumab for Colorectal or Gastric/GEJ Cancer With Liver Metastasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04508140	Nicht E2
391	NCT04691375	A Study of PY314 in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04691375	Nicht E2
392	NCT04701476	TATE and Pembrolizumab (MK3475) in mCRC and NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04701476	Nicht E2
393	NCT04729322	Fecal Microbiota Transplant and Re-introduction of Anti-PD-1 Therapy (Pembrolizumab or Nivolumab) for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer in Anti-PD-1 Non-responders. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04729322	Nicht E1
394	NCT04771715	Regorafenib Plus Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors in Patients With Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04771715	Nicht E2
395	NCT04795661	Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in Perioperative Setting. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04795661	Nicht E1
396	NCT04854434	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Selinexor With or Without Pembrolizumab Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer With RAS Mutations. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04854434	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
397	NCT04895722	Evaluation of Co-formulated Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) Versus Other Treatments in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Cancer (CRC) (MK-1308A-008). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04895722	Nicht E7
398	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337	Nicht E2
399	NCT04976634	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Combination With Belzutifan in Multiple Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04976634	Nicht E2
400	NCT04991948	Phase 1b Study to Evaluate the Addition of a Pembrolizumab Treatment After Treatment With CYAD-101 With a FOLFOX Preconditioning in Metastatic Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04991948	Nicht E2
401	NCT05035381	PD-1 Inhibitor Combined With Bevacizumab and FOLFIRI Regimen in the Second-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05035381	Nicht E2
402	NCT05091346	A Study of E7386 in Combination With Pembrolizumab in Previously Treated Participants With Selected Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05091346	Nicht E2
403	NCT05131919	Pembrolizumab for Locally Advanced, Irresectable, Non-metastatic dMMR Colorectal Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05131919	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
404	NCT05167409	A Study of ALX148 With Cetuximab and Pembrolizumab for Refractory Microsatellite Stable Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05167409	Nicht E2
405	NCT05201612	Pembrolizumab and Olaparib in Homologous-recombination Deficient (HRD) Advanced Colorectal Cancer (CRC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05201612	Nicht E2
406	NCT05215574	Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215574	Nicht E2
407	NCT05239741	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Chinese Participants With Stage IV Colorectal Cancer (MK-3475-C66). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05239741	Nicht E7
408	NCT05256381	A Study of SOT101 in Combination With Pembrolizumab to Evaluate the Efficacy and Safety in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05256381	Nicht E2
409	NL7574	Pembrolizumab With Ataluren in Patients With Metastatic pMMR and dMMR Colorectal Carcinoma or Metastatic dMMR Endometrial Carcinoma: the ATAPEMBRO Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL7574	Nicht E2

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

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

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	161	160	1
EU-CTR	115	114	1
ICTRP	133	132	1
Summe	409	406	3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT01174121	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174121	Nicht E2
2	NCT01876511	Study of MK-3475 in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohorts A, B and C). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01876511	Nicht E2
3	NCT02009449	A Phase 1 Study of Pegiloddecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449	Nicht E2
4	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722	Nicht E2
5	NCT02260440	A Phase 2 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Azacitidine in Subjects With Chemo-refractory Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02260440	Nicht E2
6	NCT02298959	Testing the PD-1 Antibody, MK3475, Given With Ziv-aflibercept in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298959	Nicht E2
7	NCT02318901	Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318901	Nicht E2
8	NCT02332668	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332668	Nicht E1
9	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346955	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
10	NCT02359565	Pembrolizumab in Treating Younger Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory High-Grade Gliomas, Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas, Hypermutated Brain Tumors, Ependymoma or Medulloblastoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02359565	Nicht E1
11	NCT02375672	Study of Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy for Patients With Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02375672	Nicht E2
12	NCT02437071	Assess the Efficacy of Pembrolizumab Plus Radiotherapy or Ablation in Metastatic Colorectal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437071	Nicht E2
13	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437136	Nicht E1
14	NCT02512172	A Study of Enhancing Response to MK-3475 in Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02512172	Nicht E2
15	NCT02521844	A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of ETC-1922159 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02521844	Nicht E2
16	NCT02563002	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563002	Nicht E1
17	NCT02586610	Trial of Chemoradiation and Pembrolizumab in Patients With Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586610	Nicht E2
18	NCT02600949	Personalized Peptide Vaccine in Treating Patients With Advanced Pancreatic Cancer or Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600949	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
19	NCT02628067	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628067	Nicht E1
20	NCT02635672	Phase I Dose Escalation Study for VIP152 in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635672	Nicht E2
21	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748	Nicht E2
22	NCT02675946	CGX1321 in Subjects With Advanced Solid Tumors and CGX1321 With Pembrolizumab or Encorafenib + Cetuximab in Subjects With Advanced GI Tumors (Keynote 596). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02675946	Nicht E2
23	NCT02713373	Cetuximab and Pembrolizumab in Treating Patients With Colorectal Cancer That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02713373	Nicht E2
24	NCT02713529	Safety and Efficacy Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02713529	Nicht E2
25	NCT02757391	CD8+ T Cell Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic Gastrointestinal Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757391	Nicht E2
26	NCT02834052	Pembrolizumab + Poly-ICLC in MRP Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834052	Nicht E2
27	NCT02837263	PI Pembro in Combination With Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02837263	Nicht E2
28	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02842125	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
29	NCT02851004	Special Combination of BBI608 and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851004	Nicht E2
30	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914	Nicht E2
31	NCT02919969	Pembrolizumab in Metastatic Anal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919969	Nicht E1
32	NCT02921256	Veliparib, Pembrolizumab, and Combination Chemotherapy in Treating Patient With Locally Advanced Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921256	Nicht E2
33	NCT02933944	Exploratory Study of TG02-treatment as Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab to Assess Safety and Immune Activation in Patients With Locally Advanced Primary and Recurrent Oncogenic RAS Exon 2 Mutant Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02933944	Nicht E2
34	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989	Nicht E2
35	NCT02959437	Azacitidine Combined With Pembrolizumab and Epcadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors (ECHO-206). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959437	Nicht E2
36	NCT02972034	Study of MK-8353 in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Malignancies (MK-8353-013). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02972034	Nicht E2
37	NCT02981524	Study of GVAX (With CY) and Pembrolizumab in MMR-p Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981524	Nicht E1
38	NCT03085914	A Study of Epcadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors (ECHO-207/KEYNOTE-723). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085914	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
39	NCT03095781	Pembrolizumab and XL888 in Patients With Advanced Gastrointestinal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095781	Nicht E2
40	NCT03168139	Olaptesed (NOX-A12) Alone and in Combination With Pembrolizumab in Colorectal and Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03168139	Nicht E2
41	NCT03182894	Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Azacitidine in Subjects With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03182894	Nicht E2
42	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667	Nicht E2
43	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935	Nicht E2
44	NCT03239145	Pembrolizumab (Anti-PD-1) and AMG386 (Angiopoietin-2 (Ang-2) in Patients With Advanced Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03239145	Nicht E2
45	NCT03251612	Predictive Value of Drug Sensitivity Testing Tumorspheres From Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251612	Nicht E1
46	NCT03257163	Pembrolizumab, Capecitabine, and Radiation Therapy in Treating Patients With Mismatch-Repair Deficient and Epstein-Barr Virus Positive Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257163	Nicht E1
47	NCT03274804	Combined PD-1 and CCR5 Inhibition for the Treatment of Refractory Microsatellite Stable mCRC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03274804	Nicht E1
48	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
49	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329950	Nicht E2
50	NCT03332498	Pembrolizumab in Combination With Ibrutinib for Advanced, Refractory Colorectal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332498	Nicht E2
51	NCT03361228	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of INCB001158 Plus Epcadostat, With or Without Pembrolizumab, in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361228	Nicht E2
52	NCT03374254	Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Binimetinib Alone or Pembrolizumab Plus Chemotherapy With or Without Binimetinib in Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) Participants (MK-3475-651). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03374254	Nicht E2
53	NCT03396926	Pembrolizumab, Capecitabine, and Bevacizumab in Treating Patients With Microsatellite Stable Colorectal Cancer That Is Locally Advanced, Metastatic, or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396926	Nicht E1
54	NCT03407976	Apatinib With Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407976	Nicht E2
55	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454451	Nicht E2
56	NCT03473925	Efficacy and Safety Study of Navarixin (MK-7123) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors (MK-7123-034). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473925	Nicht E1
57	NCT03475004	Study of Pembrolizumab, Binimetinib, and Bevacizumab in Patients With Refractory Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475004	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
58	NCT03485209	Efficacy and Safety Study of Tisotumab Vedotin for Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03485209	Nicht E2
59	NCT03519412	Pembrolizumab in MMR-Proficient Metastatic Colorectal Cancer Pharmacologically Primed to Trigger Hypermutation Status. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03519412	Nicht E1
60	NCT03544723	Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723	Nicht E2
61	NCT03589339	NBTXR3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589339	Nicht E2
62	NCT03621982	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621982	Nicht E2
63	NCT03626922	Study of Pembrolizumab With Pemetrexed and Oxaliplatin in Chemo-Refractory Metastatic Colorectal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03626922	Nicht E2
64	NCT03631407	Safety and Efficacy of Vicriviroc (MK-7690) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced/Metastatic Microsatellite Stable (MSS) Colorectal Cancer (CRC) (MK-7690-046). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631407	Nicht E1
65	NCT03638297	PD-1 Antibody Combined With COX Inhibitor in MSI-H/dMMR or High TMB Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638297	Nicht E2
66	NCT03657641	Regorafenib and Pembrolizumab in Treating Participants With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03657641	Nicht E2
67	NCT03658772	Grapiprant and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Progressive MSS Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03658772	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
68	NCT03695835	A Data Collection Study for Patients With Adenocarcinoma Treated With the MyVaccx Immunotherapy Regimen.. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03695835	Nicht E2
69	NCT03724851	Vactosertib in Combination With Pembrolizumab in Metastatic Colorectal or Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724851	Nicht E2
70	NCT03755739	Trans-Artery/Intra-Tumor Infusion of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755739	Nicht E2
71	NCT03761914	Galinpepimut-S in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03761914	Nicht E2
72	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850	Nicht E2
73	NCT03785249	Phase ½ Study of MRTX849 in Patients With Cancer Having a KRAS G12C Mutation KRYSTAL-1. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03785249	Nicht E2
74	NCT03797326	Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Previously Treated Participants With Select Solid Tumors (MK-7902-005/E7080-G000-224/LEAP-005). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03797326	Nicht E2
75	NCT03799003	A Study of ASP1951 in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03799003	Nicht E2
76	NCT03832569	Study of Pembrolizumab Following Surgery in Patients With Microsatellite Instability High (MSI-H) Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832569	Nicht E1
77	NCT03836352	Study of an Immunotherapeutic, DPX-Survivac, in Combination With Low Dose Cyclophosphamide & Pembrolizumab, in Subjects With Selected Advanced & Recurrent Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836352	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
78	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110	Nicht E2
79	NCT03844750	Pembrolizumab After Chemotherapy in Treating Patients With Colorectal Cancer That Has Spread to the Liver and Who Are Undergoing Liver Surgery. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03844750	Nicht E2
80	NCT03849469	A Study of XmAb®22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469	Nicht E2
81	NCT03871959	Pembrolizumab In Combination With Debio 1143 In Pancreatic and Colorectal Advanced/Metastatic Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871959	Nicht E2
82	NCT03872947	A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872947	Nicht E2
83	NCT03948763	A Study of mRNA-5671/V941 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (V941-001). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03948763	Nicht E2
84	NCT03984578	Window of Opportunity Study in Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03984578	Nicht E2
85	NCT04001101	Anti-PD-1 +/- RT for MSI-H Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04001101	Nicht E7
86	NCT04014530	Pembrolizumab With Ataluren in Patients With Metastatic pMMR and dMMR Colorectal Carcinoma or Metastatic dMMR Endometrial Carcinoma: the ATAPEMBRO Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04014530	Nicht E2
87	NCT04046133	Phase 1b/II Trial of Pembrolizumab Plus IMRT in Stage III/IV Carcinoma of Anus. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04046133	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
88	NCT04054908	Gut Microbiome in Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04054908	Nicht E2
89	NCT04060342	GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04060342	Nicht E2
90	NCT04082572	Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Mismatch Repair Deficient Locally Advanced Solid Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082572	Nicht E1
91	NCT04083599	GEN1042 Safety Trial and Anti-tumor Activity in Subjects With Malignant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04083599	Nicht E2
92	NCT04098068	Study of MK-3475 (an Antibody That Blocks Negative Signals to T Cells) in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohort D). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04098068	Nicht E1
93	NCT04104893	A Study of CHeckpoint Inhibitors in Men With prOgressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Characterized by a Mismatch Repair Deficiency or Biallelic CDK12 Inactivation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04104893	Nicht E1
94	NCT04109755	Neo-adjuvant Pembrolizumab and Radiotherapy in Localised MSS Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04109755	Nicht E1
95	NCT04114136	Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136	Nicht E7
96	NCT04116320	Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320	Nicht E2
97	NCT04119830	Rintatolimod and Pembrolizumab for the Treatment of Refractory Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04119830	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
98	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140526	Nicht E2
99	NCT04157985	Evaluation of the Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985	Nicht E7
100	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872	Nicht E2
101	NCT04197219	Pembrolizumab With Axitinib in Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04197219	Nicht E1
102	NCT04214067	Testing the Addition of the Immunotherapy Drug, Pembrolizumab, to the Usual Radiation Treatment for Newly Diagnosed Early Stage High Intermediate Risk Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04214067	Nicht E2
103	NCT04231526	Pembrolizumab in Early Stage Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04231526	Nicht E1
104	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113	Nicht E2
105	NCT04244552	A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04244552	Nicht E2
106	NCT04256707	Relative Bioavailability/Bioequivalence of Different Formulations of Selinexor, the Impact of Hepatic Impairment on Selinexor Pharmacokinetics, Tolerability and Antitumor Activity of Selinexor Combination Treatment. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04256707	Nicht E2
107	NCT04262687	Chemotherapy and Immunotherapy as Treatment for MSS Metastatic Colorectal Cancer With High Immune Infiltrate. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04262687	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
108	NCT04291755	Development and Analysis of a Stool Bank for Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04291755	Nicht E6
109	NCT04301011	Study of TBio-6517 Given Alone or in Combination With Pembrolizumab in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04301011	Nicht E2
110	NCT04306900	TTX-030 in Combination With Immunotherapy and/or Chemotherapy in Subjects With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04306900	Nicht E2
111	NCT04332653	NT-17 (Efinaptakin Alfa) in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04332653	Nicht E2
112	NCT04344795	Phase 1a/1b Study of TPST-1495 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04344795	Nicht E2
113	NCT04348916	Study of ONCR-177 Alone and in Combination With PD-1 Blockade in Adult Subjects With Advanced and/or Refractory Cutaneous, Subcutaneous or Metastatic Nodal Solid Tumors or With Liver Metastases of Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04348916	Nicht E2
114	NCT04357587	Safety and Feasibility of PD-1 Blockade in the Treatment of Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04357587	Nicht E2
115	NCT04357873	Efficacy of Immunotherapy Plus a Drug in Patients With Progressive Advanced Mucosal Cancer of Different Locations. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04357873	Nicht E1
116	NCT04429542	Study of Safety and Tolerability of BCA101 Monotherapy and in Combination Therapy in Patients With EGFR-driven Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04429542	Nicht E2
117	NCT04430738	Tucatinib Plus Trastuzumab and Oxaliplatin-based Chemotherapy or Pembrolizumab-containing Combinations for HER2+ Gastrointestinal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04430738	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
118	NCT04432857	AN0025 and Pembrolizumab Combination in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04432857	Nicht E2
119	NCT04460456	A Study of SBT6050 Alone and in Combination With PD-1 Inhibitors in Subjects With Advanced HER2 Expressing Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460456	Nicht E2
120	NCT04485013	TTX-080 HLA-G Antagonist in Subjects With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04485013	Nicht E2
121	NCT04508140	Study of BO-112 With Pembrolizumab for Colorectal or Gastric/GEJ Cancer With Liver Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04508140	Nicht E2
122	NCT04536922	Administration of Autologous T-Cells Genetically Engineered to Express T-Cell Receptors Reactive Against Mutated or Viral Neoantigens in a Patient With Metastatic Cancer Plus the Administration of Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04536922	Nicht E2
123	NCT04609579	Study of SNX281 in Subjects With Advanced Solid Tumors and Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04609579	Nicht E2
124	NCT04638751	ARGONAUT: Stool and Blood Sample Bank for Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04638751	Nicht E6
125	NCT04691375	A Study of PY314 in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04691375	Nicht E2
126	NCT04701476	TATE and Pembrolizumab (MK3475) in mCRC and NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04701476	Nicht E2
127	NCT04729322	Fecal Microbiota Transplant and Re-introduction of Anti-PD-1 Therapy (Pembrolizumab or Nivolumab) for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer in Anti-PD-1 Non-responders. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04729322	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
128	NCT04771715	Regorafenib Plus Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors in Patients With Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04771715	Nicht E2
129	NCT04776148	Study of Lenvatinib (MK-7902/E7080) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) Versus Standard of Care in Participants With Metastatic Colorectal Cancer (MK-7902-017/E7080-G000-325/LEAP-017). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04776148	Nicht E2
130	NCT04795661	Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in Perioperative Setting.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04795661	Nicht E1
131	NCT04800627	Pevonedistat and Pembrolizumab for the Treatment of dMMR/MSI-H Metastatic or Locally Advanced Unresectable Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04800627	Nicht E2
132	NCT04854434	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Selinexor With or Without Pembrolizumab Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer With RAS Mutations. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04854434	Nicht E2
133	NCT04895722	Evaluation of Co-formulated Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) Versus Other Treatments in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Cancer (CRC) (MK-1308A-008). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895722	Nicht E7
134	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913337	Nicht E2
135	NCT04976634	Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Combination With Belzutifan in Solid Tumors (MK-6482-016). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04976634	Nicht E2
136	NCT04991948	Study of Pembrolizumab Treatment After CYAD-101 With FOLFOX Preconditioning in Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04991948	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
137	NCT05035381	PD-1 Inhibitor Combined With Bevacizumab and FOLFIRI Regimen in the Second-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05035381	Nicht E2
138	NCT05061017	Pixatimod (PG545) Plus Nivolumab in PD-1 Relapsed/Refractory Metastatic Melanoma and NSCLC and With Nivolumab and Low-dose Cyclophosphamide in MSS Metastatic Colorectal Carcinoma (mCRC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05061017	Nicht E2
139	NCT05064059	A Study of Coformulated Favezelimab/Pembrolizumab (MK-4280A) Versus Standard of Care in Subjects With Previously Treated Metastatic PD-L1 Positive Colorectal Cancer (MK-4280A-007). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05064059	Nicht E2
140	NCT05069935	FT538 in Combination With Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069935	Nicht E2
141	NCT05091346	A Study of E7386 in Combination With Pembrolizumab in Previously Treated Participants With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05091346	Nicht E2
142	NCT05093231	Pembrolizumab With Olaparib as Combined Therapy in Metastatic Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05093231	Nicht E2
143	NCT05098132	Phase 1a/1b Study of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05098132	Nicht E2
144	NCT05104567	A Study of SAR444245 Combined With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Participants With Gastrointestinal Cancer (Master Protocol). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05104567	Nicht E2
145	NCT05131919	Pembrolizumab for Locally Advanced, Irresectable, Non-metastatic dMMR Colorectal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05131919	Nicht E7
146	NCT05167409	A Study of ALX148 With Cetuximab and Pembrolizumab for Refractory Microsatellite Stable Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05167409	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
147	NCT05173987	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Mismatch Repair Deficient (dMMR) Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (MK-3475-C93/KEYNOTE-C93/GOG-3064/ENGOT-en15). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05173987	Nicht E1
148	NCT05187338	Triplex Checkpoint Inhibitors Therapy for Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05187338	Nicht E2
149	NCT05197322	NEOadjuvant PembRolizumab In Stratified Medicine - ColoRectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05197322	Nicht E1
150	NCT05200559	T-regulatory Cell Depletion With E7777 Combined With Pembrolizumab in Recurrent or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05200559	Nicht E2
151	NCT05201612	Pembrolizumab and Olaparib in Homologous-recombination Deficient (HRD) Advanced Colorectal Cancer (CRC).. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05201612	Nicht E2
152	NCT05215574	Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05215574	Nicht E2
153	NCT05217446	A Study of Encorafenib Plus Cetuximab Taken Together With Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Alone in People With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05217446	Nicht E2
154	NCT05239741	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Chinese Participants With Stage IV Colorectal Cancer (MK-3475-C66). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05239741	Nicht E7
155	NCT05256381	A Study of SOT101 in Combination With Pembrolizumab to Evaluate the Efficacy and Safety in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05256381	Nicht E2
156	NCT05259696	Glycan Mediated Immune Regulation With a Bi-Sialidase Fusion Protein (GLIMMER-01). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05259696	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
157	NCT05263492	Study of Lenvatinib w/ Pembro in Black Participants w/Mismatch Repair-Prof Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05263492	Nicht E2
158	NCT05311618	Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05311618	Nicht E2
159	NCT05333809	Pembrolizumab and Disitamab Vedotin in HER2-expressing Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05333809	Nicht E2
160	NCT05352165	The Clinical Efficacy of Drug Sensitive Neoadjuvant Chemotherapy Based on Organoid Versus Traditional Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05352165	Nicht E2
EU-CTR			
161	2016-003657-15	A Two-Part, Open-Label Phase ½ Study to Evaluate Pharmacodynamic Effects and Safety of Olaptesed Pegol Monotherapy and Safety and Efficacy of Olaptesed Pegol / Pembrolizumab Combination Therapy in Metastatic Colorectal and Pancreatic Cancer. EU Clinical Trials Register. . [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003657-15	Nicht E2
162	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10	Nicht E3
163	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14	Nicht E1
164	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002009-40	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
165	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002950-38	Nicht E1
166	2014-003574-16	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil in Subjects with Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcino [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003574-16	Nicht E1
167	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003698-41	Nicht E1
168	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005241-45	Nicht E1
169	2014-005386-67	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Basket Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected into Liver Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab in Phase 1b an [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005386-67	Nicht E2
170	2015-000294-13	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC) - (KEYNOTE-086). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000294-13	Nicht E1
171	2015-000972-88	A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cispla [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000972-88	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
172	2015-001020-27	A Randomized Open-Label Phase III Study of Single Agent Pembrolizumab versus Single Agent Chemotherapy per Physician's Choice for Metastatic Triple Negative Breast Cancer (mTNBC) – (KEYNOTE-119). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001020-27	Nicht E1
173	2015-002024-89	A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002024-89	Nicht E1
174	2015-002055-10	PURE-01 – An open label, single-arm, phase 2 study of neoadjuvant pembrolizumab (MK-3475) before cystectomy for patients with muscle-invasive urothelial bladder cancer.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002055-10	Nicht E1
175	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41	Nicht E1
176	2015-002406-37	A Phase 2 Study of Pembrolizumab (MK 3475) in Subjects with Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma (rrPMBCL) or Relapsed or Refractory Richter Syndrome (rrRS). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002406-37	Nicht E1
177	2015-002782-32	A Phase III Randomized Open-Label Study of Single Agent Pembrolizumab vs. Physicians' Choice of Single Agent Docetaxel, Paclitaxel, or Irinotecan in Subjects with Advanced/Metastatic Adenocarcinoma [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002782-32	Nicht E1
178	2015-003153-18	A Phase II Randomized, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 Compared with Investigator's Choice in HLA-A*0201 Positive Patients with Previously Untreated Advanced U [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003153-18	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
179	2015-004567-36	A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Best Supportive Care as Second-Line Therapy in Subjects with Previously Systemically Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma (KEYNOTE-240). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004567-36	Nicht E1
180	2015-005007-86	A Phase ½ Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86	Nicht E1
181	2015-005008-27	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27	Nicht E1
182	2015-005053-12	A Phase III, Randomized, Open-label, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005053-12	Nicht E1
183	2016-001080-36	A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001080-36	Nicht E2
184	2016-001432-35	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Nega [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001432-35	Nicht E1
185	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003447-11	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
186	2016-003657-15	A Two-Part, Open-Label Phase ½ Study to Evaluate Pharmacodynamic Effects and Safety of Olaptesed Pegol Monotherapy and Safety and Efficacy of Olaptesed Pegol / Pembrolizumab Combination Therapy i [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter:	Nicht E2
187	2016-003934-25	A Randomized Phase III study of pembrolizumab given concomitantly with chemoradiation and as maintenance therapy versus chemoradiation alone in subjects with locally advanced head and neck squamous [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003934-25	Nicht E1
188	2016-004289-25	A Phase ½ Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epcadostat in Subjects With Advanced S [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004289-25	Nicht E2
189	2016-004351-75	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (KEYNOTE-564). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004351-75	Nicht E1
190	2016-004364-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab plus Ipilimumab vs Pembrolizumab plus Placebo in Previously Untreated, Stage IV, Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Subjects Whose Tumo [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004364-20	Nicht E1
191	2016-004678-16	A Phase ½, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epcadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004678-16	Nicht E2
192	2016-004740-11	A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Trip [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004740-11	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
193	2017-000456-26	Predictive value of in-vitro testing anti-cancer therapy sensitivity on tumorspheres from patients with metastatic colorectal cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000456-26	Nicht E4
194	2017-000931-15	PERSEUS1: Phase II Trial of the Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab For Patients Suffering from Metastatic Prostate Cancer.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000931-15	Nicht E1
195	2017-000958-19	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000958-19	Nicht E1
196	2017-001111-36	An open label, dose escalation followed by dose expansion, safety and tolerability trial of CAN04, a fully humanized monoclonal antibody against IL1RAP, in subjects with solid malignant tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001111-36	Nicht E2
197	2017-001123-53	An Open-label, Uncontrolled, Multicenter Phase II Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) in Children and Young Adults with Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma with Inadequate (Slow Early) Response [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001123-53	Nicht E1
198	2017-001139-38	A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for StageIII-IVA Resectable Locoregionally Ad [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001139-38	Nicht E1
199	2017-001912-13	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleuceel in Subjects with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) (ZUMA-5). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001912-13	Nicht E1
200	2017-002824-26	Phase II trial of Pembrolizumab in combination with Doxorubicin in Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer (TOPIC). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002824-26	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
201	2017-004168-36	A phase II study of pembrolizumab in patients with advanced gynaecological clear cell cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004168-36	Nicht E1
202	2017-004387-35	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with A [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004387-35	Nicht E1
203	2017-004417-42	A Multicenter, Open label, Phase III Extension Trial to Study the Long-term Safety and Efficacy in Participants with Advanced Tumors Who Are Currently on Treatment or in Follow-up in a Pembrolizuma [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004417-42	Nicht E7
204	2017-004752-34	Study of pembrolizumab combined with ataluren in Patients with metastatic pMMR and dMMR colorectal cancer adenocarcinomas or metastatic dMMR endometrial carcinoma: the ATAPEMBRO study.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004752-34	Nicht E2
205	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004758-40	Nicht E1
206	2017-004869-27	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination with Neoadjuvant Chemotherapy and Adjuvant Endocrine Therapy for the Treatment of High-Risk Early-Stage Es [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004869-27	Nicht E1
207	2018-000224-34	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000224-34	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
208	2018-000618-39	A Phase 2, Randomized, Open-Label, Multicenter, Three-Arm Trial of Sym004 versus each of its Component Monoclonal Antibodies, Futuximab and Modotuximab, in Patients with Chemotherapy-Refractory Met [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000618-39	Nicht E2
209	2018-000995-14	A Phase 1/2a Study in 3 Parts (Phase 1a and Phase 1b - Dose Escalations and Phase 2a Expansion Cohorts) to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000995-14	Nicht E2
210	2018-001400-11	A Phase ½, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 510 Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mu [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001400-11	Nicht E2
211	2018-001440-53	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Placebo for the First-Line Treatment of Persistent, Recurrent, or [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001440-53	Nicht E1
212	2018-001441-14	PEMBROLIZUMAB IN MMR-PROFICIENT METASTATIC COLORECTAL CANCER PHARMACOLOGICALLY PRIMED TO TRIGGER DYNAMIC HYPERMUTATION STATUS. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001441-14	Nicht E1
213	2018-001547-32	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study evaluating the efficacy and safety of pembrolizumab plus platinum-based doublet chemotherapy with or without canakinumab as first lin [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001547-32	Nicht E1
214	2018-001608-12	A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-144 or LN-145) in Patients with Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001608-12	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
215	2018-001757-27	A Phase 3, randomized, double-blind clinical study of pembrolizumab (MK-3475) plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment in participants with HER2 negative, previous [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001757-27	Nicht E1
216	2018-001967-22	A Phase 3, Randomized, Comparator-controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in Participants with High- [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001967-22	Nicht E1
217	2018-001973-25	A Randomized Phase 3, Double-Blind Study of Chemotherapy With or Without Pembrolizumab Followed by Maintenance With Olaparib or Placebo for the First-Line Treatment of BRCA non-mutated Advanced Ep [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001973-25	Nicht E1
218	2018-001974-76	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy Following Surgery and Radiation in Participants with High-risk Locally Adv [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001974-76	Nicht E1
219	2018-002983-26	Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK- 7902) in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) Ver [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002983-26	Nicht E1
220	2018-003009-24	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for First-line Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (LEAP- [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003009-24	Nicht E1
221	2018-003352-20	An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003352-20	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
222	2018-003716-47	A first-in-human, open-label, dose-escalation trial with expansion cohorts to evaluate safety of GEN1042 in subjects with malignant solid tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003716-47	Nicht E2
223	2018-003747-37	A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) in Previously Treated Subjects with Selected Solid Tumors (LEAP-005). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003747-37	Nicht E2
224	2018-003791-12	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label trial to compare the efficacy and safety of pembrolizumab (MK-3475) in combination with lenvatinib (E7080/MK-7902) versus docetaxel in previously treated [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003791-12	Nicht E1
225	2018-003794-98	A Phase 3, randomized, double-blind trial of pembrolizumab (MK-3475) with or without lenvatinib (E7080/MK-7902) in participants with treatment-naïve, metastatic nonsmall cell lung cancer (NSCLC) with [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003794-98	Nicht E1
226	2018-004003-39	A stratified dual-arm open-label two-stage phase 2 trial of trametinib in patients with advanced pretreated BRAFV600 wild-type melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004003-39	Nicht E1
227	2018-004116-22	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Docetaxel Plus Prednisone versus Placebo Plus Docetaxel Plus Prednisone in Participants with Chemotherapy-naïve Metastatic [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004116-22	Nicht E1
228	2018-004117-40	A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Versus Placebo Plus Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004117-40	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
229	2018-004118-16	A Phase 3, Randomized Open-label Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Olaparib Versus Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Participants with Metastatic Castrationresistant Prostate Cancer (mCRPC [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004118-16	Nicht E1
230	2018-004715-41	A Multicenter, Phase 2 Study of Tesetaxel plus Three Different PD-(L)1 Inhibitors in Patients with Triple-Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer and Tesetaxel Monotherapy in Elderly [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004715-41	Nicht E1
231	2018-004720-11	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Pemetrexed/Platinum (Carboplatin or Cisplatin) Followed by Pembrolizumab and Maintenance Olaparib vs Maintenance Pemetrexed in the First-Line Tr [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004720-11	Nicht E1
232	2018-004721-88	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Carboplatin/Taxane (Paclitaxel or Nab-paclitaxel) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004721-88	Nicht E1
233	2018-004800-20	A Phase 3 Double-blinded, Two-arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) versus Placebo as Adjuvant Therapy in Participants with Hepatocellular Carcinoma and Complete [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004800-20	Nicht E1
234	2018-004843-22	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Etoposide/Platinum (Cisplatin or Carboplatin) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of Part [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004843-22	Nicht E1
235	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000907-34	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
236	2019-000944-82	A Phase 3 Randomized, Double Blind Study of Pembrolizumab Plus Gemcitabine/Cisplatin versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin as First-Line Therapy in Participants with Advanced and/or Unresectabl [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000944-82	Nicht E1
237	2019-001745-40	A Phase 2 Study of Olaparib in Combination with Pembrolizumab in Participants with Previously Treated, Homologous Recombination Repair Mutation (HRRm) and/or Homologous Recombination Deficiency (HR [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001745-40	Nicht E1
238	2019-001879-37	A Phase ½, First-in-Human, Open-label, Dose Escalation Study of GB1275 Monotherapy and in Combination with an Anti-PD-1 Antibody in Patients with Specified Advanced Solid Tumors or in Combination [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001879-37	Nicht E2
239	2019-001892-35	An Open-label, Randomized, Phase 2/3 Study of Olaparib Plus Pembrolizumab Versus Chemotherapy Plus Pembrolizumab After Induction of Clinical Benefit With First-line Chemotherapy Plus Pembrolizumab [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001892-35	Nicht E1
240	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002006-51	Nicht E1
241	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002247-23	Nicht E1
242	2019-002263-99	A Randomized, Double-blind, Adaptive, Phase II/III Study of GSK3359609 or Placebo in Combination with Pembrolizumab for First-Line Treatment of PD-L1 Positive Recurrent/Metastatic Head and Neck Squ [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002263-99	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
243	2019-002345-37	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK-7902) with Pembrolizumab (MK-3475) in Combination wi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002345-37	Nicht E1
244	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003152-37	Nicht E1
245	2019-003633-41	A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Plus ADT Versus Placebo Plus Enzalutamide Plus ADT in Participants With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003633-41	Nicht E1
246	2019-003847-31	A first-in-human, two-part, open-label, clinical study to assess the safety, tolerability and activity of intravenous doses of ICT01 as monotherapy and in combination with an immune checkpoint inhi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003847-31	Nicht E2
247	2019-004624-38	Phase IIa open-label clinical study of intratumoural administration of BO-112 in combination with pembrolizumab in subjects with liver metastasis from colorectal cancer or gastric/gastro-oesophagea [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004624-38	Nicht E2
248	2020-000138-16	A Phase 2b, Open-label, Single-arm, Multi-centre Study Assessing the Efficacy and Safety of Adavosertib as Treatment for Recurrent or Persistent Uterine Serous Carcinoma (ADAGIO). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000138-16	Nicht E1
249	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000172-38	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
250	2020-000540-60	MOUNTAINEER: A Phase 2, Open Label Study of Tucatinib Combined with Trastuzumab in Patients with HER2+ Metastatic Colorectal Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000540-60	Nicht E2
251	2020-001908-42	A Phase 1b/2 Clinical Study of Intratumoral Administration of V937 in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) in Participants with Advanced/Metastatic Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001908-42	Nicht E2
252	2020-001990-53	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) plus Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy Compared with Standard of Care Therapy as First-line Int [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001990-53	Nicht E1
253	2020-002202-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Comparing Niraparib Plus Pembrolizumab Versus Placebo Plus Pembrolizumab as Maintenance Therapy in Participants Whose Dise [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002202-20	Nicht E1
254	2020-002216-52	An Open-label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or MK-1308A in Combination with [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002216-52	Nicht E2
255	2020-002327-11	A RANDOMIZED, PHASE 2, DOUBLE-BLIND STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF DOSTARLIMAB PLUS CHEMOTHERAPY VERSUS PEMBROLIZUMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN METASTATIC NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002327-11	Nicht E1
256	2020-003395-41	An open-label single arm interventional phase 2 study to investigate outcome of individualized treatment based on pharmacogenomic profiling and ex vivo drug sensitivity testing of patient-derived o [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003395-41	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
257	2020-003424-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination With Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy for the Treatment of Newly Diagnosed High-Risk Endom [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003424-17	Nicht E1
258	2020-004289-20	A Phase 3 Randomized Study of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Standard of Care in Participants with Metastatic Colorectal Cancer Who Have Received and Progressed On or After or [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004289-20	Nicht E2
259	2020-005007-40	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Combination With Belzutifan in Multiple Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005007-40	Nicht E2
260	2020-005027-37	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination With Paclitaxel With or Without Bevacizumab for the Treatment of Platinum-resistant Recurrent Ovarian Cancer [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005027-37	Nicht E1
261	2020-005114-18	A Phase 2, Multicenter, Multi Arm, Study to Evaluate MK-1308A (Co-formulated quavonlimab (MK-1308)/pembrolizumab) Versus Other Treatments in Participants with Microsatellite Instability-High (MSI- [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005114-18	Nicht E7
262	2020-005609-20	A Phase 2 Study of Pembrolizumab (MK-3475) every 6 weeks (Q6W) in Participants with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin's Lymphoma (rrcHL) or Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005609-20	Nicht E1
263	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001009-56	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
264	2021-001309-60	A Phase 3 study of MK-4280A (coformulated favezelimab [MK-4280] plus pembrolizumab [MK-3475]) Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic PD-L1 positive Colorectal Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001309-60	Nicht E2
265	2021-001568-10	An Open-Label, Multicenter, Phase 1b/2 Study of E7386 in Combination With Pembrolizumab in Previously Treated Subjects With Selected Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001568-10	Nicht E2
266	2021-002181-41	A Phase 2 non-randomized, open-label, multi-cohort, multicenter study assessing the clinical benefit of SAR444245 (THOR-707) combined with other anticancer therapies for the treatment of participa [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002181-41	Nicht E2
267	2021-002823-40	A Phase I/IIa, Multicenter, Open-Label Study of Nous-209 Genetic Vaccine for the Treatment of Microsatellite Unstable Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002823-40	Nicht E2
268	2021-003185-12	A Phase 3 Randomized, Open-label, Active-comparator Controlled Clinical Study of Pembrolizumab versus Platinum Doublet Chemotherapy in Participants With Mismatch Repair Deficient (dMMR) Advanced or [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003185-12	Nicht E1
269	2021-003436-92	A Multicenter, Double-blind, Randomized Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Belzutifan (MK-6482) Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo Plus Pembrolizumab, in the Adjuvant Trea [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003436-92	Nicht E2
270	2021-003715-26	A PHASE 2, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF ENCORAFENIB AND CETUXIMAB PLUS PEMBROLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB ALONE IN PARTICIPANTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED BRAF V600E-MUTANT, MSI-H/dMMR METASTATIC [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003715-26	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
271	2021-003767-10	Phase II trial of Pembrolizumab and Olaparib in homologous-recombination deficient (HRD) advanced colorectal cancer (CRC).. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003767-10	Nicht E2
272	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004277-31	Nicht E1
273	2021-004564-94	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of MK-7684A Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy as First Line Treatment for Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004564-94	Nicht E1
274	2021-005458-27	A Randomized, Phase 2 Study of Pembrolizumab And Chemotherapy With or Without MK-4830 as Neoadjuvant Treatment for High-Grade Serous Ovarian Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005458-27	Nicht E1
ICTRP			
275	ChiCTR2000036023	Combined treatment of thermal ablation and CpG 7909/Pembrolizumab for colorectal liver metastases. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036023	Nicht E2
276	EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA	A Phase I/II trial of MK-3475 (pembrolizumab) in children's solid tumors and lymphoma. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA	Nicht E1
277	EUCTR2015-002024-89-FI	Pembrolizumab vs Chemotherapy in Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Stage IV Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002024-89-FI	Nicht E1
278	EUCTR2015-002067-41-DE	PhII Trial of Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002067-41-DE	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
279	EUCTR2016-001080-36-BE	Safety Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001080-36-BE	Nicht E2
280	EUCTR2016-003657-15-DE	Clinical Trial to evaluate Effects and Safety of Olaptosed Pegol or Olaptosed Pegol/Pembrolizumab Combination Therapy in Metastatic Colorectal and Pancreatic Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003657-15-DE	Nicht E2
281	EUCTR2016-004289-25-ES	A Phase ½ Study of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat Advanced Solid Tumors including Lung and Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004289-25-ES	Nicht E2
282	EUCTR2016-004289-25-GB	A Phase ½ Study of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat Advanced Solid Tumors including Lung and Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004289-25-GB	Nicht E2
283	EUCTR2017-004752-34-NL	Combining Ataluren with immunotherapy for the treatment of colorectal and endometrial cancer: the ATAPEMBRO study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004752-34-NL	Nicht E2
284	EUCTR2018-003352-20-FR	A continuation study of atezolizumab in different tumor types. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003352-20-FR	Nicht E2
285	EUCTR2018-003716-47-DK	GEN1042 safety trial in patients with malignant solid tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003716-47-DK	Nicht E2
286	EUCTR2018-003747-37-DE	Pembrolizumab plus lenvatinib as second-line plus intervention for select solid tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-DE	Nicht E2
287	EUCTR2018-003747-37-FR	Pembrolizumab plus lenvatinib as second-line plus intervention for select solid tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-FR	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
288	EUCTR2019-004624-38-ES	Study of BO-112 with pembrolizumab for colorectal or gastric /gastro-oesophageal junction cancer with liver metastasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004624-38-ES	Nicht E2
289	EUCTR2020-003395-41-NO	Ex vivo drug sensitivity in metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003395-41-NO	Nicht E1
290	EUCTR2020-004289-20-DE	A Phase 3 Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Participants with Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004289-20-DE	Nicht E2
291	EUCTR2020-005007-40-ES	A clinical trial to investigate the safety and efficacy of 3 drug treatments when they are used to treat solid gastric tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005007-40-ES	Nicht E1
292	EUCTR2020-005007-40-NL	A clinical trial to investigate the safety and efficacy of 3 drug treatments when they are used to treat solid gastric tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005007-40-NL	Nicht E1
293	EUCTR2020-005114-18-DE	Phase 2 Basket study of Pembrolizumab or MK1308A in mCRC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-DE	Nicht E7
294	EUCTR2020-005114-18-PL	Phase 2 Basket study of Pembrolizumab or MK1308A in mCRC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-PL	Nicht E7
295	EUCTR2021-001309-60-DE	MK-4280A Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic PD-L1 positive Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001309-60-DE	Nicht E2
296	EUCTR2021-001309-60-ES	MK-4280A Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic PD-L1 positive Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001309-60-ES	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
297	EUCTR2021-002181-41-DE	A study of SAR444245 combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with gastrointestinal cancer (Master protocol). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-DE	Nicht E2
298	EUCTR2021-002181-41-ES	A Phase 2 non-randomized, open-label, multi-cohort, multi-center study assessing the clinical benefit of SAR444245 (THOR-707) combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with advanced and metastatic gastrointestinal cancer (Pegasus Gastrointestinal 203). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-ES	Nicht E2
299	EUCTR2021-002181-41-IT	A study of SAR444245 combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with gastrointestinal cancer (Master protocol). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002181-41-IT	Nicht E2
300	JPRN-UMIN000023149	A Phase Ib/II Study of BBI608 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023149	Nicht E2
301	NCT01174121	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01174121	Nicht E2
302	NCT01876511	Study of MK-3475 in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohorts A, B and C). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01876511	Nicht E2
303	NCT02009449	A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449	Nicht E2
304	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
305	NCT02260440	A Phase 2 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Azacitidine in Subjects With Chemo-refractory Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02260440	Nicht E2
306	NCT02298959	Testing the PD-1 Antibody, MK3475, Given With Ziv-aflibercept in Patients With Advanced Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298959	Nicht E2
307	NCT02318901	Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Advanced Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318901	Nicht E2
308	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955	Nicht E2
309	NCT02359565	Pembrolizumab in Treating Younger Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory High-Grade Gliomas, Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas, Hypermutated Brain Tumors, Ependymoma or Medulloblastoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02359565	Nicht E1
310	NCT02375672	Study of Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy for Patients With Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02375672	Nicht E2
311	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432963	Nicht E2
312	NCT02437071	Assess the Efficacy of Pembrolizumab Plus Radiotherapy or Ablation in Metastatic Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437071	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
313	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437136	Nicht E1
314	NCT02512172	A Study of Enhancing Response to MK-3475 in Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02512172	Nicht E2
315	NCT02563002	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563002	Nicht E1
316	NCT02586610	Trial of Chemoradiation and Pembrolizumab in Patients With Rectal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02586610	Nicht E2
317	NCT02599324	A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599324	Nicht E2
318	NCT02600949	Personalized Peptide Vaccine in Treating Patients With Advanced Pancreatic Cancer or Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600949	Nicht E2
319	NCT02628067	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02628067	Nicht E1
320	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
321	NCT02713373	Cetuximab and Pembrolizumab in Treating Patients With Colorectal Cancer That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02713373	Nicht E2
322	NCT02713529	Safety and Efficacy Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02713529	Nicht E2
323	NCT02757391	CD8+ T Cell Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic Gastrointestinal Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02757391	Nicht E2
324	NCT02834052	Pembrolizumab + Poly-ICLC in MRP Colon Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02834052	Nicht E2
325	NCT02837263	PI Pembro in Combination With Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02837263	Nicht E2
326	NCT02851004	Special Combination of BBI608 and Pembrolizumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02851004	Nicht E2
327	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903914	Nicht E2
328	NCT02921256	Veliparib, Pembrolizumab, and Combination Chemotherapy in Treating Patient With Locally Advanced Rectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02921256	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
329	NCT02933944	Exploratory Study of TG02-treatment as Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab to Assess Safety and Immune Activation in Patients With Locally Advanced Primary and Recurrent Oncogenic RAS Exon 2 Mutant Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02933944	Nicht E2
330	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989	Nicht E2
331	NCT02972034	Study of MK-8353 in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Malignancies (MK-8353-013). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02972034	Nicht E2
332	NCT02981524	Study of GVAX (With CY) and Pembrolizumab in MMR-p Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981524	Nicht E1
333	NCT03085914	A Study of Epcadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors (ECHO-207/KEYNOTE-723). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085914	Nicht E2
334	NCT03095781	Phase Ib Trial of Pembrolizumab and XL888 in Patients With Advanced Gastrointestinal Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03095781	Nicht E2
335	NCT03168139	Olaptesed (NOX-A12) Alone and in Combination With Pembrolizumab in Colorectal and Pancreatic Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03168139	Nicht E2
336	NCT03182894	Epcadostat in Combination With Pembrolizumab and Azacitidine in Subjects With Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03182894	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
337	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667	Nicht E2
338	NCT03257163	Pembrolizumab, Capecitabine, and Radiation Therapy in Treating Patients With Mismatch-Repair Deficient and Epstein-Barr Virus Positive Gastric Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257163	Nicht E1
339	NCT03259867	Combination of TATE and PD-1 Inhibitor in Liver Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03259867	Nicht E2
340	NCT03274804	Combined PD-1 and CCR5 Inhibition for the Treatment of Refractory Microsatellite Stable mCRC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03274804	Nicht E1
341	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950	Nicht E2
342	NCT03332498	Pembrolizumab in Combination With Ibrutinib for Advanced, Refractory Colorectal Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03332498	Nicht E2
343	NCT03374254	Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Binimetinib Alone or Pembrolizumab Plus Chemotherapy With or Without Binimetinib in Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) Participants (MK-3475-651). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03374254	Nicht E2
344	NCT03396926	Pembrolizumab, Capecitabine, and Bevacizumab in Treating Patients With Microsatellite Stable Colorectal Cancer That Is Locally Advanced, Metastatic, or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396926	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
345	NCT03407976	Apatinib With Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407976	Nicht E2
346	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451	Nicht E2
347	NCT03473925	Efficacy and Safety Study of Navarixin (MK-7123) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors (MK-7123-034). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03473925	Nicht E1
348	NCT03475004	Study of Pembrolizumab, Binimetinib, and Bevacizumab in Patients With Refractory Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03475004	Nicht E2
349	NCT03485209	Efficacy and Safety Study of Tisotumab Vedotin for Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03485209	Nicht E2
350	NCT03519412	Pembrolizumab in MMR-Proficient Metastatic Colorectal Cancer Pharmacologically Primed to Trigger Hypermutation Status. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03519412	Nicht E1
351	NCT03621982	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982	Nicht E2
352	NCT03626922	Study of Pembrolizumab With Pemetrexed and Oxaliplatin in Chemo-Refractory Metastatic Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03626922	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
353	NCT03631407	Safety and Efficacy of Vicriviroc (MK-7690) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced/Metastatic Microsatellite Stable (MSS) Colorectal Cancer (CRC) (MK-7690-046). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631407	Nicht E1
354	NCT03657641	Regorafenib and Pembrolizumab in Treating Participants With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03657641	Nicht E2
355	NCT03658772	Grapiprant and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Progressive MSS Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03658772	Nicht E1
356	NCT03755739	Trans-Artery/Intra-Tumor Infusion of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755739	Nicht E1
357	NCT03761914	Galinpepimut-S in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761914	Nicht E2
358	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850	Nicht E2
359	NCT03797326	Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Previously Treated Participants With Select Solid Tumors (MK-7902-005/E7080-G000-224/LEAP-005). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03797326	Nicht E2
360	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
361	NCT03844750	Pembrolizumab After Chemotherapy in Treating Patients With Colorectal Cancer That Has Spread to the Liver and Who Are Undergoing Liver Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844750	Nicht E2
362	NCT03849469	A Study of XmAb®22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469	Nicht E2
363	NCT03871959	Pembrolizumab In Combination With Debio 1143 In Pancreatic and Colorectal Advanced/Metastatic Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03871959	Nicht E2
364	NCT03872947	A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872947	Nicht E2
365	NCT03948763	A Study of mRNA-5671/V941 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (V941-001). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03948763	Nicht E2
366	NCT03984578	Window of Opportunity Study in Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03984578	Nicht E2
367	NCT04014530	Pembrolizumab With Ataluren in Patients With Metastatic pMMR and dMMR Colorectal Carcinoma or Metastatic dMMR Endometrial Carcinoma: the ATAPEMBRO Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04014530	Nicht E2
368	NCT04060342	GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04060342	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
369	NCT04082572	Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Mismatch Repair Deficient Locally Advanced Solid Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04082572	Nicht E1
370	NCT04083599	GEN1042 Safety Trial and Anti-tumor Activity in Subjects With Malignant Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04083599	Nicht E2
371	NCT04109755	Neo-adjuvant Pembrolizumab and Radiotherapy in Localised MSS Rectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04109755	Nicht E1
372	NCT04119830	Rintatolimod and Pembrolizumab for the Treatment of Refractory Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04119830	Nicht E2
373	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: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526	Nicht E2
374	NCT04231526	Pembrolizumab in Early Stage Colon Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04231526	Nicht E1
375	NCT04244552	A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244552	Nicht E2
376	NCT04256707	Relative Bioavailability/Bioequivalence of Different Formulations of Selinexor, the Impact of Hepatic Impairment on Selinexor Pharmacokinetics, Tolerability and Antitumor Activity of Selinexor Combination Treatment. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04256707	Nicht E2
377	NCT04262687	Chemotherapy and Immunotherapy as Treatment for MSS Metastatic Colorectal Cancer With High Immune Infiltrate. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04262687	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
378	NCT04291755	Development and Analysis of a Stool Bank for Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04291755	Nicht E6
379	NCT04301011	Study of TBio-6517, Given Intratumorally, Alone or in Combination With Pembrolizumab, in Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04301011	Nicht E2
380	NCT04332653	NT-17 (Efineptakin Alfa) in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04332653	Nicht E2
381	NCT04344795	Phase 1a/1b Study of TPST-1495 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04344795	Nicht E2
382	NCT04348916	Study of ONCR-177 Alone and in Combination With PD-1 Blockade in Adult Subjects With Advanced and/or Refractory Cutaneous, Subcutaneous or Metastatic Nodal Solid Tumors or With Liver Metastases of Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04348916	Nicht E2
383	NCT04357587	Safety and Feasibility of PD-1 Blockade in the Treatment of Rectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04357587	Nicht E2
384	NCT04429542	Study of Safety and Tolerability of BCA101 Monotherapy and in Combination Therapy in Patients With EGFR-driven Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04429542	Nicht E2
385	NCT04430738	Tucatinib Plus Trastuzumab and Oxaliplatin-based Chemotherapy or Pembrolizumab-containing Combinations for HER2+ Gastrointestinal Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04430738	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
386	NCT04432857	AN0025 and Pembrolizumab Combination in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432857	Nicht E2
387	NCT04508140	Study of BO-112 With Pembrolizumab for Colorectal or Gastric/GEJ Cancer With Liver Metastasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04508140	Nicht E2
388	NCT04691375	A Study of PY314 in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04691375	Nicht E2
389	NCT04701476	TATE and Pembrolizumab (MK3475) in mCRC and NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04701476	Nicht E2
390	NCT04729322	Fecal Microbiota Transplant and Re-introduction of Anti-PD-1 Therapy (Pembrolizumab or Nivolumab) for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer in Anti-PD-1 Non-responders. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04729322	Nicht E1
391	NCT04771715	Regorafenib Plus Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors in Patients With Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04771715	Nicht E2
392	NCT04795661	Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in Perioperative Setting. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04795661	Nicht E1
393	NCT04854434	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Selinexor With or Without Pembrolizumab Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer With RAS Mutations. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04854434	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
394	NCT04895722	Evaluation of Co-formulated Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) Versus Other Treatments in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Cancer (CRC) (MK-1308A-008). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04895722	Nicht E7
395	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337	Nicht E2
396	NCT04976634	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Combination With Belzutifan in Multiple Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04976634	Nicht E2
397	NCT04991948	Phase 1b Study to Evaluate the Addition of a Pembrolizumab Treatment After Treatment With CYAD-101 With a FOLFOX Preconditioning in Metastatic Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04991948	Nicht E2
398	NCT05035381	PD-1 Inhibitor Combined With Bevacizumab and FOLFIRI Regimen in the Second-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05035381	Nicht E2
399	NCT05091346	A Study of E7386 in Combination With Pembrolizumab in Previously Treated Participants With Selected Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05091346	Nicht E2
400	NCT05131919	Pembrolizumab for Locally Advanced, Irresectable, Non-metastatic dMMR Colorectal Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05131919	Nicht E7
401	NCT05167409	A Study of ALX148 With Cetuximab and Pembrolizumab for Refractory Microsatellite Stable Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05167409	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
402	NCT05201612	Pembrolizumab and Olaparib in Homologous-recombination Deficient (HRD) Advanced Colorectal Cancer (CRC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05201612	Nicht E2
403	NCT05215574	Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215574	Nicht E2
404	NCT05239741	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Chinese Participants With Stage IV Colorectal Cancer (MK-3475-C66). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05239741	Nicht E7
405	NCT05256381	A Study of SOT101 in Combination With Pembrolizumab to Evaluate the Efficacy and Safety in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05256381	Nicht E2
406	NL7574	Pembrolizumab With Ataluren in Patients With Metastatic pMMR and dMMR Colorectal Cacinoma or Metastatic dMMR Endometrial Carcinoma: the ATAPEMBRO Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL7574	Nicht E2

Suche nach Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

Suche nach Studien mit Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierten Therapieregimen ± Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Substanzen (Teilpopulation A1)

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registerinträge	Eingeschlossene Registerinträge
ClinicalTrials.gov	20	20	0
EU-CTR	39	39	0
ICTRP	6	6	0
Summe	65	65	0

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT02460198	Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Participants With Previously-Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (MK-3475-164/KEYNOTE-164). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460198	Nicht E2
2	NCT02563002	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563002	Nicht E1
3	NCT02912559	Combination Chemotherapy With or Without Atezolizumab in Treating Patients With Stage III Colon Cancer and Deficient DNA Mismatch Repair. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912559	Nicht E1
4	NCT02997228	Combination Chemotherapy, Bevacizumab, and/or Atezolizumab in Treating Patients With Deficient DNA Mismatch Repair Metastatic Colorectal Cancer, the COMMIT Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997228	Nicht E1
5	NCT03050814	Standard of Care Alone or in Combination With Ad-CEA Vaccine and Avelumab in People With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer QUILT-2.004. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050814	Nicht E1
6	NCT03186326	Standard Chemotherapy vs Immunotherapie in 2 nd Line Treatment of MSI Colorectal Mestastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03186326	Nicht E7
7	NCT03435107	Durvalumab for MSI-H or POLE Mutated Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435107	Nicht E2
8	NCT04008030	A Study of Nivolumab, Nivolumab Plus Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy for the Treatment of Participants With Deficient Mismatch Repair (dMMR)/Microsatellite Instability High (MSI-H) Metastatic	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Colorectal Cancer (mCRC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04008030	
9	NCT04301557	PD1 Antibody Toripalimab and Chemoradiotherapy for dMMR/MSI-H Locally Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04301557	Nicht E2
10	NCT04304209	Pd1 Antibody Sintilimab ± Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04304209	Nicht E1
11	NCT04389151	Triplezumab Combined With CAPEOX Regimen in Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04389151	Nicht E1
12	NCT04411524	The Combination of Immunotherapy and Neoadjuvant Chemoradiotherapy in MSI-H Locally Advanced Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04411524	Nicht E1
13	NCT04715633	PD-1 Inhibitors Combined With VEGF Inhibitors for Locally Advanced dMMR/MSI-H Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04715633	Nicht E2
14	NCT04969029	Immunotherapy Versus Chemotherapy as Adjuvant Therapy for Colon Cancer With MSI-H or POLE/ POLD1 Mutations. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04969029	Nicht E1
15	NCT04988191	Toripalimab Plus Bevacizumab and Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy in Advanced MSI-H or dMMR Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04988191	Nicht E7
16	NCT05035381	PD-1 Inhibitor Combined With Bevacizumab and FOLFIRI Regimen in the Second-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05035381	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
17	NCT05118724	Atezolizumab With/Without IMM-101 in Patients With MSI-h/MMR-D Stage III Colorectal Cancer Ineligible for Oxaliplatin. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05118724	Nicht E2
18	NCT05160727	Radiotherapy Combined With Tislelizumab and Irinotecan in MSS/pMMR Recurrence and Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05160727	Nicht E2
19	NCT05236972	PD-1 Antibody For dMMR/MSI-H Stage III Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05236972	Nicht E7
20	NCT05239741	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Chinese Participants With Stage IV Colorectal Cancer (MK-3475-C66). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05239741	Nicht E2
EU-CTR			
21	2015-002024-89	A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002024-89	Nicht E1
22	2017-002442-72	RECIST 1.1 and iRECIST evaluation for patients with deficient MMR and/or MSI Metastatic Colorectal Cancer treated with nivolumab and ipilimumab. A GERCOR open-label phase II study NIPICOL C17-01. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002442-72	Nicht E2
23	2018-000040-26	A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab alone, Nivolumab in Combination with Ipilimumab, or an Investigator's Choice Chemotherapy in Participants with Microsatellite Instability High (MSI- [...]). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000040-26	Nicht E7
24	2015-001852-32	A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic (Stage IV) Mismatched	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Repair Deficient or Microsatellite I [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001852-32	
25	2020-000158-88	A Global, Multi Center, Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Fruquintinib Plus Best Supportive Care to Placebo Plus Best Supportive Care in Patients wi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000158-88	Nicht E2
26	2020-002715-21	Perioperative/Adjuvant atezolizumab with or without the immunomodulatory IMM-101 in patients with MSI-high or MMR-deficient stage III colorectal cancer ineligible for oxaliplatin-based chemotherapy [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002715-21	Nicht E2
27	2020-005114-18	A Phase 2, Multicenter, Multi Arm, Study to Evaluate MK-1308A (Co-formulated quavonlimab (MK-1308)/pembrolizumab) Versus Other Treatments in Participants with Microsatellite Instability-High (MSI- [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005114-18	Nicht E2
28	2018-001441-14	PEMBROLIZUMAB IN MMR-PROFICIENT METASTATIC COLORECTAL CANCER PHARMACOLOGICALLY PRIMED TO TRIGGER DYNAMIC HYPERMUTATION STATUS. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001441-14	Nicht E1
29	2020-004782-39	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects with HER2-overexpressing Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (DESTINY-CRC02). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004782-39	Nicht E2
30	2020-005007-40	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Combination With Belzutifan in Multiple Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022].	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005007-40	
31	2017-004509-42	A Phase Ib/ II Trial to Assess the Safety and Efficacy of CXD101 in Combination with the PD-1 Inhibitor Nivolumab in Patients with Metastatic, Previously-Treated, Microsatellite-Stable Colorectal C [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004509-42	Nicht E1
32	2016-002017-22	A First-in-Human, Open-label, Phase ½ Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Clinical Activity of JNJ-63723283, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, in Subjects with A [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002017-22	Nicht E2
33	2019-003826-25	PRESERVE 1: A Phase 3 Randomized, Double-blind Trial of Trilaciclib versus Placebo in Patients Receiving FOLFOXIRI/Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003826-25	Nicht E1
34	2019-004418-32	A MULTI-CENTER, OPEN-LABEL, PHASE 2 STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF U3-1402 IN SUBJECTS WITH ADVANCED OR METASTATIC COLORECTAL CANCER (CRC). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004418-32	Nicht E2
35	2006-006073-24	CINATRA: Chromosomal Instability and Anti-Tubulin Response Assessment: A Phase II Study of Etoposide in Metastatic Colon Carcinoma in patients with Microsatellite Instability or Chromosomal Inst [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006073-24	Nicht E2
36	2016-002001-19	A phase II open-label study with the anti-PD-L1 Atezolizumab monoclonal antibody in combination with Bevacizumab in patients with advanced chemotherapy resistant colorectal cancer and MSI-like mole [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002001-19	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
37	2011-000765-12	Phase I/IIa study of immunization with frameshift peptides administered with Montanide ISA-51 VG in patients with advanced MSI-H colorectal cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000765-12	Nicht E2
38	2020-000540-60	MOUNTAINEER: A Phase 2, Open Label Study of Tucatinib Combined with Trastuzumab in Patients with HER2+ Metastatic Colorectal Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000540-60	Nicht E2
39	2016-004575-49	MULTICENTER RANDOMIZED PHASE II STUDY COMPARING THE EFFECTIVENESS AND TOLERANCE OF AVELUMAB VERSUS STANDARD 2 nd LINE TREATMENT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH COLORECTAL METASTATIC CANCER WITH MICROS [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004575-49	Nicht E7
40	2018-000618-39	A Phase 2, Randomized, Open-Label, Multicenter, Three-Arm Trial of Sym004 versus each of its Component Monoclonal Antibodies, Futuximab and Modotuximab, in Patients with Chemotherapy-Refractory Met [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000618-39	Nicht E2
41	2018-004299-37	NIVOLUMAB plus IPILIMUMAB and TEMOZOLOMIDE in combination in microsatellite stable (MSS), MGMT silenced metastatic colorectal cancer (mCRC): the MAYA study.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004299-37	Nicht E1
42	2021-003767-10	Phase II trial of Pembrolizumab and Olaparib in homologous-recombination deficient (HRD) advanced colorectal cancer (CRC).. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003767-10	Nicht E2
43	2019-002400-40	A PROSPECTIVE, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE II STUDY TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF SELECTIVE INTERNAL RADIATION THERAPY PLUS XELOX, BEVACIZUMAB AND	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ATEZOLIZUMAB (IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR) [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002400-40	
44	2018-001400-11	A Phase ½, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 510 Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mu [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001400-11	Nicht E2
45	2018-002893-38	Phase II Study on NIVolumab in combination with FOLFOXIRI/Bevacizumab in first line chemotherapy of Advanced COloRectal cancer RASm/BRAFm patients. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002893-38	Nicht E1
46	2021-004008-16	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study of Sotorasib and Panitumumab Versus Investigator's Choice (Trifluridine and Tipiracil, or Regorafenib) for the Treatment of Pr [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004008-16	Nicht E2
47	2017-005076-26	Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005076-26	Nicht E2
48	2021-001309-60	A Phase 3 study of MK-4280A (coformulated favezelimab [MK-4280] plus pembrolizumab [MK-3475]) Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic PD-L1 positive Colorectal Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001309-60	Nicht E2
49	2020-003697-52	Systemic Neoadjuvant and adjuvant Control by Precision medicine in rectal cancer (SYNCOPE) – approach on high-risk group to reduce metastases. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003697-52	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
50	2008-000524-82	MESH: A Non-Randomised Phase II Trial of Methotrexate in Metastatic Colorectal Cancer with MSH2 Deficiency. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000524-82	Nicht E2
51	2017-001375-22	EORTC ILOC study: Phase II of immunotherapy plus local tumor ablation (RFA or stereotactic radiotherapy) in patients with colorectal cancer liver metastases. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001375-22	Nicht E2
52	2018-002010-12	Avelumab added to FOLFIRI plus Cetuximab followed by Avelumab maintenance in patients with previously untreated RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer - The phase II FIRE-6-Avelumab study. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002010-12	Nicht E1
53	2019-000935-15	CIRCULATE- CIRCULATING TUMOR DNA BASED DECISION FOR ADJUVANT TREATMENT IN COLON CANCER STAGE II. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000935-15	Nicht E1
54	2021-003028-34	A Phase ½, Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Evidence of Antitumor Activity of JAB-21822 Monotherapy and Combination Therapy i [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003028-34	Nicht E2
55	2016-004434-26	Avelumab and cetuximab in combination with FOLFOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer – The phase II AVETUX-CRC trial.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004434-26	Nicht E1
56	2019-003296-19	A Phase 1/2a Open Label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of AFM24 in Patients with Advanced Solid Cancers. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003296-19	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
57	2020-001990-53	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) plus Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy Compared with Standard of Care Therapy as First-line Int [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001990-53	Nicht E1
58	2017-001979-23	A randomized, open-label Phase II efficacy and safety study of Atezolizumab in combination with FLOT versus FLOT alone in patients with gastric cancer and adenocarcinoma of the oesophago-gastric ju [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001979-23	Nicht E1
59	2020-002533-14	REVERT – taRgeted thErapy for adVanced colorEctal canceR paTients.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002533-14	Nicht E1
ICTRP			
60	NCT04301557	PD1 Antibody Toripalimab and Chemoradiotherapy for dMMR/MSI-H Locally Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04301557	Nicht E2
61	NCT04008030	A Study of Nivolumab, Nivolumab Plus Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy for the Treatment of Participants With Deficient Mismatch Repair (dMMR)/Microsatellite Instability High (MSI-H) Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04008030	Nicht E7
62	EUCTR2018-000040-26-DE	Nivo versus Nivo/Ipi or versus other chemotherapies to treat colorectal cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000040-26-DE	Nicht E7
63	EUCTR2016-004575-49-FR	A multicenter randomized phase 2 study to compare the efficacy and safety of avelumab versus standard second line treatment, in patients with metastatic colorectal cancer (MMR) after first line treatment progression. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter:	Nicht E7

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004575-49-FR	
64	EUCTR2015-002024-89-FI	Pembrolizumab vs Chemotherapy in Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Stage IV Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002024-89-FI	Nicht E1
65	NCT02563002	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563002	Nicht E1

Suche nach Studien mit Trifluridin/Tipiracil (Teilpopulation A2)

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	72	72	0
EU-CTR	37	37	0
ICTRP	115	115	0
Summe	224	224	0

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT04073615	Phase 1b/2 Study of Rivoceranib and Trifluridine/Tipiracil for Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04073615	Nicht E7
2	NCT05328908	A Study of Nivolumab-relatlimab Fixed-dose Combination Versus Regorafenib or TAS-102 in Participants With Later-lines of Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05328908	Nicht E1
3	NCT05004831	Fruquintinib Combined With TAS-102 in the Treatment of Patients With Advanced Metastatic CRC. ClinicalTrials.gov.	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05004831	
4	NCT04776148	Study of Lenvatinib (MK-7902/E7080) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) Versus Standard of Care in Participants With Metastatic Colorectal Cancer (MK-7902-017/E7080-G000-325/LEAP-017). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04776148	Nicht E1
5	NCT03223779	Study of TAS-102 Plus Radiation Therapy for the Treatment of the Liver in Patients With Hepatic Metastases From Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223779	Nicht E2
6	NCT05007132	Trifluridine/ Tipiracil Plus Panitumumab Versus Trifluridine/ Tipiracil Plus Bevacizumab as First-line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05007132	Nicht E2
7	NCT02613221	A Phase I/II Study for the Safety and Efficacy of Panitumumab in Combination With TAS-102 for Patients With Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02613221	Nicht E2
8	NCT05155124	Safety of Cetuximab and Trifluridin Tipiracil as the Third-line Therapy in the RASwt mCRC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05155124	Nicht E2
9	NCT04683965	Pemetrexed and TAS-102 in Combination With Bevacizumab in Refractory Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04683965	Nicht E2
10	NCT02860546	A Study Evaluating TAS-102 Plus Nivolumab in Patients With MSS CRC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02860546	Nicht E2
11	NCT04450836	Sequences Of REGorafenib And Trifluridine/Tipiracil in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04450836	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
12	NCT02654639	Ph 2 Study of TAS-102 / Bevacizumab Maintenance Therapy Post Induction Chemotherapy in Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654639	Nicht E2
13	NCT05198934	Sotorasib and Panitumumab Versus Investigator's Choice for Participants With Kirsten Rat Sarcoma (KRAS) p.G12C Mutation. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05198934	Nicht E7
14	NCT03974594	Bioequivalence Study of Trifluridine and Tipiracil Tablets in Colorectal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03974594	Nicht E2
15	NCT05223673	Phase 3 Study of Futuximab/Modotuximab in Combination With Trifluridine/Tipiracil Versus Trifluridine/Tipiracil Single Agent in Participants With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05223673	Nicht E7
16	NCT05201352	Evaluation of Efficacy of Trifluridine/Tipiracil Plus an Anti-IL-1 α True Human Antibody Versus Trifluridine/Tipiracil Plus Placebo in Metastatic Colorectal Cancer Patients After Failure of Oxaliplatin, Irinotecan, Fluoropyrimidine. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05201352	Nicht E7
17	NCT03665506	Trifluridin/tipirACil in meTastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03665506	Nicht E7
18	NCT04564898	Trifluridine/Tipiracil in Combination With Capecitabine and Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer Patients.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04564898	Nicht E2
19	NCT03306394	A Study of Trifluridine/Tipiracil (Also Known as S 95005 or TAS-102) in Patients With a Pretreated Colorectal Cancer That Has Spread (Metastatic).. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03306394	Nicht E1
20	NCT05266820	Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) With or Without Thalidomide for the Treatment of Metastatic Colorectal	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05266820	
21	NCT04737187	Phase III Study of Trifluridine/Tipiracil in Combination With Bevacizumab vs Trifluridine/Tipiracil Single Agent in Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04737187	Nicht E1
22	NCT05343013	TAS-102 in ctDNA-defined Minimal Residual Disease in Colorectal Cancer After Completion of Adjuvant Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05343013	Nicht E7
23	NCT04457297	Initial Attack on Latent Metastasis Using TAS-102 for ctDNA Identified Colorectal Cancer Patients After Curative Resection. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04457297	Nicht E1
24	NCT03799731	Study for Evaluation of Murlentamab (GM102) Anti-tumoral Activity in Colorectal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03799731	Nicht E2
25	NCT01955837	Study of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) in Patients With Metastatic Colorectal Cancer in Asia. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955837	Nicht E1
26	NCT03031691	A Study of Brontictuzumab With Chemotherapy for Subjects With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03031691	Nicht E2
27	NCT02743221	A Study Evaluating S 95005 Plus Bevacizumab and Capecitabine Plus Bevacizumab in Patients With Previously Untreated Colorectal Cancer Who Are Non-eligible for Intensive Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743221	Nicht E2
28	NCT01607957	Study of TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022].	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01607957	
29	NCT03909724	Pulsatile High-dose Sunitinib Versus TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma (mCRC). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03909724	Nicht E1
30	NCT02848079	TAS-OX for Refractory Metastatic Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02848079	Nicht E2
31	NCT03520946	RAMucirumab in Combination With TAS102 vs. TAS102 Alone in Chemotherapy Refractory Metastatic Colorectal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520946	Nicht E1
32	NCT03274882	Study of Efficacy and Safety of S 95005 (TAS-102) in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Who Failed Standard Chemotherapies. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03274882	Nicht E7
33	NCT02286492	Expanded Access Study of TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02286492	Nicht E7
34	NCT03305913	Regorafenib in Combination With TAS-102 in Subjects With Metastatic Colorectal Cancer Who Have Progressed After Standard Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03305913	Nicht E2
35	NCT05314101	TAS-102 Combined With Bevacizumab and Tislelizumab Third-line or Above in the Treatment of Liver Metastasis in Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05314101	Nicht E2
36	NCT01896856	Phase I/II Study of SGI-110 With Irinotecan Versus Regorafenib or TAS-102 in Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896856	Nicht E7
37	NCT03869892	Phase III Study in First-line Treatment of Patients With Metastatic Colorectal Cancer Who Are Not Candidate for	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Intensive Therapy.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03869892	
38	NCT04965870	A Study of Trifluridine/ Tipiracil in Chemorefractory mCRC in Greece. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04965870	Nicht E7
39	NCT05077839	Trifluridine/Tipiracil Combined With Oxaliplatin and Bevacizumab Versus XELOX Plus Bevacizumab in mCRC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05077839	Nicht E2
40	NCT04854434	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Selinexor With or Without Pembrolizumab Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer With RAS Mutations. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04854434	Nicht E1
41	NCT02848443	Study of S 95005 in Combination With Oxaliplatin in Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02848443	Nicht E2
42	NCT03717038	Sym004 Versus TAS-102 in Patients With mCRC. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03717038	Nicht E1
43	NCT03981614	Binimetinib and Palbociclib or TAS-102 in Treating Patients With KRAS and NRAS Mutant Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03981614	Nicht E1
44	NCT03844620	Circulating Cell-Free Tumor DNA Testing in Guiding Treatment for Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03844620	Nicht E1
45	NCT05064059	A Study of Coformulated Favezelimab/Pembrolizumab (MK-4280A) Versus Standard of Care in Subjects With Previously Treated Metastatic PD-L1 Positive Colorectal Cancer (MK-4280A-007). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05064059	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
46	NCT04166604	LONsurf and G-CSF Use: Being On A Right Dose-intensity to Optimize Treatment Efficacy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04166604	Nicht E7
47	NCT04868773	Study of Cabozantinib Plus TAS102 in mCRC as Salvage Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04868773	Nicht E2
48	NCT05130060	A Vaccine (PolyPEPI1018 Vaccine) and TAS-102 for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05130060	Nicht E2
49	NCT05356897	Tucatinib Combined With Trastuzumab and TAS-102 for the Treatment of HER2 Positive Metastatic Colorectal Cancer in Molecularly Selected Patients, 3T Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05356897	Nicht E2
50	NCT04109924	TAS-102, Irinotecan, and Bevacizumab for the Treatment of Pre-treated Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer, the TABAsCO Study. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04109924	Nicht E2
51	NCT03992456	Panitumumab, Regorafenib, or TAS-102, in Treating Patients With Metastatic and/or Unresectable RAS Wild-Type Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03992456	Nicht E7
52	NCT03616574	First-in-human Study of CA102N Monotherapy and CA102N Combined With Trifluridine/Tipiracil (LONSURF) in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03616574	Nicht E2
53	NCT04701476	TATE and Pembrolizumab (MK3475) in mCRC and NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04701476	Nicht E2
54	NCT04294264	TAS-102 and Oxaliplatin for the Treatment of Refractory Stage IV Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04294264	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
55	NCT03317119	Trametinib and Trifluridine and Tipiracil Hydrochloride in Treating Patients With Colon or Rectal Cancer That is Advanced, Metastatic, or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03317119	Nicht E2
56	NCT04511039	Trifluridine/Tipiracil and Talazoparib for the Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic Colorectal or Gastroesophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04511039	Nicht E2
57	NCT04054908	Gut Microbiome in Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04054908	Nicht E4
58	NCT04920032	Study of ctDNA Guided Change in Tx for Refractory Minimal Residual Disease in Colon Adenocarcinomas. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04920032	Nicht E2
59	NCT03368963	TAS102 in Combination With NAL-IRI in Advanced GI Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03368963	Nicht E2
60	NCT03251612	Predictive Value of Drug Sensitivity Testing Tumorspheres From Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251612	Nicht E7
61	NCT04775862	A Prospective Study Utilizing Circulating Cell Free DNA (cfDNA) Use in the Detection of RAS Mutations in Patients With Advanced Colorectal Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04775862	Nicht E7
62	NCT05274204	Individual Patient Expanded Access to CA102N. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05274204	Nicht E2
63	NCT04177602	Evaluating Trifluridine/Tipiracil Based Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer - The Phase I/II TARC Trial. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04177602	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
64	NCT04104139	TAS-102 With Concurrent Radiation for the Treatment of Untreated Resectable Stage II-III Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04104139	Nicht E2
65	NCT03297710	TAS-102 and Radiation Therapy in Treating Patients With Rectal Cancer That Is Locally Recurrent, Metastatic, or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03297710	Nicht E2
66	NCT05062889	Exploiting Circulating Tumour DNA to Intensify the Postoperative Treatment Resected Colon Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05062889	Nicht E1
67	NCT04417699	SHOrt Course Radiation and TASOX (TAS102 Plus Oxaliplatin) Chemotherapy in Operable Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04417699	Nicht E2
68	NCT02288078	Oral Steroids for Regorafenib-induced Fatigue/Malaise in Unresectable mCRC (KSCC1402/HGCSG1402). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02288078	Nicht E2
69	NCT03761914	Galinpepimut-S in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03761914	Nicht E2
70	NCT02602327	Tas-102 and Radioembolization With 90Y Resin Microspheres for Chemo-refractory Colorectal Liver Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02602327	Nicht E2
71	NCT01519817	Cancer Vaccine Targeting Brachyury Protein in Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519817	Nicht E2
72	NCT03251378	A Multi-Center, Open-Label Study of Fruquintinib in Solid Tumors, Colorectal, and Breast Cancer. ClinicalTrials.gov.	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251378	
EU-CTR			
73	2021-003151-41	A randomised, open-label, multi-centre, two-arm Phase 3 study comparing futuximab/modotuximab in combination with trifluridine/tipiracil to trifluridine/tipiracil single agent with a Safety Lead-In [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003151-41	Nicht E7
74	2017-000292-83	Prospective, Multicenter, Open-label Phase IV trial of Trifluridine/Tipiracil to Evaluate the Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000292-83	Nicht E1
75	2020-001976-14	An open-label, randomised, phase III study comparing trifluridine/tipiracil in combination with bevacizumab to trifluridine/tipiracil monotherapy in patients with refractory metastatic colorectal c [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001976-14	Nicht E1
76	2012-000109-66	RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PHASE 3 STUDY OF TAS-102 PLUS BEST SUPPORTIVE CARE (BSC) VERSUS PLACEBO PLUS BSC IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER REFRACTORY TO STANDARD CHEMOTHERAPIES. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000109-66	Nicht E1
77	2020-000158-88	A Global, Multi Center, Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Fruquintinib Plus Best Supportive Care to Placebo Plus Best Supportive Care in Patients wi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000158-88	Nicht E2
78	2016-005241-23	Lonsurf - RII Lonsurf (TAS-102) with or without bevacizumab in patients with chemo-refractory metastatic colorectal cancer. A randomized phase II study. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005241-23	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
79	2020-000923-37	A phase ½ study exploring the safety and activity of Trifluridine/tipiracil in combination with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer patients.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000923-37	Nicht E2
80	2021-001309-60	A Phase 3 study of MK-4280A (coformulated favezelimab [MK-4280] plus pembrolizumab [MK-3475]) Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic PD-L1 positive Colorectal Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001309-60	Nicht E1
81	2015-004544-18	An open-label, randomised, non-comparative phase 2 study evaluating S 95005 (TAS-102) plus bevacizumab and capecitabine plus bevacizumab in patients with previously untreated metastatic COlorectal [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004544-18	Nicht E2
82	2019-000276-41	Study on the effects of an OCT2/MATE1 substrate (metformin) and inhibitor (cimetidine) on the exposure of trifluridine/tipiracil (Lonsurf®) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC).. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000276-41	Nicht E2
83	2021-004008-16	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study of Sotorasib and Panitumumab Versus Investigator's Choice (Trifluridine and Tipiracil, or Regorafenib) for the Treatment of Pr [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004008-16	Nicht E7
84	2016-002311-18	An open-label early access phase IIIb study of trifluridine / tipiracil (S 95005/TAS-102) in patients with a pretreated metastatic colorectal cancer.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002311-18	Nicht E1
85	2019-004223-20	Prospective, randomized, open, multicenter Phase II trial to investigate the efficacy of trifluridine/tipiracil plus panitumumab versus trifluridine/tipiracil plus bevacizumab as first-line treatme [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter:	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004223-20	
86	2020-004289-20	A Phase 3 Randomized Study of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Standard of Care in Participants with Metastatic Colorectal Cancer Who Have Received and Progressed On or After or [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004289-20	Nicht E1
87	2018-000627-13	OPEN, NON CONTROLLED, PARALLEL COHORTS, MULTICENTER, PHASE 2A STUDY FOR THE EVALUATION OF THE ANTITUMOR ACTIVITY OF GM102 SINGLE AGENT AND IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000627-13	Nicht E2
88	2019-004196-39	A randomized, phase II study comparing the sequences of regorafenib and trifluridine/tipiracil, after failure of standard therapies in patients with metastatic colorectal cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004196-39	Nicht E7
89	2018-001600-12	Phase II randomized study evaluating the efficacy of panitumumab (VEctibix) and Trifluridine-Tipiracil (LOnsurf) in pretreated RAS wild type metastatic colorectal cancer patients: the VELO trial. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001600-12	Nicht E7
90	2020-004636-25	A phase II study to evaluate the rate of cardiovascular events during trifluridine/tipiracil +/-oxaliplatin treatment in colorectal/oesogastric adenocarcinoma patients that have experienced a pas [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004636-25	Nicht E1
91	2018-000618-39	A Phase 2, Randomized, Open-Label, Multicenter, Three-Arm Trial of Sym004 versus each of its Component Monoclonal Antibodies, Futuximab and Modotuximab, in Patients with Chemotherapy-Refractory Met [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022].	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000618-39	
92	2016-002001-19	A phase II open-label study with the anti-PD-L1 Atezolizumab monoclonal antibody in combination with Bevacizumab in patients with advanced chemotherapy resistant colorectal cancer and MSI-like mole [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002001-19	Nicht E2
93	2017-004059-22	An open-label, randomised, phase III Study cOmparing trifLuridine/tipiracil (S 95005) in combination with bevacizumab to capecitabine in combination with bevacizumab in firST-line treatment of pati [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004059-22	Nicht E2
94	2017-004162-99	RAMTAS A Phase III study of RAMucirumab in combination with TAS102 vs. TAS102 monotherapy in chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer patients. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004162-99	Nicht E1
95	2017-000456-26	Predictive value of in-vitro testing anti-cancer therapy sensitivity on tumorspheres from patients with metastatic colorectal cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000456-26	Nicht E7
96	2017-001830-24	A Study Of Nivolumab In Combination With Trametinib With Or Without Ipilimumab In Participants With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancers. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001830-24	Nicht E2
97	2013-003184-62	A phase I study of SGI-110 combined with irinotecan followed by a randomized phase II study of SGI-110 combined with irinotecan versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003184-62	Nicht E2
98	2017-000364-15	A randomized phase II/III study of pulsatile high-dose sunitinib versus TAS-102 in patients with metastatic	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		colorectal carcinoma (mCRC).. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000364-15	
99	2019-000674-28	A phase II trial evaluating the activity of cabozantinib in pre-treated patients with metastatic colorectal cancer (mCRC).. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000674-28	Nicht E2
100	2016-001508-45	Phase II clinical trial to evaluate the efficacy of FOLFIRI + aflibercept in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with oxaliplatin with or without ACE polymorphisms. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001508-45	Nicht E2
101	2016-003657-15	A Two-Part, Open-Label Phase ½ Study to Evaluate Pharmacodynamic Effects and Safety of Olaptesed Pegol Monotherapy and Safety and Efficacy of Olaptesed Pegol / Pembrolizumab Combination Therapy i [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter:	Nicht E2
102	2018-002231-24	A randomized phase III trial assessing a regorafenib-irinotecan combination (REGIRI) versus regorafenib alone in metastatic colorectal cancer patients after failure of standard therapies, according [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002231-24	Nicht E2
103	2019-000138-20	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AL001 in Heterozygous Carriers of Granulin or C9ORF72 Mutations Causative of [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000138-20	Nicht E1
104	2014-001489-85	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalating, Phase 2a Safety, Tolerability, and Pharmacodynamic Study of Two Doses of an Histone Deacetylase Inhibitor (FRM-0334) in Subjects wit [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001489-85	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
105	2021-002251-11	A Phase 2a Study of TPN-101 in Patients with C9ORF72 ALS/FTD (Amyotrophic Lateral Sclerosis and/or Frontotemporal Dementia). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002251-11	Nicht E1
106	2012-000095-42	A double-blind, randomised, placebo controlled Phase III study of nintedanib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients with colorectal cancer refractory to standard therap [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000095-42	Nicht E2
107	2006-005476-40	PHASE 2 SINGLE-ARM, OPEN LABEL STUDY OF IRINOTECAN IN COMBINATION WITH TEMOZOLOMIDE IN CHILDREN WITH RECURRENT OR REFRACTORY MEDULLOBLASTOMA AND IN CHILDREN WITH NEWLY DIAGNOSED HIGH-GRADE GLIOMA. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005476-40	Nicht E1
108	2009-017905-13	A randomized, 3 arm, multicentre, phase III study to evaluate the efficacy and the safety of T-DM1 combined with pertuzumab or T-DM1 combined with pertuzumab-placebo (blinded for pertuzumab), versu [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017905-13	Nicht E1
109	2009-016019-39	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY OF S-1 AND CISPLATIN COMPARED WITH 5-FU AND CISPLATIN IN PATIENTS WITH METASTATIC DIFFUSE GASTRIC CANCER PREVIOUSLY UNTREATED WITH CHEMOTHERAPY. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016019-39	Nicht E1
ICTRP			
110	NCT05223673	Phase 3 Study of Futuximab/Modotuximab in Combination With Trifluridine/Tipiracil Versus Trifluridine/Tipiracil Single Agent in Participants With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter:	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05223673	
111	JPRN-jRCTs031210544	JCOG2014: Randomized phase III study of bi-weekly trifluridine/tipiracil plus bevacizumab vs trifluridine/tipiracil alone for chemorefractory metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031210544	Nicht E7
112	NCT05198934	Sotorasib and Panitumumab Versus Investigator's Choice for Participants With Kirsten Rat Sarcoma (KRAS) p.G12C Mutation. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05198934	Nicht E7
113	NCT05201352	Evaluation of Efficacy of Trifluridine/Tipiracil Plus an Anti-IL-1a True Human Antibody Versus Trifluridine/Tipiracil Plus Placebo in Metastatic Colorectal Cancer Patients After Failure of Oxaliplatin, Irinotecan, Fluoropyrimidine. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05201352	Nicht E7
114	NCT05155124	Safety of Cetuximab in Combination With Trifluridin Tipiracil in the Third-line Treatment of RASwt Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05155124	Nicht E2
115	EUCTR2021-004008-16-GR	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study of Sotorasib and Panitumumab Versus Investigator's Choice (Trifluridine and Tipiracil, or Regorafenib) for the Treatment of Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer Subjects with KRAS p.G12C Mutation - Sotorasib and Panitumumab Versus Investigator's Choice for Subjects with KRAS p.G12C Mutation. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004008-16-GR	Nicht E7
116	EUCTR2021-004008-16-ES	Sotorasib and Panitumumab Versus Investigator's Choice for Subjects with KRAS p.G12C Mutation. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004008-16-ES	Nicht E7
117	NCT05130060	A Vaccine (PolyPEPI1018 Vaccine) and TAS-102 for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2022.	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05130060	
118	EUCTR2021-003151-41-FI	A study of futuximab/modotuximab in combination with trifluridine/tipiracil in participants with previously treated colorectal cancer that has spread (metastatic). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003151-41-FI	Nicht E7
119	EUCTR2021-003151-41-DK	A study of futuximab/modotuximab in combination with trifluridine/tipiracil in participants with previously treated colorectal cancer that has spread (metastatic). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003151-41-DK	Nicht E7
120	NCT05077839	Trifluridine/Tipiracil Combined With Oxaliplatin and Bevacizumab Versus XELOX Plus Bevacizumab in mCRC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05077839	Nicht E2
121	NCT05062889	Exploiting Circulating Tumour DNA to Intensify the Postoperative Treatment Resected Colon Cancer Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05062889	Nicht E1
122	NCT05007132	Trifluridine/ Tipiracil Plus Panitumumab Versus Trifluridine/ Tipiracil Plus Bevacizumab as First-line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05007132	Nicht E2
123	NCT05004831	Fruquintinib Combined With TAS-102 in the Treatment of Patients With Advanced Metastatic CRC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05004831	Nicht E2
124	EUCTR2021-001309-60-ES	MK-4280A Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic PD-L1 positive Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001309-60-ES	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
125	EUCTR2021-001309-60-DE	MK-4280A Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic PD-L1 positive Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001309-60-DE	Nicht E1
126	NCT04965870	A Study of Trifluridine/ Tipiracil in Chemorefractory mCRC in Greece. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04965870	Nicht E7
127	ChiCTR2100047021	A randomized, controlled, multicenter clinical trial of Fruquintinib combined with TAS-102 with Fruquintinib in the treatment of advanced metastatic colorectal cancer with standard treatment failure. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047021	Nicht E2
128	NCT04920032	Study of ctDNA Guided Change in Tx for Refractory Minimal Residual Disease in Colon Adenocarcinomas. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04920032	Nicht E2
129	NCT04894123	Cardiovascular Events From Trifluridine/Tipiracil +/- Oxaliplatin in Colorectal/Oesogastric Adenocarcinoma Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04894123	Nicht E1
130	NCT04868773	Study of Cabozantinib Plus TAS102 in mCRC as Salvage Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04868773	Nicht E2
131	NCT04854434	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Selinexor With or Without Pembrolizumab Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer With RAS Mutations. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04854434	Nicht E1
132	EUCTR2019-004223-20-DE	Prospective, randomized, open, multicenter Phase II trial to investigate the efficacy of trifluridine/tipiracil plus panitumumab versus trifluridine/tipiracil plus bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: FIRE 8;	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		AIO-KRK/YMO-0519. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004223-20-DE	
133	NCT04737187	Phase III Study of Trifluridine/Tipiracil in Combination With Bevacizumab vs Trifluridine/Tipiracil Single Agent in Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04737187	Nicht E1
134	EUCTR2020-004289-20-DE	A Phase 3 Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Participants with Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004289-20-DE	Nicht E1
135	EUCTR2020-004636-25-FR	Incidence of cardiovascular events in patients with esophageal/stomach or colorectal cancer treated by trifluridine/tipiracil +/- oxaliplatin after an episode of cardiac angina-related thoracic pain in the adjuvant or metastatic setting. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004636-25-FR	Nicht E1
136	NCT04564898	Trifluridine/Tipiracil in Combination With Capecitabine and Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04564898	Nicht E2
137	NCT04511039	Trifluridine/Tipiracil and Talazoparib for the Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic Colorectal or Gastroesophageal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04511039	Nicht E2
138	EUCTR2020-001976-14-HU	A study of trifluridine/tipiracil and bevacizumab in patients with resistant colorectal cancer that has spread (metastatic). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001976-14-HU	Nicht E1
139	EUCTR2020-001976-14-FR	A study of trifluridine/tipiracil and bevacizumab in patients with resistant colorectal cancer that has spread (metastatic). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter:	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001976-14-FR	
140	NCT04457297	Initial Attack on Latent Metastasis Using TAS-102 for ct DNA Identified Colorectal Cancer Patients After Curative Resection. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04457297	Nicht E1
141	NCT04450836	Sequences Of REGorafenib And Trifluridine/Tipiracil in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04450836	Nicht E2
142	EUCTR2019-004196-39-FR	A randomized, phase II study comparing the sequences of regorafenib and trifluridine/tipiracil, after failure of standard therapies in patients with metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004196-39-FR	Nicht E2
143	NCT04417699	SHOrt Course Radiation and TASOX (TAS102 Plus Oxaliplatin) Chemotherapy in Operable Rectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04417699	Nicht E2
144	NCT04294264	TAS-102 and Oxaliplatin for the Treatment of Refractory Stage IV Colon Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04294264	Nicht E2
145	NCT04177602	Evaluating Trifluridine/Tipiracil Based Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer - The Phase I/II TARC Trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04177602	Nicht E2
146	NCT04166604	LONsurf and G-CSF Use: Being On A Right Dose-intensity to Optimize Treatment Efficacy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04166604	Nicht E1
147	NL8081	A randomized phase II study of pulsatile high-dose sunitinib versus TAS-102 in patients with metastatic colorectal carcinoma (mCRC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum:	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL8081	
148	NL8067	Study on the effects of an OCT2/MATE1 substrate (metformin) and inhibitor (cimetidine) on the exposure of trifluridine/tipiracil (Lonsurf®) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL8067	Nicht E2
149	NCT04109924	TAS-102, Irinotecan, and Bevacizumab for the Treatment of Pre-treated Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer, the TABAsCO Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04109924	Nicht E2
150	NCT04104139	TAS-102 With Concurrent Radiation for the Treatment of Untreated Resectable Stage II-III Rectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04104139	Nicht E2
151	NCT04073615	Phase 1b/2 Study of Rivoceranib and Trifluridine/Tipiracil for Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04073615	Nicht E7
152	NCT03992456	Panitumumab, Regorafenib, or TAS-102, in Treating Patients With Metastatic and/or Unresectable RAS Wild-Type Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03992456	Nicht E7
153	NCT03981614	Binimetinib and Palbociclib or TAS-102 in Treating Patients With KRAS and NRAS Mutant Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03981614	Nicht E1
154	NCT03974594	Bioequivalence Study of Trifluridine and Tipiracil Tablets in Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03974594	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
155	JPRN-jRCTs041180156	A phase II trial of TAS-102 in combination with cetuximab for metastatic colorectal cancer patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041180156	Nicht E2
156	JPRN-jRCTs051180184	BiTS Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180184	Nicht E2
157	JPRN-jRCTs031180424	TAS-CC4 Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180424	Nicht E2
158	JPRN-jRCTs061180069	Phase 1 Trial of Lonsurf with Irinotecan and Bevacizumab. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs061180069	Nicht E2
159	JPRN-jRCTs031180382	SOAC1701. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180382	Nicht E2
160	JPRN-jRCT1051180117	Switch Maintenance Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1051180117	Nicht E2
161	NCT03844620	Circulating Cell-Free Tumor DNA Testing in Guiding Treatment for Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844620	Nicht E1
162	NCT03799731	Study for Evaluation of GM102 Anti-tumoral Activity in Colorectal Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03799731	Nicht E2
163	NCT03909724	Pulsatile High-dose Sunitinib Versus TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma (mCRC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03909724	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
164	NCT03717038	Sym004 Versus TAS-102 in Patients With mCRC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03717038	Nicht E1
165	CTRI/2018/10/016054	Bioequivalence study in Metastatic Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/016054	Nicht E1
166	NCT03665506	Trifluridin/tipirACil in meTastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03665506	Nicht E1
167	NCT03616574	Phase 1,Two-part (Dose Escalation, Dose Expansion), Multicenter,Non-randomized,Open-label, Multiple Dose, First-in-human Study of CA102N Monotherapy and of CA102N Combined With Trifluridine/Tipiracil (LONSURF) in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03616574	Nicht E2
168	NCT03520946	RAMucirumab in Combination Wth TAS102 vs. TAS102 Alone in Chemotherapy Refractory Metastatic Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03520946	Nicht E1
169	EUCTR2018-000627-13-CZ	This is an exploratory study (phase 2a) assessing the antitumor activity (capability to control or reduce the tumor itself and/or metastases) of GM102, a monoclonal antibody, administered alone or in combination with a chemotherapy in patients with previously treated colorectal cancer. The open study means that the medical staff, the patient and the sponsor or its delegates know exactly the study treatment given to the patient. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000627-13-CZ	Nicht E2
170	EUCTR2017-004162-99-DE	Comparison of a standard chemotherapy with additional medication (Ramucirumab) in one group for patients with metastatic colorectal cancer after chemotherapie. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004162-99-DE	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
171	JPRN-UMIN000031790	TAS-102 and Bevacizumab as salvage line chemotherapy for colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031790	Nicht E2
172	JPRN-UMIN000030030	TAS-102 and Bevacizumab as third line chemotherapy for colorectal cancer. Phase 2 trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030030	Nicht E2
173	NCT03869892	Phase III Study in First-line Treatment of Patients With Metastatic Colorectal Cancer Who Are Not Candidate for Intensive Therapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03869892	Nicht E2
174	JPRN-UMIN000031317	Phase II study of TAS-102 plus bevacizumab as maintenance therapy after induction chemotherapy with bevacizumab, oxaliplatin, and fluoropyrimidine in patients with metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031317	Nicht E2
175	EUCTR2017-004059-22-ES	Phase III study in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer who are not candidate for intensive therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004059-22-ES	Nicht E2
176	NTR6957	Intestinal microbiota in colorectal cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6957	Nicht E7
177	EUCTR2017-004059-22-IE	Phase III study in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer who are not candidate for intensive therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004059-22-IE	Nicht E2
178	ISRCTN90009147	Trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) quality of life study in mCRC patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter:	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN90009147	
179	NCT03368963	TAS102 in Combination With NAL-IRI in Advanced GI Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03368963	Nicht E2
180	NCT03317119	Trametinib and Trifluridine and Tipiracil Hydrochloride in Treating Patients With Colon or Rectal Cancer That is Advanced, Metastatic, or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03317119	Nicht E2
181	JPRN-UMIN000029198	Biweekly TAS-102 with Bevacizumab combination study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029198	Nicht E2
182	NCT03297710	TAS-102 and Radiation Therapy in Treating Patients With Rectal Cancer That Is Locally Recurrent, Metastatic, or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03297710	Nicht E2
183	DRKS00012977	Prospective, Multicenter, Open-label Phase IV trial of Trifluridine/Tipiracil to Evaluate the Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012977	Nicht E1
184	NCT03305913	Regorafenib in Combination With TAS-102 in Subjects With Metastatic Colorectal Cancer Who Have Progressed After Standard Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03305913	Nicht E2
185	ACTRN12617001190392	An open label dose-finding, safety and tolerability study of Panitumumab, Irinotecan, Trifluridine/Tipiracil in RAS wild-type patients with metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001190392	Nicht E2
186	NCT03306394	A Study of Trifluridine/Tipiracil (Also Known as S 95005 or TAS-102) in Patients With a Pretreated Colorectal Cancer	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		That Has Spread (Metastatic). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03306394	
187	NCT03223779	Study of TAS-102 Plus Radiation Therapy for the Treatment of the Liver in Patients With Hepatic Metastases From Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03223779	Nicht E2
188	EUCTR2017-000292-83-DE	Prospective, Multicenter, Open-label Phase IV trial of Trifluridine/Tipiracil to Evaluate the Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000292-83-DE	Nicht E1
189	JPRN-JapicCTI-173618	Phase 2/3 study of fluoropyrimidine and irinotecan plus bevacizumab versus trifluridine/tipiracil plus bevacizumab as second-line for metastatic colorectal cancer (TRUSTY). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173618	Nicht E2
190	JPRN-UMIN000027210	A phase II trial of TAS-102 in combination with cetuximab for patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer refractory to previous anti-EGFR antibodies(WJOG8916G). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027210	Nicht E2
191	JPRN-UMIN000026043	Phase 2 trial of TAS-102 plus bevacizumab in patients with advanced/recurrent colorectal cancer who had previously received on oxaliplatin, irinotecan and fluoropyrimidine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026043	Nicht E2
192	EUCTR2016-005241-23-DK	Lonsurf - RII. Lonsurf (TAS-102) with or without bevacizumab in patients with chemo-refractory metastatic colorectal cancer. A randomized phase II study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005241-23-DK	Nicht E1
193	NCT03031691	A Study of Brontictuzumab With Chemotherapy for Subjects With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter:	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03031691	
194	EUCTR2016-002311-18-FR	An early access study of trifluridine / tipiracil (S 95005/TAS-102) in patients with a pretreated metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002311-18-FR	Nicht E1
195	ISRCTN14228310	Study of efficacy and safety of S 95005 (TAS-102) in patients with metastatic colorectal cancer who failed standard chemotherapies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14228310	Nicht E1
196	JPRN-UMIN000022437	TAS-102 and Bevacizumab as second line chemotherapy for colorectal cancer. Phase 2 trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022437	Nicht E2
197	JPRN-UMIN000022438	TAS-102 and Bevacizumab as third line chemotherapy for colorectal cancer. Phase 2 trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022438	Nicht E2
198	NCT02848079	TAS-OX for Refractory Metastatic Colon Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02848079	Nicht E2
199	EUCTR2016-002311-18-ES	An early access study of trifluridine / tipiracil (S 95005/TAS-102) in patients with a pretreated metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002311-18-ES	Nicht E1
200	NCT02860546	A Study Evaluating TAS-102 Plus Nivolumab in Patients With MSS CRC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02860546	Nicht E2
201	JPRN-UMIN000022705	A phase II study of TAS-102 plus Bevacizumab therapy for advanced/recurrent colorectal cancer with difficulty on intensive chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter:	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022705	
202	JPRN-UMIN000022535	A phase II study for the safety and efficacy of TAS-102 and Bevacizumab for patients with unresectable colorectal cancer considering Oxaliplatin to stop and go. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022535	Nicht E2
203	JPRN-UMIN000021664	TAS-102 plus Bevacizumab combination as salvage therapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer, phase 2 trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021664	Nicht E2
204	NCT02848443	Study of S 95005 in Combination With Oxaliplatin in Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02848443	Nicht E2
205	JPRN-UMIN000020240	TAS-102 plus Bevacizumab combination as first-line treatment in elderly patients with metastatic colorectal cancer, phase 2 trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020240	Nicht E2
206	NCT02654639	Ph 2 Study of TAS-102 / Bevacizumab Maintenance Therapy Post Induction Chemotherapy in Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02654639	Nicht E2
207	EUCTR2015-004544-18-GB	A phase 2 study evaluating S 95005 plus bevacizumab and capecitabine plus bevacizumab in patients with previously untreated colorectal cancer who are non-eligible for intensive therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004544-18-GB	Nicht E2
208	JPRN-UMIN000019828	A phase I study of irinotecan, bevacizumab and biweekly TAS-102 in Japanese patients with metastatic colorectal cancer refractory to fluoropyrimidine and oxaliplatin. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter:	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019828	
209	JPRN-UMIN000019876	A phase I/II study for the safety and efficacy of Panitumumab in combination with TAS-102 for patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019876	Nicht E2
210	NCT02602327	Tas-102 and Radioembolization With 90Y Resin Microspheres for Chemo-refractory Colorectal Liver Metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02602327	Nicht E2
211	JPRN-UMIN000019004	Phase 1 Trial of Lonsurf with Irinotecan and Bevacizumab in Patients with Unresectable Metastatic Colorectal Cancer(mCRC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019004	Nicht E2
212	JPRN-UMIN000017589	A phase II study of an oral nucleoside antitumor agent consisting trifluridine and tipiracil hydrochloride for previously fluoropyrimidine-treated elderly patients with unresectable or recurrent colorectal cancer (T-CORE1401). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017589	Nicht E1
213	JPRN-UMIN000017114	Multicenter Phase 1b/2 Trial of Nintedanib with TAS-102 in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) who had the progression or intolerant to standard therapies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017114	Nicht E2
214	JPRN-UMIN000015764	A phase I/II study of Lonsurf combined with Oxaliplatin in metastatic colorectal cancer patients refractory to standard chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015764	Nicht E2
215	NCT02286492	Expanded Access Study of TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter:	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02286492	
216	JPRN-JapicCTI-142659	Use-results survey for Lonsurf combination tablet T15 & Lonsurf combination tablet T20. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142659	Nicht E1
217	JPRN-UMIN000012883	Multicenter Phase 1b/2 Trial of TAS-102 with Bevacizumab in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) who had the progression or intolerant to standard therapies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012883	Nicht E2
218	EUCTR2013-003184-62-NL	A two stage study of the new drug SGI-110 when it is combined with the drug irinotecan to firstly find the best treatment dose to use and to secondly compare the effects of this combination of medicines with the effects of the drug regorafenib in patients who have already had treatment for metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003184-62-NL	Nicht E2
219	NCT01955837	Study of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) in Patients With Metastatic Colorectal Cancer in Asia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01955837	Nicht E1
220	NCT01896856	Phase I/II Study of SGI-110 With Irinotecan Versus Regorafenib or TAS-102 in Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01896856	Nicht E7
221	JPRN-JapicCTI-121918	A Pharmacogenomics Study of TAS-102. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121918	Nicht E1
222	NCT01607957	Study of TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01607957	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
223	JPRN-JapicCTI-090880	Phase II study of TAS-102 in patients with metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-090880	Nicht E1
224	JPRN-JapicCTI-132099	A phase I study of TAS-102 and irinotecan. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132099	Nicht E2

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

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

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-105 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 164

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation KEYNOTE 164
Studienziel		
1	Titel und Zusammenfassung	<p>Studie KEYNOTE 164 ist eine multizentrische, offene, einarmige, Phase-II-Kohortenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem (Stadium IV) Kolorektalkarzinom und hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), die bereits mindestens eine systemische Therapie erhalten haben. Die Patienten werden in zwei Kohorten eingeschlossen:</p> <p>Kohorte A: Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, die zuvor mit mindestens zwei Standardtherapien behandelt wurden, die Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan enthalten mussten.</p> <p>Kohorte B: Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, die zuvor mit mindestens einer systemischen Standardtherapie (Fluoropyrimidin + Oxaliplatin <i>oder</i> Irinotecan ± monoklonaler Anti-VEGF/EGFR-Antikörper) behandelt worden waren.</p>
2	Hintergrund/Rationale	<p>Genome von Tumoren mit defizienten Mismatch Reperatur (dMMR) haben eine hohe Mikrosatelliten- Instabilität (MSI-H) und beinhalten hunderttausende somatischer Mutationen die potenzielle Neoantigene kodieren. Solche Tumore sind aus diesem Grund höchstwahrscheinlich immunogen, indem sie die Immuncheckpoint Proteine hochregulieren. Pembrolizumab besitzt eine Antitumoraktivität gegen MSI-H/dMMR Krebsentitäten. Diese soll in der vorliegenden Studie bei Patienten mit MSI/MMR-defizienten Kolorektalkarzinomen untersucht werden.</p>
Methoden		
3a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten müssen bereit und in der Lage sein, eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung für die Studie zu geben. Der Patient kann auch in die zukünftige biomedizinische Forschung einwilligen, jedoch ist das keine Voraussetzung, um an der Hauptstudie teilzunehmen. - Männliche oder weibliche Patienten, die am Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ≥ 18 Jahre alt sind. - Bestätigung von Kolorektalkarzinom mit MSI-H durch den Sponsor, indem eine Blutprobe und archivierte oder neu gewonnene Tumorgewebe eingereicht werden. - Patienten haben ein histologisch nachgewiesenes, lokal fortgeschrittenes, nicht resezierbares oder metastasierendes Kolorektalkarzinom (Stadium IV). - Patienten wurden zuvor mit Standardtherapien behandelt, die folgende Optionen umfassten: <ul style="list-style-type: none"> o Kohorte A: mindestens zwei systemische Vortherapien mit Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan o Kohorte B: Mindestens eine systemische Vortherapie mit Fluoropyrimidin + Oxaliplatin <i>oder</i>

		<p style="text-align: center;">Irinotecan ± monoklonaler Antikörper</p> <p style="text-align: center;">Anti-VEGF-/EGFR-</p> <p>Eine adjuvante Behandlung konnte als eine Therapielinie für das metastasierende Stadium gezählt werden, wenn eine Progression der Erkrankung weniger als sechs Monate nach der Behandlung vorlag. Patienten, die ihre Vorbehandlung aufgrund inakzeptabler Toxizität abbrechen mussten und die gleiche Behandlung zu einem späteren Zeitpunkt wieder starteten, konnten unter der Bedingung in die Studie eingeschlossen werden, dass keine Progression der Erkrankung vorlag.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einen ECOG Leistungsstatus von 0 oder 1. - Eine Lebenserwartung von mehr als drei Monaten. - Mindestens eine messbare Läsion nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1, die durch eine zentrale Überprüfung zur Beurteilung des Ansprechens bestimmt wurde. - Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen innerhalb von 72 Stunden vor der ersten Dosis der Studienmedikation einen negativen Urin- oder Serumschwangerschaftstest vorweisen. Wenn der Urintest positiv ist oder nicht als negativ bestätigt werden kann, wird ein Serumschwangerschaftstest verlangt. - Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter sollten bereit sein, zwei Methoden der Geburtenkontrolle anzuwenden oder chirurgisch sterilisiert zu sein oder sich während der gesamten Studie bis 120 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments von heterosexuellen Aktivitäten fernzuhalten. Als Patientin im gebärfähigen Alter gelten diejenigen, die nicht chirurgisch sterilisiert wurden oder seit mehr als ein Jahr keine Menstruation mehr hatten. - Männliche Patienten sollten sich verpflichten, ab der ersten Dosis der Studientherapie bis 120 Tage nach der letzten Dosis der Studientherapie eine angemessene Verhütungsmethode anzuwenden. - Nachweis einer angemessenen Organfunktion. <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nimmt derzeit an einer anderen Studie teil und erhält hierfür eine Studienbehandlung, hat an einer Studie mit einem Prüfpräparat teilgenommen und innerhalb von vier Wochen vor der ersten Behandlungsdosis in dieser Studie das entsprechende Prüfpräparat erhalten, oder hat innerhalb von vier Wochen vor der ersten Behandlungsdosis in dieser Studie ein Prüfpräparat verwendet. - Aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten zwei Jahren eine systemische Behandlung erfordert hat (d. h. mit krankheitsmodifizierenden Mitteln, Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten). Eine Substitutionstherapie (z. B. Thyroxin, Insulin oder eine physiologische Kortikosteroid-Ersatztherapie bei Nebennieren- oder Hypophyseninsuffizienz usw.) gilt nicht als Form der systemischen Behandlung. - Diagnose einer Immunschwäche oder systemische Steroidtherapie oder eine andere Form der immunsuppressiven
--	--	--

		<p>Therapie innerhalb von sieben Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es sind aktive Metastasen des zentralen Nervensystems und/oder eine karzinomatöse Meningitis bekannt. Patienten mit bereits behandelten Hirnmetastasen können teilnehmen, sofern sie stabile Hirnmetastasen haben (ohne Anzeichen eines Fortschreitens durch Bildgebung [bestätigt durch Magnetresonanztomografie (MRT), wenn bei der vorherigen Bildgebung MRT verwendet wurde, oder bestätigt durch Computertomografie (CT), wenn bei der vorherigen Bildgebung CT verwendet wurde] für mindestens vier Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung; außerdem müssen alle neurologischen Symptome zum Ausgangswert zurückgekehrt sein), bzw. keine Anzeichen für neue oder sich vergrößernde Hirnmetastasen aufweisen und mindestens sieben Tage vor der Studienbehandlung keine Steroide für Hirnmetastasen verwendet haben. Diese Ausnahme gilt nicht für karzinomatöse Meningitis, da Patienten mit karzinomatöser Meningitis unabhängig von ihrer klinischen Stabilität ausgeschlossen werden. - Patienten, die innerhalb von zwei Wochen vor dem ersten Studientag eine vorherige Behandlung mit einem monoklonalen Antikörper (mAb), einer Chemotherapie, einer zielgerichteten Therapie oder einer Strahlentherapie erhalten haben oder die sich nicht von den Nebenwirkungen einer zuvor verabreichten Substanz erholt haben (d. h. \leq Grad 1 oder bei Studienbeginn). - Eine frühere 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 wenn der Patient zuvor an klinischen Studien von Merck mit Pembrolizumab teilgenommen hat. - Eine weitere bekannte bösartige Erkrankung, die fortschreitet oder eine aktive Behandlung erfordert. Ausnahmen sind Basalzellkarzinome oder Plattenepithelkarzinome der Haut, die einer potenziell kurativen Therapie unterzogen wurden oder Gebärmutterhalskrebs in situ. - Hat innerhalb von 30 Tagen vor dem geplanten Beginn der Studientherapie einen Lebendimpfstoff erhalten. - Hat eine Vorgeschichte oder aktuelle Anzeichen einer Erkrankung, Therapie oder Laboranomalie, die die Ergebnisse der Studie verfälschen, die Teilnahme des Patienten während der gesamten Dauer der Studie beeinträchtigen könnte oder deren Teilnahme an der Studie nach Ansicht des Prüfarztes nicht im besten Interesse des Patienten ist. - Es gibt eine bekannte Vorgeschichte mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) (HIV 1/2-Antikörper). - Bekannte aktive Hepatitis B (z. B. Hepatitis-B-Oberflächenantigen [HBsAg]-reaktiv) oder Hepatitis C (z. B. Hepatitis-C-Virus [HCV]-Ribonukleinsäure [qualitativ] nachgewiesen). - Bekannte Vorgeschichte oder Anzeichen einer interstitiellen
--	--	---

		<p>Lungenerkrankung oder einer aktiven, nicht-infektiösen Pneumonitis.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Patient hat eine aktive Infektion, die eine systemische Therapie erfordert. - Bekannte psychiatrische Störungen oder Drogenmissbrauch, die die Kooperation mit den Anforderungen der Studie beeinträchtigen würden. <p>1. Der Patient ist schwanger, stillt oder erwartet, innerhalb der geplanten Studiendauer schwanger zu werden bzw. Kinder zu zeugen. Der Patient plant innerhalb des Zeitraumes: beginnend mit dem Screening bis 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung, schwanger zu werden, bzw. ein Kind zu zeugen.</p>
3b	Methoden der Rekrutierung	-
3c	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Es gab 34 Zentren in den folgenden zehn Ländern: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Israel, Japan, Kanada, Republik Korea, Spanien und Vereinigte Staaten von Amerika.
4	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen</p> <p>Kohorte A: Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, die zuvor mit mindestens zwei Standardtherapien behandelt wurden, die Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan enthalten mussten.</p> <p>Kohorte B: Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, die zuvor mit mindestens einer systemischen Standardtherapie (Fluoropyrimidin + Oxaliplatin <i>oder</i> Irinotecan ± monoklonaler Anti-VEGF/EGFR-Antikörper) behandelt worden waren.</p>
5	Zielsetzung	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie bei Patienten mit zuvor behandeltem lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom (Stadium IV) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H)
6	Primäre und sekundäre Zielkriterien	<p>Primäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zielsetzung (Kohorte A): Evaluierung der objektive Ansprechrate (ORR) gemäß RECIST 1.1, bewertet durch ein zentrales unabhängiges Review (ICR)-Komitee, der 200 mg alle drei Wochen Dosis von Pembrolizumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, die zuvor mit Standardtherapien behandelt wurden, die Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan enthalten mussten. - Zielsetzung (Kohorte B): Abschätzung der ORR gemäß RECIST 1.1, bewertet durch IRC, für die 200 mg alle drei Wochen Dosis von Pembrolizumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, die zuvor mit mindestens einer Linie der systemischen Standardtherapie (Fluoropyrimidin + Oxaliplatin <i>oder</i> Irinotecan ± Anti-VEGF/EGFR-Antikörper) behandelt worden waren.

		<p>Sekundäre Zielkriterien (für Kohorte A und B)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab. - Bewertung der Dauer des Ansprechens (DOR), Krankheitskontrollrate (DCR) und progressionsfreies Überleben (PFS) nach RECIST 1.1, bewertet durch das IRC, und Gesamtüberleben (OS). <p>Weitere Tertiäre und explorative Zielkriterien (für Kohorte A und B)</p> <p>Bewertung von ORR, DOR, DCR und PFS nach RECIST 1.1 durch den Prüfarzt.</p>
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es war geplant, bis zu 60 Patienten pro Kohorte aufzunehmen. Zum Stichtag für diesen Bericht wurden 61 Patienten der Kohorte A und 63 Patienten der Kohorte B zugeordnet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es war eine Interimsanalyse (IA) als Futilitäts- und Wirksamkeitsanalyse des primären Endpunktes ORR 18 Wochen nach der Rekrutierung des 40. Patienten geplant.</p> <p>Im Falle einer nicht antizipierten hohen Rekrutierungsgeschwindigkeit bestand die Option die IA nicht durchzuführen, sollte die finale Analyse innerhalb von sechs Monaten nach der IA durchgeführt werden können.</p> <p>Die finale Analyse sollte sechs Monate nach der Rekrutierung des letzten Patienten durchgeführt werden.</p>
8	Zuweisungsmethode (oder: Behandlungszuteilung)	Alle infrage kommenden Patienten werden nicht zufällig zugewiesen und erhalten eine Zuweisungsnummer. Die Zuweisungsnummer identifiziert den Patienten für alle Verfahren, die nach der Behandlungszuweisung stattfinden. Sobald eine Zuweisungsnummer einem Patienten zugewiesen wurde, kann sie nie wieder einem anderen Patienten zugewiesen werden.
9	Verblindung	Es handelt sich um eine offene Studie: Sponsor, Prüfarzt und Proband sind nicht verblindet.
10	Analyseeinheit	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Studienteilnehmer
11	Statistische Methoden	<p>Die primäre Wirksamkeitspopulation waren alle behandelten Patienten (All-Subjects-as-Treated, ASaT), die mindestens eine Dosis von Pembrolizumab erhielten. Der Punktschätzer und das 95 %-Konfidenzintervall für die ORR, basierend auf der ICR-Überprüfung gemäß RECIST 1.1, werden unter Verwendung einer exakten Binomialverteilung (Methode von Clopper und Pearson) angegeben. Patienten ohne Response-Daten wurden als Non-Responder gezählt.</p> <p>DOR und PFS, basierend auf der ICR-Überprüfung nach RECIST 1.1, wurden nach der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst. Das OS wurde ebenfalls nach der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst. Non-Responder wurden von der Analyse der DOR ausgeschlossen.</p> <p>Die primäre Sicherheitspopulation war die ASaT-Population. Mindestens eine Labor- oder Vitalparameter-Messung nach mindestens einer Dosis von Pembrolizumab war erforderlich, um in die Analyse jedes spezifischen Parameters aufgenommen zu werden. Anzahl und Prozentsatz der unerwünschten Ereignisse wurden angegeben.</p>
Resultate		

12	Patientenfluss	Siehe Flow-Chart.
13	Aufnahme/Rekrutierung (oder: nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung)	14. September 2015 Erste Visite des ersten Patienten 9. September 2019 IA 19. Februar 2021 Studie abgeschlossen
a: nach TREND 2004.		

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

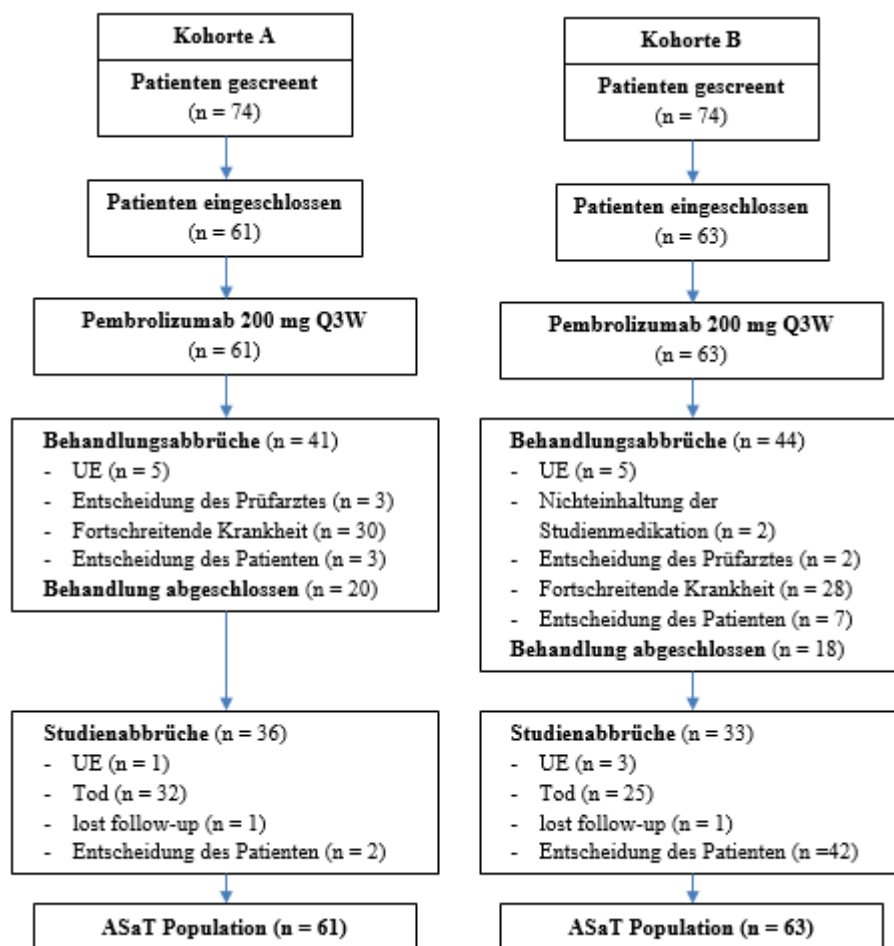


Abbildung 31 (Anhang): Flow-Chart für Studie KEYNOTE 164

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel und Zusammenfassung	<p>Die AGEO-Studie ist eine retrospektive, multizentrische Studie zur Bewertung der Prognose und Chemosensitivität von Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom und einer hochfrequenten Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR).</p> <p>Unter Therapie mit Irinotecan-basierten Chemotherapien zeigte sich ein im Vergleich zu Oxaliplatin-basierten Chemotherapien längeres PFS und OS. Die Studie zeigt, dass dMMR/MSI mCRC-Patienten ein kurzes PFS bei Erstlinien-Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Therapie haben. Das OS unterschied sich nicht zwischen den Chemotherapien, aber es wurde ein Trend zu einem besseren OS mit Anti-VEGF beobachtet.</p>
2	Hintergrund/Rationale	<p>Das Kolorektalkarzinom ist die dritthäufigste Krebsentität weltweit mit etwa 700.000 Toten jedes Jahr. Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und/oder Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) des Kolorektalkarzinoms (CRC) machen etwa 5% der Patienten mit metastasierendem CRC (mCRC) aus. Daten zur Prognose und Chemosensitivität von dMMR/MSI mCRC liegen nicht vor. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass Immun-Checkpoint-Inhibitoren hoch effektiv in Patienten mit chemoresistentem dMMR/MSI mCRC wirken. Allerdings sind Immun-Checkpoint-Inhibitoren nur in den USA zugelassen aber nicht in Europa für dMMR/MSI mCRC.</p>
Methoden		
3a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	Patienten mit histologisch nachgewiesenem metastasierendem Kolorektalkarzinom und MSI-H oder dMMR.
3b	Methoden der Rekrutierung	Retrospektive Datenanalyse.
3c	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienteilnehmer aus 18 französischen Zentren.
4	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Chemotherapien mit Oxaliplatin <i>oder</i> 5-Fluorouracil (5-FU) <i>oder</i> Irinotecan <i>oder</i> Oxaliplatin + Irinotecan ± zielgerichteten Substanzen gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) oder epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR).
5	Zielsetzung	Siehe Item 6
6	Primäre und sekundäre Zielkriterien	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS) in Patienten mit einer Erstlinienchemotherapie.</p>

		Sekundäre Zielkriterien: <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtüberleben (OS) - Ansprechrate Krankheitskontrollrate (DCR)
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht zutreffend, da retrospektive Studie
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben.
8	Zuweisungsmethode (oder: Behandlungszuteilung)	Nicht zutreffend.
9	Verblindung	Nicht zutreffend.
10	Analyseeinheit	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Studienteilnehmer
11	Statistische Methoden	<p>Der primäre Endpunkt war das PFS in Patienten die sich einer Erstlinienchemotherapie unterzogen. Die Assoziation zwischen den Baseline-Charakteristika und dem OS wurde mittels eines Cox Proportional Hazards Regressionsmodells ermittelt und anhand des Hazard Ratios mit zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall dargestellt. Variablen mit $p \leq 0,10$ in univariaten Analysen wurden in einem multivariaten Modell berücksichtigt und schrittweise selektiert. Für multivariate Modelle mit Variablen mit $> 30\%$ fehlender Werte wurden Sensitivitätsanalysen mit multiplen Imputationen mittels der Markov Chain Monte Carlo Methode durchgeführt um 100 imputierte Datensets zu generieren.</p> <p>Die Assoziation zwischen PFS und dem Chemotherapieregime und der Art der zielgerichteten Therapie wurde mittels einer Propensity Score Methode analysiert um einen potenziellen Bias hinsichtlich unausgeglichener Parameter zwischen den Patienten zu limitieren, die mit Oxaliplatin oder Irinotecan behandelt wurden. Es wurde eine univariate logistische Regression gewählt um die Wahrscheinlichkeit zu bestimmen, mit der eine Irinotecan-haltige Therapie erhalten wurde; dann wurden Variablen mit $p < 0,1$ in das multivariate Modell eingespeist. Es wurden die Fläche unter der Kurve (AUC) und Hosmer-Lemeshow-Teststatistik berechnet. Die Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW)-Methode wurde im Cox Regressionsmodell unter Verwendung des Propensity Scores aus der multivariaten logistischen Regression angewendet. Im Falle unausgeglichener Merkmale zwischen den Gruppen wurde die IPTW-Methode in einem univariaten Cox-Modell angewendet. Ein p-Wert $< 0,1$ im Interaktionstest galt als statistisch signifikant.</p> <p>Die Ansprechrate und DCR wurden mittels Response Evaluation Criteria for Solid Tumors (RECIST) 1.1 durch den Prüfarzt bestimmt. Als Sensitivitätsanalyse wurde das OS von Patienten mit Sekundärresektion und/oder Immun-Checkpoint-Inhibitoren zum Start der jeweiligen Behandlung zensiert, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Ein p-Wert $< 0,05$ im Interaktionstest galt als statistisch signifikant.</p> <p>Alle statistischen Tests waren zweiseitig.</p>

Resultate		
12	Patientenfluss	Siehe Flow-Chart
13	Aufnahme/Rekrutierung (oder: nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung)	Die Patienten wurden im Zeitraum Januar 2007 bis Dezember 2017 in 18 französischen Zentren fortlaufend behandelt.
a: nach TREND 2004.		

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

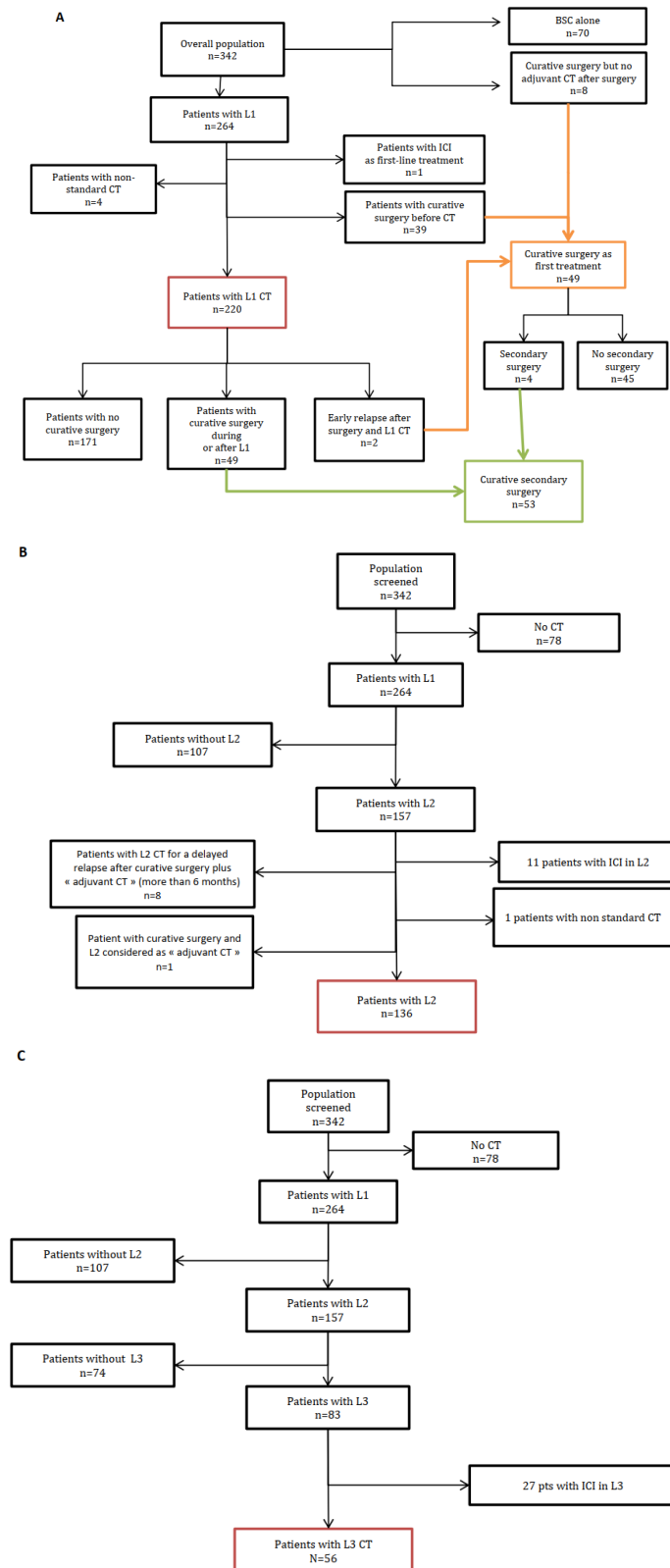


Abbildung 32 (Anhang): Flow-Chart für Studie AGEO

Der Flow-Chart bildet Patienten in der Erstlinie (Teilabbildung A), Zweitlinie (Teilabbildung B) und Drittlinie (Teilabbildung C) ab.

Quelle: Publikation AGEO-Studie (Tougeron et al. [2020])

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + Best Supportive Care (BSC) mit Placebo + BSC bei metastasiertem kolorektalem Karzinom mit Progression nach Standard-Vortherapien. Nachzuweisen ist, ob die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil + BSC bezüglich des Gesamtüberlebens der Behandlung mit Placebo + BSC überlegen ist.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prospektive, Phase-III-Studie, doppelblind, 2:1 randomisiert, multizentrisch mit zwei parallelen Gruppen (Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom mit Progression nach mindestens zwei Standard-Vortherapien welche eine Progression innerhalb von drei Monaten nach der letzten Gabe der Therapie nicht verhindern konnten oder darunter eine intolerable Toxizität entwickelten. Bei Patienten, die unter adjuvanter Chemotherapie innerhalb von sechs Monaten einen Rückfall erlitten, wurde dies ebenfalls als eine Vortherapie gewertet. Um eine gleichmäßige Verteilung von Faktoren, die das Ergebnis unter Umständen beeinflussen könnten zu gewährleisten, wurde nach KRAS-Gen-Status (Wildtyp, mutiert), Zeit seit Diagnose der ersten Metastasen (≥ 18 Monate, < 18 Monate) sowie nach der geografischen Region (Asien [Japan], Westen [USA, Europa, Australien]) stratifiziert.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliche Einverständniserklärung vor der ersten studienspezifischen Maßnahme. 2. Männer und Frauen ≥ 18 Jahre. 3. Histologisch oder zytologisch bestätigtes Adenokarzinom des Kolons oder Rektums mit bekanntem KRAS-Gen-Status sowie einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0 oder 1 zur Baseline sowie an Tag 1 des ersten Behandlungszyklus. 4. Patienten müssen wenigstens zwei Standardtherapien erhalten haben ohne geeignet darauf anzusprechen. Die Standard-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Chemotherapien müssen alle die folgenden zugelassenen Wirkstoffe enthalten haben: Fluoropyrimidin, Irinotecan und Oxaliplatin, ein Anti-VEGF-Antikörper (Bevacizumab); Patienten mit KRAS-Gen-Status Wildtyp zusätzlich mindestens einen anti-EGFR monoklonaler Antikörper (Cetuximab oder Panitumumab). Nach jeder der Standardtherapien muss es innerhalb von drei Monaten nach der letzten Gabe zu einer in bildgebenden Verfahren bestätigten Progression gekommen sein. Patienten, die aufgrund einer intolerablen Toxizität eine Behandlung vor einer Progression abgebrochen haben da eine erneute Behandlung mit der gleichen Substanz nicht indiziert war. Patienten, die unter adjuvanter Chemotherapie innerhalb von sechs Monaten einen Rückfall erlitten. Dies wurde als eine Vortherapie gewertet.</p> <p>5. ECOG- PS 0 oder 1.</p> <p>6. Patienten, die in der Lage sind oral Arzneimittel einzunehmen.</p> <p>7. Vorliegen von messbaren oder nicht-messbaren Läsionen wie in RECIST, Version 1.1 definiert.</p> <p>8. Adäquate Organfunktionen bestimmt mittels der folgenden Laborparameter gemessen innerhalb von sieben Tagen.</p> <p>vor Studienmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hämoglobinwert von $\geq 9,0$ g/dl - Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1500/\text{mm}^3$ - Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\text{mm}^3$, - Gesamtbilirubin von ≤ 1.5 mg/dl (außer für Grad 1 Hyperbilirubinämie auf Grund eines diagnostizierten Gilbert-Syndroms). - Aspartataminotransferase und Alaninaminotransferase \leq dem 3-fachen des oberen Normwerts (ULN), bei gestörter Leberfunktion aufgrund von Lebermetastasen von \leq dem 5-fachen des ULN - Serumkreatinin von $\leq 1,5$ mg/dl <p>9. Gebärfähige Frauen benötigen einen negativen Schwangerschaftstest innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung sowie die Einwilligung, adäquate Verhütungsmaßnahmen während und sechs Monate nach Beendigung der Studienmedikation anzuwenden.</p> <p>10. Fähigkeit und Einverständnis, sich den angestrebten Visiten und Prozeduren zu unterziehen.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>1. Schwerwiegende Krankheit oder medizinische Zustände einschließlich aber nicht beschränkt auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Andere zeitgleich bestehende Tumorerkrankungen, außer sie bestehen seit mehr als fünf Jahren nicht mehr oder kurativ behandelte Karzinoma in situ. - Bekannte Hirn- oder Leptomeningeale Metastasen. - Aktive Infektionen, z. B. Körpertemperatur ≥ 38 °C.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Ascites, Pleuraerguss, Perikardflüssigkeit, die eine Drainage erfordert während der letzten vier Wochen. - Darmverschluss, Lungenfibrose, Nieren- oder Lebersversagen oder zerebrovaskuläre Störungen. - Unkontrollierter Diabetes. - Myokardinfarkt während der letzten zwölf Monate, schwere/instabile Angina, symptomatische Herzinsuffizienz Klasse III oder IV nach New York Heart Association. - Gastrointestinale Blutung. - Bekannte HIV-Infektion, oder eine Erkrankung mit Bezug zu AIDS, Infektion mit Hepatitis B oder C. - Patienten mit Autoimmunerkrankungen oder Organtransplantationen in der Vergangenheit, die einer immunsuppressiven Therapie bedürfen. - Psychiatrische Erkrankungen, die Risiken bezüglich der Studienteilnahme erhöhen oder die Interpretation der Ergebnisse erschweren. <p>2. Eine der folgenden Behandlungen innerhalb der angegebenen Zeit vor Beginn der Studienbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Größere Operationen (innerhalb vier Wochen vor Beginn der Studienmedikation), die Operationswunde soll vor Beginn der Studienmedikation verheilt sein. - Antitumorale Therapie (drei Wochen), außer Bevacizumab (vier Wochen). - Extended-Field Radiotherapie (vier Wochen), Limited-Field Radiotherapie (zwei Wochen). - Jedwedes Prüfpräparat (vier Wochen). <p>3. Vorangegangene Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil.</p> <p>4. Patienten mit ungeklärter Toxizität größer oder gleich Grad 2 der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) die auf vorangegangene Therapien zurückzuführen sind, außer Anämie, Haarausfall, Hautpigmentierung und Platin-induzierter Neurotoxizität.</p> <p>5. Schwangere oder stillende Frauen.</p> <p>6. Aufgrund der Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet für die Teilnahme an der Studie.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie in 101 Studienzentren in folgenden Ländern (Anzahl der Zentren): USA (21), Japan (20), Spanien (11), Italien (9), Deutschland (8), Belgien (6), Frankreich (6), Australien (5), Großbritannien (5), Österreich (4), Irland (3), Schweden (2), Tschechische Republik (1).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Interventionsgruppe: Die Trifluridin/Tipiracil Dosierung bemisst sich an der Körperoberfläche (KOF). Die initiale Dosis beträgt morgens und abends 35 mg/m ² , eingenommen jeweils nach den Mahlzeiten über zwei Wochen jeweils für fünf Tage gefolgt von zwei Tagen Pause. Dieser Behandlung folgt eine zwei-wöchige Pause (entspricht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einem vier-wöchigen Zyklus). Der gesamte Behandlungszyklus wird wiederholt bis zum Erreichen eines der Abbruchkriterien.</p> <p>Der Wirkstoff liegt in zwei Dosierungen vor; Filmtabletten mit 15 mg Trifluridin (α,α,α-Trifluorothymidin, FTD) (weiß, rund) und Filmtabletten mit 20 mg FTD (hellrot, rund).</p> <p>Kontrollgruppe:</p> <p>Das Behandlungsschema sowie Aussehen und Zusammensetzung bis auf den Wirkstoff der Tabletten entspricht dem der Interventionsgruppe.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <p>Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) definiert als Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod in der Interventionsgruppe mit der Kontrollgruppe.</p> <p>Wesentliche sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Progressionsfreies Überleben (PFS): Das PFS ist definiert als Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder Tod jedweder Ursache. Patienten, die ohne radiologisch diagnostiziertes Fortschreiten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums am Leben waren, wurden zum letzten radiologisch erhobenen Befund zensiert. - Sicherheit und Verträglichkeit. <p>Andere sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zum Therapieversagen (Time to treatment failure, TTF) Patienten, die am Ende des Beobachtungszeitraums noch mit der Studienmedikation behandelt wurden, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, an dem gesichert war, dass sie die Studienmedikation noch erhielten. Patienten, die zusätzlich eine weitere Tumorbehandlung erhielten, diese wurden zum Beginn der zusätzlichen Behandlung zensiert. - Objektive Ansprechrate (ORR): Die ORR ist der Anteil der Patienten, die der Einschätzung des Prüfarztes nach (an Hand der radiologischen Befunde mittels der RECIST-Kriterien Version 1.1) auf die Studienbehandlung ansprachen: Patienten mit kompletten Ansprechen (CR) und partiellem Ansprechen (PR), hier ist keine radiologische Absicherung notwendig) während der Studienbehandlung. Die Auswertung der ORR wurde mit der Intention-to-treat (ITT)-Population durchgeführt, beschränkt auf Patienten mit mindestens einer Target-Läsion. Die Einteilung der Patienten für die Analyse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erfolgte an Hand des besten Ansprechens (CR, PR) Falls möglich wurden Remissionen nach vorausgegangener Progression sowie nach Gabe von weiteren tumoralen Therapien ausgeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitskontrollrate (DCR): Die DCR ist definiert als der Anteil der Patienten mit CR, PR oder stabiler Erkrankung (SD, falls diese über mindestens sechs Wochen anhielt) gemessen über die gesamte Behandlungsdauer (ohne die Nachbeobachtungszeit). - Dauer des Ansprechens (DOR): Für alle Patienten, die eine CR oder PR aufweisen: Zeit vom ersten Ansprechen (CR oder PR) bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod gleich aus welchem Grund. Lebende Patienten ohne Anzeichen einer Krankheitsprogression wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor dem Beginn jedweder anderen antitumoralen Therapie zensiert. <p>Explorative Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung der Effekte von intrinsischen und extrinsischen Faktoren auf die Pharmakokinetik - Untersuchung der Beziehung zwischen der Plasmakonzentration von Komponenten des Wirkstoffs Trifluridin/Tipiracil und der Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde so geplant, dass eine Hazardrate von 0,75 im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm verglichen mit dem Placebo + BSC-Arm detektiert werden kann. Der Fehler erster Art wird mit einem einseitigen Fehler von 0,025 begrenzt, der Fehler 2. Art auf 0,1 begrenzt. Eine Rekrutierungsdauer von 18 Monaten und ein Verlust für die Nachbeobachtung von 3 % der Patienten pro Jahr wurde für die Planung angenommen. Bei dem gewünschten Verhältnis von 2:1 (Trifluridin/Tipiracil:Placebo) werden 800 Patienten mit 571 Todesfällen benötigt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen geplant und keine Zwischenanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Geeignete Patienten wurden zufällig und verblindet im Verhältnis 2:1 in die Interventionsgruppe und die Kontrollgruppe eingeteilt. Die Randomisierung erfolgte zentral über ein interaktives Voice/Web-Response-System (IWRS) basierend auf einer dynamischen Allokationsmethode.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> - KRAS-Gen-Status (Wildtyp, mutiert). - Zeit seit Diagnose der ersten Metastasen (≥ 18 Monate, < 18 Monate). - Geografische Region (Asien [Japan], West [USA, Europa, Australien]).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge wurde durch das zentrale Randomisierungsverfahren und die zentrale Vergabe der Patientennummern über das IWRS gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrales Randomisierungsverfahren, das von den Studienzentren über IWRS abgerufen wurde.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, d. h. weder Patient noch Prüfarzt oder Sponsor wussten, welcher Behandlungsmethoder der Patient zugeteilt wurde. Trifluridin/Tipiracil und Placebo waren identisch im Aussehen und die Menge der einzunehmenden Tabletten richtete sich in der gleichen Art und Weise nach der KOF des Patienten. Die Verpackung trug nur die Packungsnummer, die Mittels des IWRS dem Patienten zugeordnet war.
11b	Falls relevant, Beschreibung der	Die Interventionen waren identisch.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>ITT-Population: alle Patienten, die randomisiert und den Behandlungsgruppen zugeteilt wurden.</p> <p>TR-Population: alle Patienten, der ITT-Population, mit messbarer Erkrankung (mindestens eine Zielläsion zur Baseline) sowie mindestens einer Tumorevaluation während der mittels des IWRS vergebenen Zuordnung der Behandlungsmethode.</p> <p>ASaT-Population: alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Auswertungen beziehen sich auf die tatsächlich erhaltene Medikation. Diese Population wird für die Analyse der Sicherheit verwendet.</p> <p>Die Analyse des primären Zielkriteriums sowie für PFS und TTF wurde mit der ITT-Population durchgeführt. Für die Analyse der DOR wurde die TP-Population verwendet.</p> <p>Gesamtüberleben (OS): Der Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests eines Cox-Modells mit den Faktoren Behandlung (ja/nein) und den drei Stratifizierungsfaktoren durchgeführt. Kaplan-Meier-Schätzungen für das Gesamtüberleben und Kaplan-Meier-Überlebenskurven wurden für jede der Behandlungsgruppen dargestellt. Der Median der Kaplan-Meier-Schätzungen zu den Zeitpunkten drei Monate, sechs Monate, neun und zwölf Monaten zusammen mit den zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen (KI, nach Brookmeyer and Crowley) dargestellt. Schätzer für die OS KI wurden mit einer log-log-Transformation berechnet. Zusätzlich werden Anzahlen und Anteile von Patienten, die zu bestimmten Zeitpunkten am Leben waren, mit den zugehörigen Clopper-Pearson-KI erstellt.</p> <p>Unterstützende Analysen in der ITT-Population zum Gesamtüberleben beinhalteten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einen unstratifizierten Log-Rank-Test nur mit dem Behandlungserfolg als Faktor. - Multivariate Analysen mittels eines Cox-Modells, mit den drei Stratifizierungsfaktoren sowie BRAF-Status (Wildtyp, mutiert, unbekannt), Alter (< 65, ≥ 65), Ethnische Zugehörigkeit, Geschlecht, Ort des Primärtumors (Kolon, Rektum), ECOG Leistungsstatus (0, ≥ 1), Anzahl der vorhergehenden Therapien (2, 3, ≥ 4), Anzahl deStudienbehandlung. Patienten mit fortschreitender Erkrankung oder aufgrund der Krebserkrankung verstorbene Patienten wurden ebenfalls

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>in dieser Population evaluiert. Alle Analysen bezüglich dieser Population basieren auf der von Metastasen befallenen Organe/Gewebe (1-2, ≥ 3). Die in das Cox-Modell eingeschlossenen Faktoren wurden auf Kolinearität untersucht und durch eine Variablenselektion (Faktoren signifikant bei $\alpha = 0.1$) reduziert. Zu dem selektierten Modell wurde die Behandlungsgruppe als Faktor hinzugefügt, um den Behandlungseffekt beurteilen zu können. In einer explorativen Analyse wurde die Interaktion des Behandlungseffekts mit den selektierten Faktoren untersucht.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine Subgruppenanalyse nach dem KRAS-Status mit der für die Primäranalyse der Gesamtpopulation verwendeten Methode getrennt nach KRAS-Status Wildtyp und mutiert. Ebenso für die beiden anderen Stratifizierungsfaktoren sowie die in der Variablenselektion identifizierten weiteren Faktoren. Es werden die Hazard-Rate und die zugehörigen KI vorgestellt. - Eine Analyse analog zur Primäranalyse ohne diejenigen Patienten, die die Einschlusskriterien bezüglich der Therapieresistenz nicht erfüllen. - Eine Analyse analog zur Primäranalyse mit den folgenden Einschränkungen/Zensierungen: ohne Patienten, deren Behandlung nicht der Randomisierung entsprach; mit einer Zensierung derjenigen Patienten, die eine zusätzliche antitumorale Behandlung erhielten (zum Zeitpunkt der Gabe der ersten Dosis der weiteren Therapie); mit einer Zensierung derjenigen Patienten, deren Verblindung inadäquat aufgehoben wurde. - Ein stratifizierter Log-Rank-Test für die final auf den eCRF aufgezeichneten Stratifizierungen (ASaT-Population). - OS berechnet an Hand des Tages der ersten Gabe der Studienmedikation anstatt dem Tag der Randomisierung. <p>Progressionsfreies Überleben (PFS): Analyse analog zu der des primären Zielkriteriums.</p> <p>Zeit bis zum Therapieversagen (TTF): Analyse analog zu der des primären Zielkriteriums.</p> <p>Objektive Ansprechrate (ORR): Vergleich der beiden Behandlungsgruppen mittels Fishers-Exakt-Test in der TR-Population sowie dem zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI. Für die Schätzung die Schätzung der Anteile an Hand der Clopper-Pearson-Methode für die Schätzung der Differenz zwischen den Gruppen mittels der Normalverteilungsapproximation. Die Zeit bis</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zum Erreichen des ECOG-Performance Status 2 oder höher wird analog zum primären Zielkriterium ausgewertet (Zensierung der Patienten, die den ECOG-Status 2 nicht erreicht haben zum letzten Zeitpunkt, an dem der ECOG-Status bekannt war). Die grafische Darstellung erfolgt als relatives Risiko, also dem Verhältnis der non-Responder bezüglich der ORR (Trifluridin/Tipiracil-Behandlung: Placebo) mit zugehörigem KI um die Vergleichbarkeit mit den anderen Endpunkten zu gewährleisten. Krankheitskontrollrate (DCR): Analyse analog zur Analyse der ORR. Dauer des Ansprechens (DOR): Analyse analog zu der des primären Zielkriteriums.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurde eine Subgruppenanalyse nach KRAS-Gen-Status für OS und PFS durchgeführt. Es waren keine Zwischenanalysen geplant und es wurden keine ungeplanten Zwischenanalysen durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Trifluridin/Tipiracil+BSC: N = 534 Placebo+BSC: N = 266 b) Trifluridin/Tipiracil+BSC: N = 533 Placebo+BSC: N = 265 c) wie a)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der	Der erste Patient wurde am 17. Juni 2012 randomisiert. Abschluss der Datenerhebung war für das Gesamtüberleben der 24.01.2014 (Beobachtung des 571. Todesfalls), für alle anderen klinischen Daten der 31.01.2014.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Erreichen des primären Endpunktes (Beobachtung des 571. Todesfalls).
a: nach CONSORT 2010		
Quelle: Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-04-01-D-535)		

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

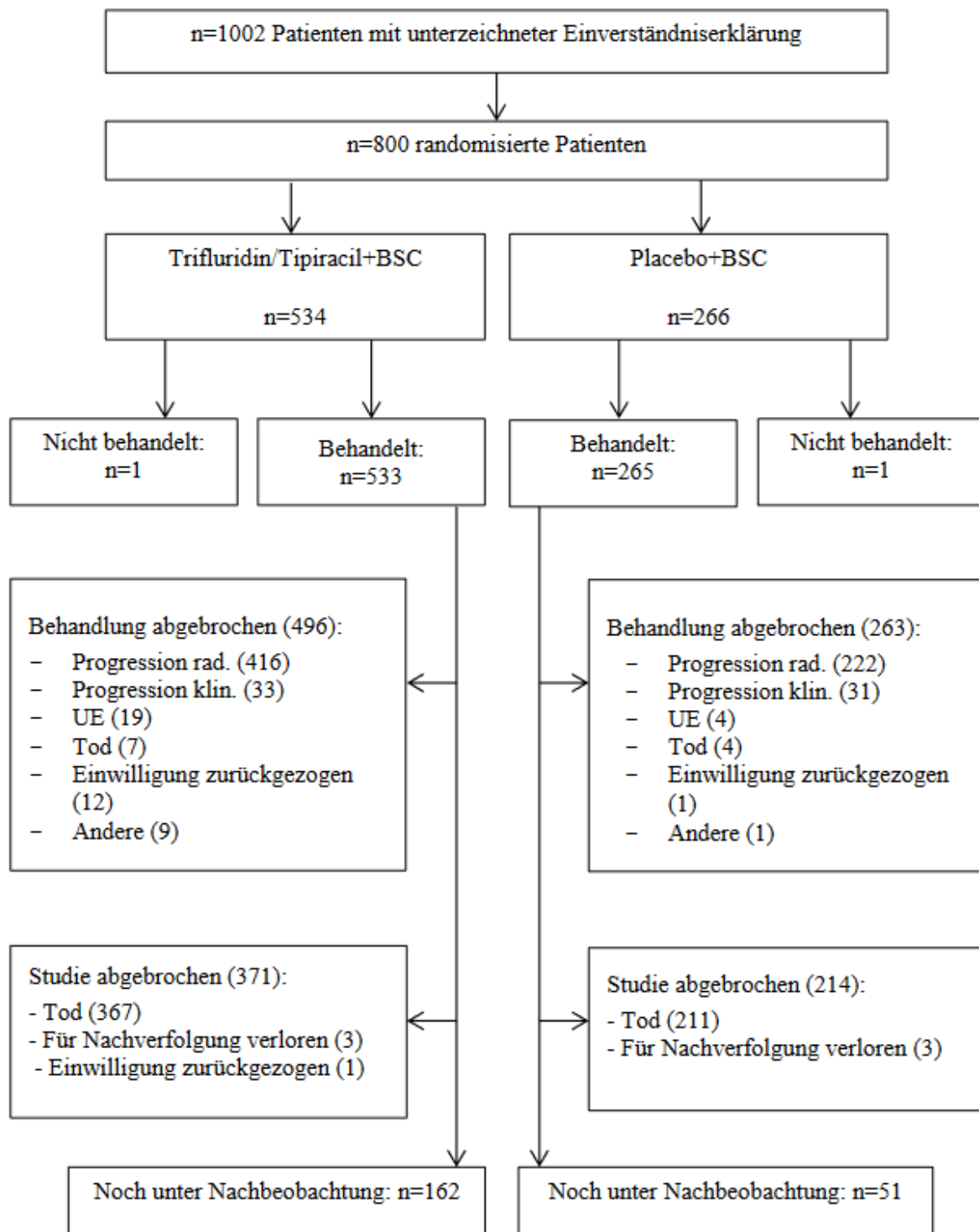


Abbildung 33 (Anhang): Flow-Chart für Studie RECURSE

Quelle: Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-04-01-D-535)

Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TERRA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil mit Placebo in Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die refraktär oder intolerabel gegenüber Standard-Chemotherapien sind. Nachzuweisen ist, ob die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil bezüglich des Gesamtüberlebens der Behandlung mit Placebo überlegen ist.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase-III-, doppelblinde, placebokontrollierte 2:1-randomisierte multinationale Studie mit zwei parallelen Gruppen (Trifluridin/Tipiracil vs. Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die refraktär oder intolerabel gegenüber Standard-Chemotherapien sind. Einschlusskriterien: 1. Schriftliche Einverständniserklärung vor der ersten studienspezifischen Maßnahme. 2. Männer und Frauen \geq 18 Jahre. 3. Histologisch oder zytologisch bestätigtes Adenokarzinom des Kolons oder Rektums mit bekanntem KRAS-Gen-Status (mutiert oder wild). 4. Patienten müssen mindestens zwei Standard-Chemotherapien für das metastasierte kolorektale Karzinom erhalten haben und refraktär oder intolerant darauf reagiert haben. - Die Standard-Chemotherapien müssen alle die folgenden zugelassenen Wirkstoffe enthalten haben: Fluoropyrimidin, Irinotecan und Oxaliplatin - Nach jeder der Standard-Chemotherapien muss es innerhalb von drei Monaten nach der letzten Gabe zu einer in bildgebenden Verfahren bestätigten Progression gekommen sein. Wenn die Bildgebung der Erstlinien-Standard-Chemotherapie nicht verfügbar ist, ist eine Bestätigung des Progresses anhand relevanter medizinischer Informationen (wie Datum, Diagnose) erforderlich. - Patienten, die aufgrund einer intolerablen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Toxizität eine Behandlung abgebrochen haben, können ebenso in die Studie eingeschlossen werden</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, die unter adjuvanter Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten einen Rückfall erlitten, können diese als eine Vortherapie werten. - Patienten, die für eine Anti-VEGFR- oder Anti-EGFR-Therapie in Frage kommen. <p>5. Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0 oder 1.</p> <p>6. Patienten müssen fähig sein, die Medikation oral einzunehmen.</p> <p>7. Vorliegen von messbaren oder nicht-messbaren Läsionen wie in RECIST, Version 1.1 definiert.</p> <p>8. Adäquate Organfunktionen bestimmt mittels der folgenden Laborparameter gemessen innerhalb von sieben Tagen vor Beginn der Studienmedikation an Tag 1 des ersten Zyklus:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hämoglobinwert von $\geq 9,0$ g/dl. - Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1500/\text{mm}^3$. - Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\text{mm}^3$. - Gesamtbilirubin von $\leq 1,5$ mg/dl (außer für Grad 1 Hyperbilirubinämie auf Grund eines diagnostizierten Gilbert-Syndroms). - Aspartataminotransferase und Alaninaminotransferase \leq dem 3-fachen des oberen Normwerts (ULN), bei gestörter Leberfunktion aufgrund von Lebermetastasen von ≤ 5-fachen des ULN. - Serumkreatinin von $\leq 1,5$ mg/dl. <p>9. Gebärfähige Frauen benötigen einen negativen Schwangerschaftstest (Urin oder Serum) innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung sowie die Einwilligung, adäquate Verhütungsmaßnahmen während und sechs Monate nach Beendigung der Studienmedikation anzuwenden.</p> <p>10. Eine Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten.</p> <p>11. Fähigkeit und Einverständnis, sich den angestrebten Visiten und Prozeduren zu unterziehen.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>1. Schwerwiegende Krankheit oder medizinische Zustände einschließlich aber nicht beschränkt auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Andere zeitgleich bestehende Tumorerkrankungen, außer sie bestehen seit mehr als fünf Jahren nicht mehr oder kurativ behandelte Karzinoma in situ. - Bekannte Hirn- oder Leptomeningeale Metastasen. - Aktive systemische Infektionen, z. B. Körpertemperatur $\geq 38^\circ\text{C}$. - Ascites, Pleuraerguss, Perikardflüssigkeit, die eine Drainage erfordert während der letzten vier Wochen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Darmverschluss, Lungenfibrose, Nieren- oder Leberversagen oder zerebrovaskuläre Störungen. - Unkontrollierter Diabetes. - Myokardinfarkt während der letzten zwölf Monate, schwere/instabile Angina, symptomatische Herzinsuffizienz Klasse III oder IV nach New York Heart Association. - Gastrointestinale Blutung. - Bekannte HIV-Infektion, oder eine Erkrankung mit Bezug zu AIDS, Infektion mit Hepatitis-B- oder C - Patienten mit Autoimmunerkrankungen oder Organtransplantationen in der Vergangenheit, die einer immunsuppressiven Therapie bedürfen. - Psychiatrische Erkrankungen, die Risiken bezüglich der Studienteilnahme erhöhen oder die Interpretation der Ergebnisse erschweren. <p>2. Eine der folgenden Behandlungen innerhalb der angegebenen Zeit vor Beginn der Studienbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Größere Operationen (innerhalb vier Wochen vor Beginn der Studienmedikation), die Operationswunde soll vor Beginn der Studienmedikation verheilt sein. - Antitumorale Therapie (drei Wochen), außer Bevacizumab (vier Wochen) oder Mitomycin C (sechs Wochen). - Extended-Field Radiotherapie (vier Wochen), Limited-Field Radiotherapie (zwei Wochen). - Jedwedes Prüfpräparat (vier Wochen). <p>3. Vorangegangene Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil.</p> <p>4. Patienten mit ungeklärter Toxizität größer oder gleich Grad 2 der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) die auf vorangegangene Therapien zurückzuführen sind (außer Anämie, Haarausfall, Hautpigmentierung und Chemotherapie-induzierter Neurotoxizität).</p> <p>5. Schwangere oder stillende Frauen.</p> <p>6. Aufgrund der Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet für die Teilnahme an der Studie.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie in 30 Studienzentren in folgenden Ländern (Zahl der Zentren): China (23), Korea (4) und Thailand (3)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Interventionsgruppe: Die Trifluridin/Tipiracil Dosierung bemisst sich an der Körperoberfläche (KOF). Die initiale Dosis beträgt 35 mg/m ² . Jeder Behandlungszyklus umfasst 28 Tage: Tag 1-5: Trifluridin/Tipiracil zweimal täglich oral, die erste Dosis wird morgens an Tag 1 und die letzte Dosis abends an Tag 5 verabreicht. Tag 6-7: Pause

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tag 8-12: Trifluridin/Tipiracil zweimal täglich oral, die erste Dosis wird morgens Tag 8 und die letzte Dosis abends an Tag 12 verabreicht.</p> <p>Tag 13-28: Pause.</p> <p>Bei dem Auftritt von Toxizitäten kann die Dosis in 5 mg/m²-Schritten auf 20 mg/m² reduziert werden. Falls bei dieser Dosierung noch Toxizitäten auftreten, wird die Studienmedikation abgebrochen.</p> <p>Kontrollgruppe: Das Behandlungsschema sowie Aussehen und Zusammensetzung bis auf den Wirkstoff der Tabletten entspricht dem der Interventionsgruppe</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäres Zielkriterium: Vergleich des Gesamtüberlebens (OS), definiert als Zeit (Monate) von der Randomisierung bis zum Tod, in der Interventionsgruppe mit der Kontrollgruppe</p> <p>Wesentliche sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Progressionsfreies Überleben (PFS): Das PFS ist definiert als Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder Tod jedweder Ursache. Patienten, die ohne radiologisch diagnostiziertes Fortschreiten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums am Leben waren, wurden zum letzten radiologisch erhobenen Befund zensiert. - Sicherheit und Verträglichkeit. <p>Andere sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Objektive Ansprechrate (ORR): Die ORR ist der Anteil der Patienten, die der Einschätzung des Prüfarztes nach (an Hand der radiologischen Befunde mittels der RECIST-Kriterien Version 1.1) auf die Studienbehandlung mit komplettem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) ansprachen. - Krankheitskontrollrate (DCR): Patienten mit CR, PR oder stabiler Erkrankung (SD). - Dauer des Ansprechens (DOR): Für alle Patienten, die eine CR oder PR aufweisen: Zeit vom ersten Ansprechen (CR oder PR) bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod gleich aus welchem Grund. Lebende Patienten ohne Anzeichen einer Krankheitsprogression wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor dem Beginn jedweder anderen antitumoralen Therapie zensiert. - Zeit bis zum Therapieversagen (Time to treatment failure, TTF). - Subgruppenanalyse nach KRAS- Gen-Status zu OS und PFS.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde so geplant, dass mit einer statistischen Power von 90 % ein Hazard Ratio für OS von 0,67 (33 %ige Risikoreduktion) im Trifluridin/Tipiracil- Arm verglichen mit dem Placebo-Arm mit einem einseitigen Typ-1-Fehler von 0,025 ermittelt werden kann. Für die Planung wurden eine variable Rekrutierungsdauer von 18 Monaten und ein Verlust für die Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben von etwa 10 % angenommen. Bei dem gewünschten Verhältnis von 2:1 (Trifluridin/Tipiracil:Placebo) werden 400 Patienten mit 288 Todesfällen benötigt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen geplant und keine Zwischenanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Geeignete Patienten wurden zufällig und verblindet im Verhältnis 2:1 in die Interventionsgruppe und die Kontrollgruppe eingeteilt. Die Randomisierung erfolgte zentral über ein interaktives Voice/Web-Response-System (IWRS) basierend auf einer dynamischen Allokationsmethode.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> - KRAS-Gen-Status (Wildtyp, mutiert). - Land (China, Korea, Thailand).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge wurde durch das zentrale Randomisierungsverfahren und die zentrale Vergabe der Patientennummern über das IWRS gewährleistet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrales Randomisierungsverfahren, das von den Studienzentren über IWRS abgerufen wurde
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, d. h. weder Patient noch Prüfarzt oder Sponsor wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Trifluridin/Tipiracil und Placebo waren identisch im Aussehen und der Menge der einzunehmenden Tabletten. In Notfällen, wenn spezifische Medikationskenntnisse zur Behandlung nötig sind, kann der Prüfarzt die Verblindung aufheben. Es wird empfohlen, in diesem Fall den Sponsor darüber zu informieren. In jedem Fall muss der Prüfarzt das Datum und den Grund für die Entblindung dokumentieren.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Interventionen waren identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	ITT-Population: alle Patienten, die randomisiert und den Behandlungsgruppen zugeteilt wurden. Die Population wird zur Analyse der Endpunkte OS, PFS und TTF herangezogen. TR-Population: alle Patienten der ITT-Population, mit messbarer Erkrankung (mindestens eine Zielläsion zur Baseline) sowie mindestens einer Tumorevaluation während der Studienbehandlung. Patienten mit fortschreitender Erkrankung oder aufgrund der Krebserkrankung verstorbene Patienten wurden ebenfalls in dieser Population evaluiert. Alle Analysen bezüglich dieser Population basieren auf der mittels des IWRS vergebenen Zuordnung der Behandlungsmethode, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Die Population wird zur Analyse der Endpunkte ORR, DCR und DOR herangezogen ASaT-Population: alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Auswertungen beziehen sich auf die tatsächlich erhaltene Medikation. Diese Population wird für die Analyse der Sicherheit verwendet. Gesamtüberleben (OS)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Der Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde mittels eines einseitigen stratifizierten Log-Rank-Test mit einem Signifikanzlevel von 0,025 durchgeführt. Der Hazard-Ratio und das 95%-KI wird mit dem Cox-Modell für Behandlung und die zwei Stratifizierungsfaktoren geschätzt. Die Überlebenskurven werden mit der Kaplan- Meier-Methode dargestellt. Die 95%-KI für das 25.-; 50.- und 75. Perzentil der Anzahl der Überlebensmonate wurde mit der Methode nach nach Brookmeyer and Crowley dargestellt. Zusätzlich werden Anzahlen und Anteile von Patienten, die zu bestimmten Zeitpunkten am Leben waren, mit log-log-Transformation nach Kalbfleisch und Prentice erstellt. Unterstützende Analysen für OS in der ITT-Population beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einen unstratifizierten Log-Rank- Test und ein Cox-Modell. - Multivariate Analysen mittels eines Cox-Modells, mit den zwei Stratifizierungsfaktoren sowie Alter (< 65, ≥ 65), Geschlecht, Ort des Primärtumors (Kolon, Rektum), ECOG Leistungsstatus (0, ≥ 1), Anzahl der vorhergehenden Therapien (2, 3, ≥ 4), Zeit seit der Diagnose der ersten Metastase (< 18; ≥ 18)Anzahl der von Metastasen befallenen Organe/Gewebe (1-2, ≥ 3). - Die in das Modell eingeschlossenen Faktoren werden auf Kolinearität untersucht und finale prognostische/prädiktive Faktoren in einem schrittweisen Selektionsprozess identifiziert. - Die in das Cox-Modell eingeschlossenen Faktoren wurden auf Kolinearität mit Hilfe eines Varianz-Inflations-Faktors untersucht. Dabei wurde eine lineare Regression für jede erklärende Variable durchgeführt. - Eine Subgruppenanalyse nach dem KRAS-Status: dabei wurde die Methode der primären Analyse für jede der beiden KRAS-Gruppen (wild und mutiert) angewendet, wobei der KRAS-Status aus dem Modell ausgeschlossen wurde. - Eine Subgruppenanalyse nach Land und potenziellen prognostischen/prädiktiven Faktoren. Der Hazard-Ratio und das dazugehörige 95 %-KI werden für jede Subgruppe präsentiert. - Eine Subgruppenanalyse nach KRAS-Status in jedem Land und potenzielle prgognostische/prädiktive Faktoren. Der Hazard-Ratio und das zugehörige 95 %-KI werden für jeden KRAS-Status in jedem Land präsentiert. - Eine Analyse analog zur Primäranalyse ohne diejenigen Patienten, die die Einschlusskriterien bezüglich der Diagnose refraktäres metastasiertes kolorektale Karzinom nicht erfüllen. Analysen der sekundären Zielkriterien wurde auf einem zweiseitigen 0,05 Signifikanzlevel durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Progressionsfreies Überleben (PFS): Analyse analog zu der des primären Zielkriteriums. - Zeit bis zum Therapieversagen (TTF): Analyse analog zu der des primären Zielkriteriums. - ORR: Vergleich der beiden Behandlungsgruppen mittels Fishers-Exakt-Test in der TR-Population. Behandlungsschätzungen wurden anhand der Clopper-Pearson-Methode vorgenommen, Behandlungsunterschiede mit der Newcombe-Methode berechnet. - Krankheitskontrollrate (DCR): Analyse analog zur Analyse der ORR.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Folgende Subgruppenanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Subgruppenanalyse nach KRAS- Gen-Status. - Subgruppenanalyse für Land und potenzielle prognostische/prädiktive Faktoren. - Subgruppenanalyse nach KRAS- Gen-Status in jedem Land und den potenziellen prognostischen/prädiktiven Faktoren. - Es waren keine Zwischenanalysen geplant und es wurden keine ungeplanten Zwischenanalysen durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Trifluridin/Tipiracil: N = 271 Placebo: N = 135</p> <p>b) wie a)</p> <p>c) wie a)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 16. Oktober 2013 in die Studie aufgenommen. Abschluss der Datenerhebung der Endpunkte OS, PFS, ORR, DCR und DOR war der 16. Februar 2016. Für die Endpunkte TTF und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse/unerwünschte Ereignisse endete die Datenerhebung am 22. Dezember 2015, was der Beobachtung des 288. Todesfalls entspricht.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Erreichen des primären Endpunktes (Beobachtung des 288. Todesfalls).
a: nach CONSORT 2010 Quelle: Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-04-01-D-535)		

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

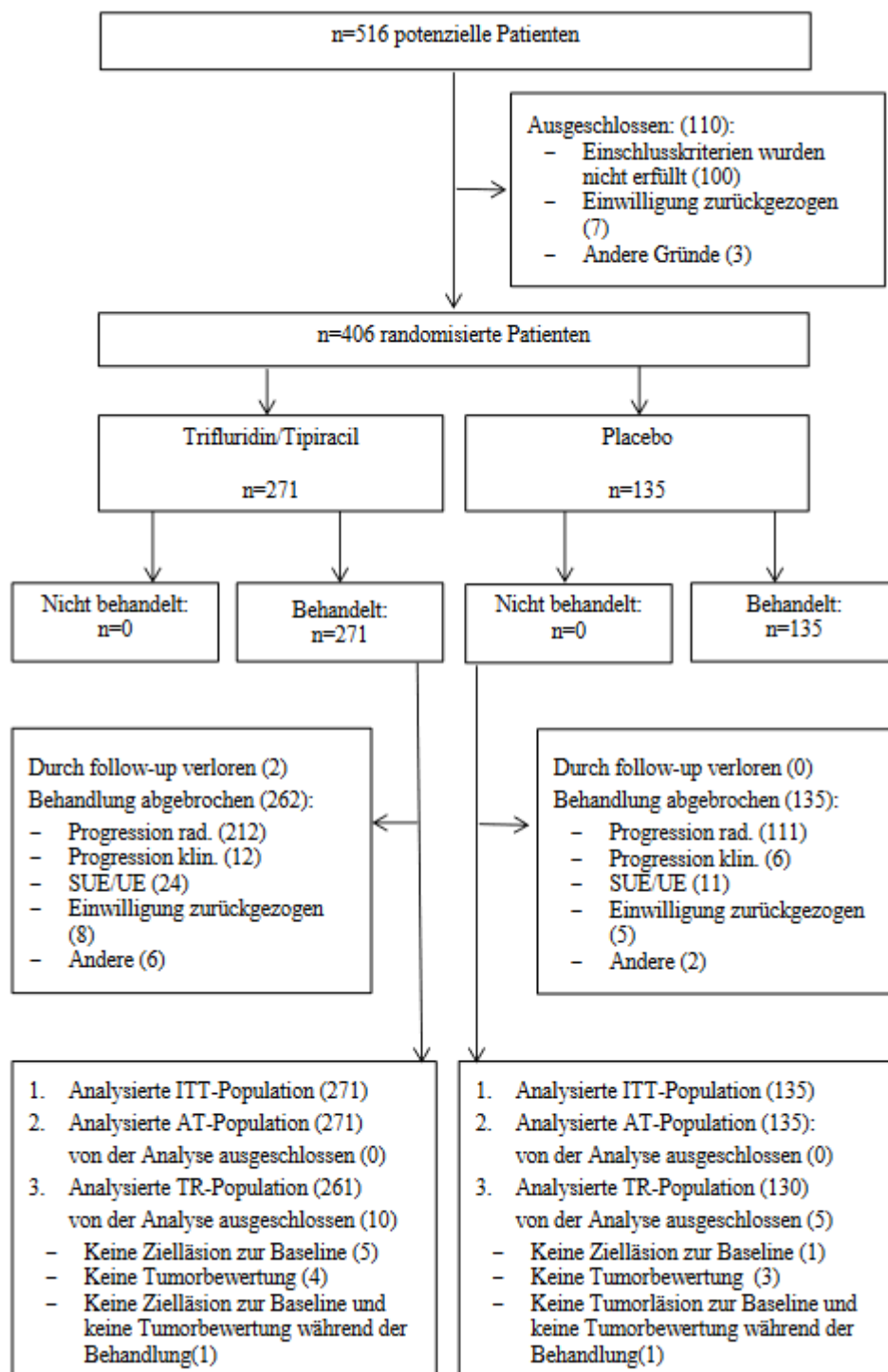


Abbildung 34 (Anhang): Flow-Chart für Studie TERRA

Quelle: Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-04-01-D-535)

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 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 164

Studie: KEYNOTE 164

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
MERCK & CO. INC., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 164 (P164V04MK3475): A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic (Stage IV) Mismatched Repair Deficient or Microsatellite Instability-High Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-164). 2020.	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

Angaben zum Kriterium:

 Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja unklar nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja unklar nein

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

 Eröffnung der Kohorte B mit Amendment 3 des Studienprotokolls.

2.

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

- ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

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

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Nebenwirkungen (Gesamtraten, gegliedert nach SOC und PT, AEOSI)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AGEO

Studie: AGEO-Studie

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Tougeron D, Sueur B, Zaanan A, de la Fouchardiere C, Sefrioui D, Lecomte T, et al. Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: An AGEO retrospective multicenter study. Int J Cancer. 2020;147(1):285-96.	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

 Es handelt sich um eine retrospektive Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

 Kriterium nicht zutreffend, es handelt sich um eine retrospektive Studie.

2.

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

ja unklar nein

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

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

Kriterium nicht zutreffend, es handelt sich um eine retrospektive Studie.

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

Es handelt sich um eine retrospektive Studie.

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

Es handelt sich um eine retrospektive Studie.

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

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine retrospektive Studie. Aufgrund des Studiendesigns muss von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine retrospektive Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es handelt sich um eine retrospektive Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine retrospektive Studie.
Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es handelt sich um eine retrospektive Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Nebenwirkungen (Gesamtraten, gegliedert nach SOC und PT, AEOSI)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-111 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RECOURSE

Studie: RECOURSE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Servier Deutschland GmbH. Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) - Modul 4 A. Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen. Stand: 30.03.2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3629/2020-03-30_Modul4A_Trifluridin-Tipiracil.pdf	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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

In dieser randomisierten, doppelblinden Studie waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen verblindet.

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

In dieser randomisierten, doppelblinden Studie waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie RECURSE ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte anhand eines Interaktives Web-Response-Systems (IWRS). Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie RECURSE als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben wird demnach als niedrig bewertet.

Endpunkt: Objektive Ansprechrates**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Objektive Ansprechrates wird demnach als niedrig bewertet.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben wird demnach als niedrig bewertet.

Endpunkt: Nebenwirkungen (Schwerwiegende und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5))**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird demnach als niedrig bewertet.

Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TERRA

Studie: TERRA

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Servier Deutschland GmbH. Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) - Modul 4 A. Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen. Stand: 30.03.2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3629/2020-03-30_Modul4A_Trifluridin-Tipiracil.pdf	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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

In dieser randomisierten, doppelblinden Studie waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen verblindet.

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:

In dieser randomisierten, doppelblinden Studie waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen verblindet.

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

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie TERRA ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte anhand eines Interaktives Web-Response-Systems (IWRS). Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie TERRA als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben wird demnach als niedrig bewertet.

Endpunkt: Objektive Ansprechrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Objektive Ansprechrate wird demnach als niedrig bewertet.

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben wird demnach als niedrig bewertet.

Endpunkt: Nebenwirkungen (Schwerwiegende und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5))**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird demnach als niedrig bewertet.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse

Siehe separates Dokument.