

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4 A

*Behandlung des nicht resezierbaren nicht-epitheloiden
malignen Pleuramesothelioms*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 23.04.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	24
4.2.1 Fragestellung.....	24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	27
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	29
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	32
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	36
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	37
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	37
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden.....	47
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	49
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	51
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	52
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	59
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	62
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	62
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	64
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	66
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	68
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	70
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	88
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	89

4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	89
4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT	93
4.3.1.3.1.1.1	Gesamtüberleben - RCT	93
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT	101
4.3.1.3.1.2.1	Progressionsfreies Überleben – RCT	101
4.3.1.3.1.2.2	Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand - RCT.....	106
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	115
4.3.1.3.1.3.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	115
4.3.1.3.1.4	Nebenwirkungen - RCT.....	120
4.3.1.3.1.4.1	Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten - RCT	120
4.3.1.3.1.4.2	Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) - RCT 138	
4.3.1.3.1.4.3	Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) - RCT	163
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	174
4.3.1.3.2.1	Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen	178
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$).....	187
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	196
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	196
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	196
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	197
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	197
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	198
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	198
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	201
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	201
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	201
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	201
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	201
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	202
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	202
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	204
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	204
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	204
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	204
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	205
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	205
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	205
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	206
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	206
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	206
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	206

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	207
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	211
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	211
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	211
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	212
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	212
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	212
4.6	Referenzliste.....	213
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		221
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		224
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		226
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		227
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		236
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		247
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse		265

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.....	17
Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie 483	19
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	29
Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten.....	38
Tabelle 4-5: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)	49
Tabelle 4-6: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0	54
Tabelle 4-7: Übersicht der in der Meta-Analyse bzw. ausschließlich in Phase III durchgeführten Subgruppenanalysen	57
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase II)	77
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase III).....	78
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Meta-Analyse)	79
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase II).....	80

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase III)	81
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Meta-Analyse)	82
Tabelle 4-21: Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 483	86
Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben	93
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase II).....	95
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben zu spezifischen Zeitpunkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase II).....	96
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase III)	97
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben zu spezifischen Zeitpunkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase III)	98
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Meta-Analyse).....	99
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben	101
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase III).....	103
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zu spezifischen Zeitpunkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase III) ..	104
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand.....	106
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase III)	109
Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	115

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase III).....	118
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ..	120
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase II).....	123
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase III).....	128
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Meta-Analyse)	133
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT).....	138
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	139
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase II).....	141
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase II) 144	
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase II)	145
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase II)	146
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase III)	147
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase III)	149
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase III).....	151
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase III)	152
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Meta-Analyse).....	154

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Meta-Analyse)	158
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Meta-Analyse).....	160
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Meta-Analyse).....	161
Tabelle 4-60: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI).....	163
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase II)	165
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase III).....	168
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Meta-Analyse)	171
Tabelle 4-65 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	176
Tabelle 4-66: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (KEYNOTE 483, Meta-Analyse)	180
Tabelle 4-67: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (KEYNOTE 483, Phase III).....	181
Tabelle 4-68: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (KEYNOTE 483, Phase III).....	182
Tabelle 4-69: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) (KEYNOTE 483, Phase III)	183
Tabelle 4-70: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (KEYNOTE 483, Meta-Analyse)	184
Tabelle 4-71: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 483, Meta-Analyse)	185
Tabelle 4-72: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (KEYNOTE 483, Meta-Analyse).....	186
Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Schmerzen (EORTC QLQ-C30) (KEYNOTE 483, Phase III)	188

Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Husten (EORTC QLQ-LC13) (KEYNOTE 483, Phase III)	189
Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Schmerzen (Brust) (EORTC QLQ-LC13) (KEYNOTE 483, Phase III).....	190
Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Funktionsskala Körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) (KEYNOTE 483, Phase III)	191
Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (gegliedert nach SOC und PT): PT Verstopfung (KEYNOTE 483, Meta-Analyse).....	192
Tabelle 4-78: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	198
Tabelle 4-79: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	198
Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	199
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	199
Tabelle 4-82: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	200
Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	202
Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	202
Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	203
Tabelle 4-86: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	203
Tabelle 4-87: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	205
Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	205
Tabelle 4-89: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	211
Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 483 (IND.227)	237
Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 483.....	248

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen	54
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase II)	96
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (KEYNOTE 483, Phase III)	98
Abbildung 5: Forest Plot der Meta-Analyse zum Gesamtüberleben.....	100
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (KEYNOTE 483, Phase III)	104
Abbildung 7: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 483, Phase III)	111
Abbildung 8: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Hämoptoe des EORTC QLQ-LC13 (KEYNOTE 483, Phase III)	112
Abbildung 9: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen (Brust) des EORTC QLQ-LC13 (KEYNOTE 483, Phase III)	113
Abbildung 10: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die EQ-5D VAS (KEYNOTE 483, Phase III)	114
Abbildung 11: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 483, Phase III)	119
Abbildung 12: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (KEYNOTE 483, Phase II)	124
Abbildung 13: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (KEYNOTE 483, Phase II)	125
Abbildung 14: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (KEYNOTE 483, Phase II)	126
Abbildung 15: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (KEYNOTE 483, Phase II)	127
Abbildung 16: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (KEYNOTE 483, Phase III)	129
Abbildung 17: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (KEYNOTE 483, Phase III)	130

Abbildung 18: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (KEYNOTE 483, Phase III)	131
Abbildung 19: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (KEYNOTE 483, Phase III)	132
Abbildung 20: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zum ersten Eintreten eines Unerwünschten Ereignisses gesamt	134
Abbildung 21: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zum ersten Eintreten eines Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses	135
Abbildung 22: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zum ersten Eintreten eines Schwere unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5)	136
Abbildung 23: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zum Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse.....	137
Abbildung 24: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (KEYNOTE 483, Phase III)	150
Abbildung 25: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Verstopfung	156
Abbildung 26: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Psychiatrische Erkrankungen	157
Abbildung 27: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – PT Diarrhoe	159
Abbildung 28: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (KEYNOTE 483, Phase II)	166
Abbildung 29: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) (KEYNOTE 483, Phase II)	167
Abbildung 30: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (KEYNOTE 483, Phase III).....	169
Abbildung 31: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) (KEYNOTE 483, Phase III).....	170
Abbildung 32: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI ..	172
Abbildung 33: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	173
Abbildung 34: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Verstopfung: Subgruppenanalyse nach Geschlecht	193
Abbildung 35: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Verstopfung: Subgruppenanalyse nach Alter 1.....	194
Abbildung 36: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Verstopfung: Subgruppenanalyse nach ECOG-Leistungsstatus	195

Abbildung 37: Flow-Chart der Phase II der Studie KEYNOTE 483 245
Abbildung 38: Flow-Chart der Phase III der Studie KEYNOTE 483..... 246

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
APaT	All-Participants-as-Treated
AUC	Area under the curve
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BICR	Blinded Independent Central Review
CCTG	Canadian Cancer Trials Group
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPS	Combined Positive Score
CR	Complete Remission (komplette Remission)
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dFDR	Double False Discovery Rate
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimension
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulation Authorities Clinical Trials
FAS	Full-Analysis-Set
FDR	False Discovery Rate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio

Abkürzung	Bedeutung
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
i. v.	Intravenös
IVRS	Interaktives Voice Response System
IWRS	Interaktives Web Response System
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
Max	Maximum
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
min	Minimum
min	Minute
ml	Milliliter
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure
MPM	Malignant Pleural Mesothelioma (malignes Pleuramesotheliom)
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl der Patient:innen
n	Patient:innen mit Ereignis
n.a.	Not applicable (nicht anwendbar)
n.c.	Not calculated (nicht berechnet)
n.p.	not performed (nicht durchgeführt; kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation)
n.s.	nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$)
NCT	National Clinical Trial
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PR	Partial Remission (partielle Remission)
PRO	Patient-Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte)

Abkürzung	Bedeutung
PT	Preferred Terms
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Cancer-30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire-Lung cancer 13
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
(ir)RECIST	(Immune-related) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
SD	Stable Disease (stabile Erkrankung)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TTE	Time-To-Event
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu Pemetrexed und Platin-Chemotherapie allein als Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom.

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hinsichtlich der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) und wählt aus der „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ die Kombinationen Pemetrexed + Cisplatin und Pemetrexed + Carboplatin (nachfolgend als Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) für die unter Anwendungsgebiet A betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber der vom G-BA definierten zVT erfolgt auf Basis einer randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

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

Datenquellen

Neben der Suche in internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche innerhalb externer Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken Medical Literature Analyses and Retrieval System Online (MEDLINE), EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und EU Clinical Trials Register (EU-CTR) durchgeführt. Des Weiteren wurden die Internetseite des G-BA, das Suchportal der europäischen Arzneimittelbehörde (European Medical Agency, EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht. Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Zulassungsstudie KEYNOTE 483 identifiziert werden. Diese dient als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Therapie 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	„Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ ^a	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^b
<p>a: Als Therapie nach ärztlicher Maßgabe erachtet der G-BA folgende Wirkstoffkombinationen als geeignete Komparatoren: Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin, Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin, Bevacizumab in Kombination mit Cisplatin und Pemetrexed, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (nur für Patient:innen mit nicht epitheloider Tumorphistologie)</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>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>		

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

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

Zur Charakterisierung der Studienpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Merkmale betrachtet. Für Time-To-Event-Analysen der

Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wird die Kaplan-Meier-Methode angewandt. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das Hazard Ratio (HR) mit dem entsprechenden 95 %-Konfidenzintervall (KI) unter Angabe des gewählten statistischen Modells und der eingeschlossenen Einflussgrößen angegeben.

Für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Subgruppen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Region dargestellt. Zudem werden alle a priori definierten Subgruppenmerkmale für den primären Endpunkt Gesamtüberleben und für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben auf mögliche Effektmodifikationen berücksichtigt. Die Subgruppe Histologischer Subtyp ist für diese Nutzenbewertung nicht relevant, da in diesem Dossier nur die Subpopulation der Patient:innen mit nicht-epitheloidem histologischem Subtyp betrachtet wird.

Die Studie KEYNOTE 483 umfasst eine Phase II- und eine Phase III-Kohorte, deren Ergebnisse im Rahmen dieses Dokuments umfassend dargestellt werden. Für den Endpunkt Gesamtüberleben und die Endpunktkategorie Nebenwirkungen werden zusätzlich Meta-Analysen mit Forest Plots über beide Kohorten, inklusive einer Einschätzung zur Heterogenität, berichtet. Eine detaillierte Übersicht über die Endpunkte der jeweiligen Kohorten findet sich in Tabelle 4-7.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 483 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 483 ist eine offene, multizentrische, randomisierte und aktiv-kontrollierte Phase II/III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (im Folgenden immer als Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie genannt) gegenüber Chemotherapie allein als Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom. In der vorliegenden Nutzenbewertung (Anwendungsgebiet A) wird ausschließlich Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein betrachtet. In die Studie KEYNOTE 483 wurden sowohl Patient:innen mit Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Expression als auch Patient:innen ohne PD-L1-exprimierende Tumoren eingeschlossen.

Die Phase II wurde von der Canadian Cancer Trials Group (CCTG), einer in Kanada ansässigen, akademischen Kooperationsgruppe zu onkologischen Studien, gesponsert und durchgeführt. In der Phase II wurden die Patient:innen im Verhältnis 1:1:1 in einen von drei Armen randomisiert: Arm A (Pemetrexed + Cisplatin oder Carboplatin¹ [Chemotherapie]), Arm B (Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie [Pembro-Kombination]) oder Arm C (Pembrolizumab-

¹ Behandlung mit Carboplatin war innerhalb der Studie nur nach Genehmigung durch CCTG möglich.

Monotherapie [Pembro-Monotherapie]). Arm C wurde aufgrund einer niedrigeren Krankheitskontrollrate im Vergleich zu den Armen A und B nach Überprüfung der Ergebnisse der Phase II-Interimsanalyse im Dezember 2017 eingestellt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach histologischem Subtyp (Epitheloid vs. Nicht-Epitheloid).

Die Studie wurde anschließend in eine Phase III-Studie umgewandelt (MSD als finanzieller Sponsor). In der Phase III-Studie wurden die Patient:innen im Verhältnis 1:1 in einen von zwei Armen randomisiert, in den Arm A (Chemotherapie) oder in den Arm B (Pembro-Kombination). Die Randomisierung erfolgte ebenfalls stratifiziert nach histologischem Subtyp (Epitheloid vs. Nicht-Epitheloid).

Die Studie KEYNOTE 483 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Es liegen Ergebnisse von zwei Datenschnitten vor (Finaler Datenschnitt Phase II 31. Januar 2022; Finaler Datenschnitt Phase III 16. September 2022). Für diese Nutzenbewertung wird gemäß Zulassung die nicht-epitheloide Patientenpopulation betrachtet.

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

Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie 483

Studie: KEYNOTE 483 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Mortalität (Meta-Analyse)								
Gesamtüberleben ^g	52	41 (78,8)	11,9 [8,7; 19,3]	56	51 (91,1)	7,9 [5,6; 9,4]	0,54 [0,36; 0,83]	0,005
Morbidität (Phase III)								
Progressionsfreies Überleben								
Progressionsfreies Überleben ^h	46	36 (78,3)	7,1 [4,5; 9,8]	49	38 (77,6)	4,5 [4,0; 6,4]	0,47 [0,29; 0,77]	0,003
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustandⁱ								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	45	34 (75,6)	1,4 [0,9; 2,0]	47	38 (80,9)	1,4 [0,7; 1,4]	0,70 [0,44; 1,13]	0,146
Übelkeit und Erbrechen	45	24 (53,3)	2,8 [1,6; -]	46	26 (56,5)	2,3 [1,4; 3,3]	0,78 [0,45; 1,36]	0,387
Schmerzen	45	23 (51,1)	5,8 [3,4; -]	47	23 (48,9)	3,3 [2,1; -]	0,73 [0,41; 1,33]	0,309
Dyspnoe	45	16 (35,6)	Nicht erreicht [4,6; -]	47	25 (53,2)	3,3 [2,2; 7,8]	0,45 [0,24; 0,86]	0,015
Schlaflosigkeit	45	19 (42,2)	11,3 [3,5; -]	47	22 (46,8)	5,1 [1,8; 9,9]	0,60 [0,32; 1,15]	0,124

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

Studie: KEYNOTE 483 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b	
	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^{c,d}	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^{c,d}	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
	N	n (%)	[95 %-KI]	N	n (%)	[95 %-KI]		
Appetitverlust	45	16 (35,6)	Nicht erreicht [4,4; -]	46	20 (43,5)	4,5 [2,0; -]	0,56 [0,29; 1,09]	0,087
Verstopfung	45	21 (46,7)	8,5 [1,5; -]	46	20 (43,5)	8,1 [1,4; -]	0,97 [0,52; 1,80]	0,929
Diarrhoe	45	16 (35,6)	Nicht erreicht [5,5; -]	46	13 (28,3)	Nicht erreicht [5,3; -]	0,91 [0,44; 1,91]	0,809
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen								
Dyspnoe	45	27 (60,0)	4,0 [2,3; 7,5]	47	31 (66,0)	2,8 [1,4; 3,9]	0,66 [0,39; 1,11]	0,113
Husten	45	19 (42,2)	10,6 [4,2; -]	47	16 (34,0)	Nicht erreicht [2,8; -]	1,01 [0,52; 1,98]	0,973
Hämoptoe	45	7 (15,6)	Nicht erreicht [-; -]	47	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,025
Mundschmerzen	45	22 (48,9)	5,5 [2,0; -]	47	14 (29,8)	Nicht erreicht [3,6; -]	1,47 [0,75; 2,90]	0,263
Dysphagie	45	18 (40,0)	Nicht erreicht [4,3; -]	47	16 (34,0)	5,3 [3,9; -]	0,94 [0,48; 1,85]	0,856
Periphere Neuropathie	45	18 (40,0)	8,5 [4,4; -]	47	14 (29,8)	Nicht erreicht [4,3; -]	0,95 [0,47; 1,91]	0,876
Alopezie	45	23 (51,1)	5,1 [2,8; -]	47	24 (51,1)	3,5 [2,1; 5,7]	0,71 [0,40; 1,27]	0,247
Schmerzen (Brust)	45	15 (33,3)	Nicht erreicht [6,5; -]	46	19 (41,3)	10,1 [2,3; -]	0,49 [0,24; 0,98]	0,042
Schmerzen (Arm/Schulter)	45	19 (42,2)	11,7 [5,1; -]	47	17 (36,2)	7,4 [4,5; -]	0,82 [0,41; 1,62]	0,564
Schmerzen (andere)	44	17 (38,6)	Nicht erreicht [4,1; -]	44	18 (40,9)	5,1 [2,2; -]	0,69 [0,35; 1,34]	0,268
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS	38	9 (23,7)	Nicht erreicht [8,0; -]	44	18 (40,9)	5,1 [3,5; -]	0,36 [0,16; 0,81]	0,014
Gesundheitsbezogene Lebensqualitätⁱ (Phase III)								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 im Globalen Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	45	24 (53,3)	4,8 [3,0; -]	47	30 (63,8)	2,0 [0,8; 2,8]	0,48 [0,28; 0,84]	0,011
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Körperliche Funktion	45	22 (48,9)	7,5 [2,7; -]	47	27 (57,4)	2,5 [2,0; 5,1]	0,62 [0,35; 1,10]	0,103
Rollenfunktion	45	30 (66,7)	2,1 [1,4; 7,8]	47	25 (53,2)	3,2 [2,1; -]	1,13 [0,66; 1,94]	0,653
Emotionale Funktion	45	15 (33,3)	Nicht erreicht [7,3; -]	47	19 (40,4)	9,9 [3,3; -]	0,57 [0,28; 1,14]	0,112
Kognitive Funktion	45	25 (55,6)	4,6 [1,4; -]	47	23 (48,9)	5,9 [2,3; 9,8]	0,89 [0,50; 1,60]	0,699
Soziale Funktion	45	26 (57,8)	2,1 [1,0; -]	47	21 (44,7)	5,1 [2,0; -]	1,34 [0,76; 2,39]	0,314
Nebenwirkungen^j (Meta-Analyse)								
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	52	19 (36,5)	Nicht erreicht [32,3; -]	55	16 (29,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,51; 2,01]	0,984
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	52	20 (38,5)	Nicht erreicht [26,0; -]	55	20 (36,4)	Nicht erreicht [15,3; -]	0,74 [0,39; 1,43]	0,372
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse ^k	52	18 (34,6)	Nicht erreicht [33,1; -]	55	11 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,55; 2,67]	0,634

Studie: KEYNOTE 483 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b		Chemotherapie ^b		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b	
	Patient:innen mit Ereignis N n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
<p>a: Database cutoff date: Phase II: für den Endpunkt Gesamtüberleben 31. Januar 2022; für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen 16. September 2022; Phase III: für alle Endpunkte 16. September 2022</p> <p>b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen</p> <p>e: Für die Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte (Phase II vs. Phase III)</p> <p>Für die Endpunktkategorie Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>g: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population, Phase II und Phase III, Nicht-Epitheloid</p> <p>h: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population, Phase III, Nicht-Epitheloid</p> <p>i: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Phase III mit Baselinewert, Nicht-Epitheloid</p> <p>j: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Phase II und Phase III, Nicht-Epitheloid</p> <p>k: Der Endpunkt besteht aus therapiebedingten Unerwünschten Ereignissen und Schwerverwiegenden unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, sowie aus Inzidenzen für Therapieabbruch aufgrund von Unerwünschten Ereignissen, die keinem spezifischen Unerwünschten Ereignis zugeordnet wurden. Für Letztere wird der Zeitpunkt der letzten Dosis der Studienmedikation als Beginn des Therapieabbruchs erachtet.</p> <p>BICR: Blinded Independent Central Review; CCTG: Canadian Cancer Trials Group; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung cancer 13; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen sich homogene Effekte in der Meta-Analyse der beiden Kohorten Phase II und Phase III (Abbildung 5). Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie, mit einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 46,0 % (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,36; 0,83]; $p = 0,005$). Die Überlebenszeit lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, im Median bei 11,9 Monaten und bei Patient:innen, die Chemotherapie erhalten haben, bei 7,9 Monaten (Tabelle 4-30).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie KEYNOTE 483 ist als niedrig anzusehen und die Aussagesicherheit als hoch einzustufen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt sich in der Phase III der Studie KEYNOTE 483 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,29; 0,77]; $p = 0,003$). Das entspricht einer Verringerung des Progressionsrisikos für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 53,0 %. Das mediane Progressionsfreie Überleben lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, bei 7,1 Monaten und bei Patient:innen, die Chemotherapie allein erhielten, bei 4,5 Monaten. (Tabelle 4-33; Abbildung 6). Zu Monat 12 waren 28,2 % der Patient:innen im Interventionsarm und 6,4 % der Patient:innen im Kontrollarm progressionsfrei (Tabelle 4-34).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in der Studie KEYNOTE 483 ist als niedrig anzusehen und die Aussagesicherheit als hoch einzustufen.

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich in der Phase III der Studie KEYNOTE 483 für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (QLQ-C30) in der Symptomskala Dyspnoe (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,24; 0,86]; $p = 0,015$), beim EORTC Quality of Life Questionnaire-Lung cancer 13 (QLQ-LC13) in der Symptomskala Schmerzen (Brust) (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,24; 0,98]; $p = 0,042$) und in der EuroQoL-5 Dimension (EQ-5D) VAS (HR [95 %-KI]: 0,36 [0,16; 0,81]; $p = 0,014$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. Beim EORTC QLQ-LC13 zeigt sich in der Symptomskala Hämoptoe (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a; n.a]; $p = 0,025$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das Hazard Ratio konnte nicht berechnet werden. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (Tabelle 4-37, Abbildung 7 bis Abbildung 10).

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (anhand EQ-5D VAS) ist das Verzerrungspotenzial der Studie KEYNOTE 483 als hoch zu bewerten und die Aussagesicherheit als mäßig einzustufen.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in der Phase III der Studie KEYNOTE 483 für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim Globalen Gesundheitsstatus (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,28; 0,84]; $p = 0,011$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. Alle anderen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (Tabelle 4-40 und Abbildung 11).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie KEYNOTE 483 ist als hoch anzusehen und die Aussagesicherheit als mäßig einzustufen.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse zeigen sich homogene Effekte in der Meta-Analyse der Phase II- und Phase III-Kohorte der Studie KEYNOTE 483. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses, Schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in der Studie KEYNOTE 483 ist als niedrig anzusehen und die Aussagesicherheit als hoch einzustufen.

Das bei Patient:innen in der Studie KEYNOTE 483 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem bekannten (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein als **nicht belegt** anzusehen.

Gesamtfazit

Die Ableitung des Zusatznutzens für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie als Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom basiert auf der randomisierten, multizentrischen, aktiv-kontrollierten, offenen Phase II/III-Studie KEYNOTE 483.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden. Diese Ergebnisse sind hervorzuheben, da Patient:innen mit nicht-epitheloidem Subtyp eine besonders ungünstige Prognose und damit eine geringe Überlebenswahrscheinlichkeit haben. Des Weiteren spiegelt sich diese patientenrelevante Verbesserung ebenfalls im Progressionsfreien Überleben wider. Die patientenberichteten Endpunkte zeigen in mehreren Skalen eine Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zusätzlich zeigt die Kombinationstherapie mit Pembrolizumab und Chemotherapie bei den Nebenwirkungen keine statistisch signifikanten Ergebnisse im Vergleich zu Chemotherapie allein.

Das bei Patient:innen in der Studie KEYNOTE 483 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem bekannten (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Zusammenfassend handelt es sich bei Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie um eine wirksame und gut verträgliche Immunchemotherapie bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom in der Erstlinie. In der Gesamtschau ergibt sich aufgrund der gezeigten Ergebnisse in der Mortalität und Morbidität zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu Pemetrexed und Platin-Chemotherapie allein als Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet A handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom. Es wird davon ausgegangen, dass für diese Patient:innen eine Intervention mit kurativer Zielsetzung einen Ausnahmefall darstellt und nicht angezeigt ist; die Patient:innen befinden sich im palliativen Krankheitsstadium.

Intervention

Die Prüflintervention ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (1). Die Patient:innen können dementsprechend die Kombinationstherapie Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin erhalten bzw. die Kombinationstherapie Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin. Pembrolizumab wird gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als 30minütige intravenöse Infusion angewendet. Die Kombinationspartner Cisplatin und Pemetrexed werden in einer Dosierung von 75 mg/m² bzw. 500 mg/m² Körperoberfläche (KOF) alle drei Wochen intravenös verabreicht. Statt Cisplatin kann alternativ auch Carboplatin in einer Dosierung von Area under the curve (AUC) = 5 mg*min/ml (AUC 5) bzw. AUC = 6 mg*min/ml (AUC 6) alle drei Wochen für bis zu 6 Zyklen intravenös verabreicht werden (1).

Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2022-B-006 die zVT zu folgendem geplanten Anwendungsgebiet „Keytruda ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen oder metastasierenden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen angezeigt" wie folgt fest (2):

„Therapie nach ärztlicher Maßgabe“

Als Therapie nach ärztlicher Maßgabe erachtet der G-BA folgende Wirkstoffkombinationen als geeignete Komparatoren:

- Pemetrexed + Cisplatin
- Pemetrexed + Carboplatin
- Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed
- Nivolumab + Ipilimumab (nur für Patient:innen mit nicht epitheloider Tumorphistologie)

Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe gibt der G-BA an, dass sowohl eine Single- als auch eine Multi-Komparator-Studie unter Auswahl aus den oben genannten Komparatoren geeignet sein kann, diese sollte jedoch in jedem Fall die Kombinationstherapie aus Pemetrexed und Cisplatin umfassen.

Im Anschluss an das Beratungsgespräch wurde das ursprünglich geplante Anwendungsgebiet wie folgt abgeändert:

- KEYTRUDA[®] ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen angezeigt (1).

Die Änderung des Anwendungsgebietes betrifft den Wegfall von „fortgeschritten oder metastasierend“, sowie die Einschränkung auf Patient:innen mit nicht epitheloidem Subtyp. Dies hat jedoch keinen Einfluss auf das Ergebnis der G-BA-Beratung hinsichtlich der zVT.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und erbringt für Erwachsene den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber der vom G-BA benannten zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“.

Endpunkte

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

Studientypen

Die Bewertung wird auf Grundlage von einer RCT zur oben genannten Fragestellung vorgenommen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Begründung der Wahl der Selektionskriterien

Das untersuchte Anwendungsgebiet A umfasst die bewertungsrelevante Patientenpopulation von Erwachsenen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom.

Die Prüfintervention ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®), die gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als 30minütige intravenöse Infusion angewendet wird (1). Die Kombinationspartner Cisplatin und Pemetrexed werden in einer Dosierung von 75 mg/m² bzw. 500 mg/m² KOF alle drei Wochen intravenös verabreicht. Statt Cisplatin kann alternativ auch Carboplatin in einer Dosierung von AUC = 5 mg*min/ml (AUC 5) bzw. AUC = 6 mg*min/ml (AUC 6) alle drei Wochen für bis zu 6 Zyklen intravenös verabreicht werden (1).

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2022-B-006 die zVT zu folgendem geplanten Anwendungsgebiet „Keytruda ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen oder metastasierenden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen angezeigt“ wie folgt fest (2):

„Therapie nach ärztlicher Maßgabe“

Als Therapie nach ärztlicher Maßgabe erachtet der G-BA folgende Wirkstoffkombinationen als geeignete Komparatoren:

- Pemetrexed + Cisplatin

- Pemetrexed + Carboplatin
- Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed
- Nivolumab + Ipilimumab (nur für Patient:innen mit nicht epitheloider Tumorphistologie)

Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe gibt der G-BA an, dass sowohl eine Single- als auch eine Multi-Komparator-Studie unter Auswahl aus den oben genannten Komparatoren geeignet sein kann, diese sollte jedoch in jedem Fall die Kombinationstherapie aus Pemetrexed und Cisplatin umfassen.

Im Anschluss an das Beratungsgespräch wurde das ursprünglich geplante Anwendungsgebiet wie folgt abgeändert:

- KEYTRUDA® ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren nicht-epitheloiden malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen angezeigt (1).

Die Änderung des Anwendungsgebietes betrifft den Wegfall von „fortgeschritten oder metastasierend“, sowie die Einschränkung auf Patient:innen mit nicht epitheloidem Subtyp. Dies hat jedoch keinen Einfluss auf das Ergebnis der G-BA-Beratung hinsichtlich der zVT.

MSD folgt der Auffassung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT für das oben beschriebene Anwendungsgebiet. Der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie wird gegenüber der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ erbracht.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (im Folgenden immer als „Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie“ genannt) gegenüber der zVT erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2).

Die Studiendauer bzw. der Behandlungszeitraum wurde laut Studienprotokoll auf 2 Jahre eingeschränkt bzw. wurde die Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt wird (1).

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

Bezüglich des Publikationstyps werden Studien berücksichtigt, deren Bewertung auf Grundlage eines Studienberichts, einer Vollpublikation oder eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen kann (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: 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 mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Therapie 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (1)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	„Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ ^a	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^b
<p>a: Als Therapie nach ärztlicher Maßgabe erachtet der G-BA folgende Wirkstoffkombinationen als geeignete Komparatoren: Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin, Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin, Bevacizumab in Kombination mit Cisplatin und Pemetrexed, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (nur für Patient:innen mit nicht epitheloider Tumorhistologie) (2).</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>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>		

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken

- EMBASE
- MEDLINE

- Cochrane Central Register of Controlled Trials

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

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

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

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

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

- ClinicalTrials.gov
- EU-CTR

Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

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

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

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Ergebnisberichten über das Suchportal der EMA und der AMIce-Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), welche das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) seit dem Jahr 2020 ersetzt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –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 zusätzlich eine Suche nach Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik auf der Internetseite des G-BA. Als Suchbegriffe werden, sofern verfügbar, die European Union Drug Regulation Authorities Clinical Trials (EudraCT)-Nummer, National Clinical Trial (NCT)-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publikationen genannten Studienbezeichnungen verwendet.

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

² Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt

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.

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.

Als relevante Studie wurde die Studie KEYNOTE 483 identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Die Studie KEYNOTE 483 ist eine Studie mit einer Phase II- und einer Phase III-Kohorte, deren Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3 pro Phase getrennt und zusätzlich meta-analytisch dargestellt werden.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studie KEYNOTE 483 werden in Tabelle 4-15, Tabelle 4-16 und Tabelle 4-17 dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

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

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

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

Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten

Endpunktkategorie	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Gesamtüberleben</u>
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Progressionsfreies Überleben^{a,b}</u> • <u>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand^{a,c}</u> <ul style="list-style-type: none"> – Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 – EQ-5D VAS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität^a</u> <ul style="list-style-type: none"> – Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</u> <ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse gesamt^d – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse^e • <u>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)^d</u> <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)^f • <u>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)^d</u> <ul style="list-style-type: none"> – Schwerwiegende AEOSI – Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

a: Wird nur für Phase III dargestellt, da diese Endpunktkategorien für die Phase II-Kohorte nicht vorliegen bzw. nicht erhoben wurden.

b: In der Fachinformation auch als Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bezeichnet.

c: Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des jeweiligen Lebensstandards abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist (6). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.

d: Diese Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

e: Der Endpunkt besteht aus therapiebedingten Unerwünschten Ereignissen und Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, sowie aus Inzidenzen für Therapieabbruch aufgrund von Unerwünschten Ereignissen, die keinem spezifischen Unerwünschten Ereignis zugeordnet wurden. Für Letztere wird der Zeitpunkt der letzten Dosis der Studienmedikation als Beginn des Therapieabbruchs erachtet.

f: SOC und PT werden für die Inzidenzen für Therapieabbruch aufgrund von Unerwünschten Ereignissen als "fehlend" dargestellt, falls sie keinem spezifischen Unerwünschten Ereignis zugeordnet wurden.

AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; PT: Preferred

Endpunktkategorie	Endpunkte
Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer Specific Module; SOC: Systemorganklasse; VAS: Visuelle Analogskala	

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (7). Entsprechend wird dieser Endpunkt auch vom IQWiG und G-BA als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt (3, 4).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

In der palliativen onkologischen Therapie stellt ein Herausögern des Fortschreitens der Erkrankung und der damit verbundenen Symptomatik eines der wichtigsten Therapieziele dar. Das Progressionsfreie Überleben wird von der EMA neben dem Endpunkt Gesamtüberleben als wichtiger Endpunkt 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 (7-9). Das Progressionsfreie Überleben wird somit als klinisch wichtiger Parameter gewertet, der in direktem Zusammenhang zu relevanten Symptomatiken und den Ergebnissen patientenberichteter Erhebungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität steht.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung [...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen [...]“ können (9). Bei Patient:innen mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken können, eine große Belastung dar. Durch den aggressiv verlaufenden und progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten einer Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar.

Die Erfassung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgt über die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (10), EORTC QLQ-LC13 (11) und die Euro Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) Visuelle Analogskala (VAS) (12).

EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 ist ein in der Onkologie sehr häufig eingesetzter patientenrelevanter Fragebogen, dessen Validität und Reliabilität für verschiedene onkologische Indikationen bestätigt wurden (10, 13-15). Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, von denen jeweils bis zu 5 verschiedene Fragen zu 5 Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion,

Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion), zu 9 Symptomskalen/Einzelsymptomen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot [Dyspnoe], Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) und zur Skala Globaler Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des jeweiligen Lebensstandards abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist (6). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.

Für die Symptomskalen und Einzelsymptome kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei Patient:innen der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (16).

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

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

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Die Erschöpfung ist ein überwältigendes, anhaltendes Gefühl der Müdigkeit und Abgeschlagenheit, welches zu einer verminderten Fähigkeit führt, körperliche und geistige Arbeit auf dem gewohnten Niveau zu leisten, (17). Die Erschöpfung ist durch verminderte Körperkraft oder Belastbarkeit sowie vom Gefühl der Zermürbtheit, gesteigerter Irritation oder totalem Kräfteverschleiß gekennzeichnet (17, 18). Bei Tumorpatient:innen kann es zu einer besonders ausgeprägten Form der Erschöpfung kommen, die sich auch durch ausreichend Schlaf oder Schonung nicht bessert (19). Die Betroffenen fühlen sich nicht nur körperlich eingeschränkt, sondern beschreiben ihre Erschöpfung auch als psychisches Problem. Neben Symptomen wie Konzentrationsproblemen und Vergesslichkeit führt die Antriebslosigkeit dazu, dass selbst die einfachsten Anforderungen wie unüberwindbare Hindernisse erscheinen. In so einer Situation fällt es besonders schwer, Therapien oder Rehabilitationsmaßnahmen durchzustehen (19). Die Erschöpfung ist damit ein sehr belastendes Symptom bei Patient:innen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen, welches die Lebensqualität und auch die Therapieadhärenz schwer beeinträchtigt (18, 20-22).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den Nebenwirkungen einer medikamentösen Tumortherapie, die Patient:innen mit am stärksten belasten. Dabei sind Intensität und Dauer der Symptomatik nicht nur von der Art oder Dosierung der eingesetzten Substanz abhängig, sondern auch von patientenindividuellen Risikofaktoren (23). Die Krebserkrankung selbst kann ebenfalls zu Unwohlsein führen (24). Bei der Übelkeit handelt es sich im Gegensatz zum Erbrechen eher um ein subjektives Gefühl. Es wird durch eine unangenehme und in Wellen

auftretende Empfindung im Rachen, der Magengegend oder im Abdomen beschrieben, welches zu Brechreiz oder Erbrechen führen kann (25). Während die Kontrolle der Übelkeit eine große Herausforderung darstellt, sind sogenannte Antiemetika auch im Rahmen einer Prophylaxe gegen Erbrechen mittlerweile fester Bestandteil einer Krebstherapie (24).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Schmerz wird als Ansteigen der sensorischen Empfindung von Teilen des Körpers beschrieben, die mit der subjektiven Erfahrung von Wahrnehmung eines Reizes bis hin zu schwerem Leiden verbunden wird (26). Im Zuge des invasiven Ausbreitens von Tumorzellen im Körper werden verschiedene Stufen von Schmerzintensität von den Betroffenen wahrgenommen. Dabei kann ein gleichzeitiges Empfinden von akutem und chronischem Schmerz auftreten. Für gewöhnlich wird der Tumorschmerz als dumpfe, wunde, brennende, stechende, wehenartige, ziehende, schneidende oder krampfartige Empfindung beschrieben, die schrecklich und unerträglich für die Betroffenen sein kann (26). Obwohl Schmerzen behandelt werden können, fürchtet sich die Mehrheit der Krebspatient:innen davor. Besonders starke und chronische Schmerzen können die Lebensqualität sehr beeinträchtigen und sogar das Auftreten einer psychischen Störung begünstigen (27, 28).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)

Beim Auftreten von Atemnot führt die Atmung nicht zu einer ausreichenden Belüftung der Lungen. Sie ist durch mühsames Bewegen von Luft in die Lunge und aus der Lunge gekennzeichnet und führt zu Beschwerden, gesteigerter Anstrengung und Kurzatmigkeit. In der Folge kann es unter anderem zu einem Sauerstoffmangel im Kreislauf, Nasenflügelatmung, Beklemmung, Fremitus und Unwohlsein kommen (29). Die Atemnot gehört zu den Symptomen, die von Krebspatient:innen als schlimm wahrgenommen werden und zu einer starken Beeinträchtigung des Alltags und der Lebensqualität führen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Eine ungenügende Dauer des Schlafs oder eine verminderte Schlafqualität führt zu Beeinträchtigungen im Alltag. Im Allgemeinen werden Schlaflosigkeit oder Schlafstörungen mit Arbeitsausfällen, Unfällen sowie psychischen und kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht. Das Wachsein und die Schlaflosigkeit sind häufig mit psychologischen und physischen Faktoren wie emotionalem Stress, Schmerzen, Unwohlsein und Spannungen verbunden (30). Schätzungen zufolge leiden 30-60 % der Krebspatient:innen unter einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus in der Zeit der Diagnose, der Behandlung und dem Verlauf der Erkrankung (31, 32).

EORTC QLQ-C30: Symptomskalen Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö

Viele Krebspatient:innen leiden während einer Therapie unter gastrointestinalen Komplikationen wie z. B. Diarrhö (33). Obwohl die Beschwerden auch von selbst abklingen können, können sie mitunter über einen längeren Zeitraum persistieren. Begleitsymptome gastrointestinaler Beschwerden sind unter anderem Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Bauchschmerzen, Blähungen und allgemeine Unruhe (34, 35). In der Folge werden die Patient:innen in ihren Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld beeinträchtigt werden kann. Bei

einer Krebserkrankung wird die allgemeine Schwäche der Patient:innen durch die Belastungen gastrointestinaler Beschwerden noch verstärkt und die Lebensqualität eingeschränkt (35).

EORTC QLQ-LC13

Der EORTC QLQ-LC13 wird zur Erhebung der spezifischen Symptomatik bei Lungenkrebs angewendet (11). Da sich das maligne Pleuramesotheliom (Malignant Pleural Mesothelioma, MPM) in Bezug auf Symptomatik und Überleben ähnlich wie Lungenkrebs verhält, stellt der EORTC QLQ-LC13 Fragebogen ein geeignetes Messinstrument für MPM-Patient:innen dar (36-38). In der Beschreibung der einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 wird daher nachfolgend immer allgemein von „Patient:innen“, von „Lungenkrebspatient:innen“ oder vom „Lungenkarzinom“ gesprochen. Der spezifische Fragebogen ist in Verbindung mit dem generischen EORTC QLQ-C30 ein geeignetes Instrument, um valide und zuverlässige Aussagen über den Zustand von MPM-Patient:innen treffen zu können (39). Er umfasst 13 Fragen, von denen drei zu der Multi-Item-Skala Dyspnoe zusammengefasst werden und neun Einzelfragen zur Beurteilung der Symptome Schmerzen, Husten, Mundschmerzen, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie und Hämoptoe. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden.

Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13

Im Folgenden werden die einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 und deren Patientenrelevanz näher erläutert.

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Dyspnoe

Die Dyspnoe ist eine gestörte Art von Atmung, die nicht zu einer ausreichenden Belüftung der Lungen führt. Sie ist durch mühsames Bewegen von Luft in die Lunge und aus der Lunge gekennzeichnet und führt zu gesteigerter Anstrengung und Kurzatmigkeit (29). Patient:innen mit Lungenkrebs sind besonders häufig von einer Dyspnoe betroffen. Demnach werden bis zu 70 % der Patient:innen mit fortgeschrittenem Lungenkrebs im Laufe ihrer Erkrankung eine Dyspnoe erfahren (40). Dyspnoe ist ein subjektiv wahrgenommenes Gefühl, das einhergeht mit einer anstrengenden, erstickenden, schweren Atmung, der Unfähigkeit genug Luft einzuatmen und bei Patient:innen ein starkes Engegefühl in der Brust hervorruft. Der mögliche Erstickungstod ist sowohl für Patient:innen als auch für Betreuungspersonen ein beängstigendes und beklemmendes Gefühl (41). Diese Angst vor dem Erstickten ist besonders bei Patient:innen mit Lungenkrebs ausgeprägt und allein die Angst kann zu einem stärkeren Empfinden von Luftnot führen (40). Dyspnoe hat einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Patient:innen und kann eine Beeinträchtigung alltäglicher Routinen, wie Schlafen, Arbeiten, Sport und Intimität nach sich ziehen. Dies kann zu vielfältigen psychologischen Konsequenzen wie Schuldgefühlen oder Depressionen führen, welche wiederum Auswirkungen auf das soziale Leben der Patient:innen haben (41).

EORTC QLQ-LC13: Symptomskalen Husten, Hämoptoe

Ein plötzlich auftretender, hartnäckiger oder schlimmer werdender chronischer Husten ist das häufigste Einzelsymptom von Lungenkrebs. Der anhaltende Husten kostet den ohnehin geschwächten Körper der/des Betroffenen viel Kraft und verstärkt das Gefühl, unzureichend

Luft zu bekommen (42). Durch die Krebsbehandlung und den starken Husten können fragile Blutgefäße im Tumor platzen, sodass sich bei 20 % aller Lungenkrebspatient:innen ein Husten mit blutigem Auswurf (Hämoptysen) entwickelt. Das Abhusten großer Mengen Blut oder das Auftreten von reinem Bluthusten (Hämoptoe) kann für die Patient:innen akut lebensbedrohlich werden, da frisches Blut oder getrocknete Blutklumpen die Atemwege versperren können. Bei einer massiven Hämoptoe mit einem Verlust von mindestens 200 ml Blut je 24 Stunden, liegt die Letalität bei etwa 40 % (43).

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Mundschmerzen

Eine Bestrahlung der Lunge kann zeitweise die Neubildung roter und weißer Blutzellen einschränken, was für Patient:innen ein erhöhtes Risiko für systemische Infektionen bedeutet. Vereinzelt kann daraus eine orale Mukositis (Mundschleimhautentzündung) oder ein Pilzbefall in der Mundhöhle resultieren, was für die Betroffenen mit großen Schmerzen einhergeht (44). Oftmals treten Entzündungen im Mundraum auch 1-2 Wochen nach Beginn einer Chemotherapie auf. Die daraus entstehenden Wunden in der Mundhöhle fühlen sich für Betroffene wie kleine Schnitte oder Geschwüre an, die leicht bluten können und Eingangspforten für Krankheitserreger sind. Mundschmerzen beeinträchtigen die Lebensqualität der Betroffenen und führen häufig zu Dehydrierung, schlechtem Essverhalten und Gewichtsverlust (45).

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Dysphagie

Dysphagie bedeutet, dass Betroffene mehr Zeit und Anstrengung aufwenden müssen, um Essen und Trinken vom Mund in den Magen zu befördern. Schluckbeschwerden werden von den Betroffenen auch mit großen Schmerzen assoziiert und treten meist dann auf, wenn es zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion kommt (46, 47). Die Mehrheit der Lungenkrebspatient:innen, die eine Dysphagie entwickelt haben, wurde zuvor mit einer Chemo- oder hochdosierten Strahlentherapie behandelt. Das Risiko für Infektionen, Hospitalisierungen oder Behandlungsabbrüche steigt indes für die Betroffenen (48) und hat somit Auswirkungen auf die Lebensqualität und -erwartung.

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Periphere Neuropathie

Typische Merkmale für Neuropathien sind Gefühlsstörungen, beginnend in den Fußsohlen und Fingerspitzen, bis hin zu den Knöcheln und Handgelenken. Die Symptome äußern sich bei den Betroffenen recht unterschiedlich: während einige Patient:innen überempfindlich auf Berührungen und Reize reagieren, empfinden andere in Händen und Füßen ein taubes, pelziges oder unangenehm kribbelndes Gefühl. Auch unwillkürliches Muskelzucken oder Muskelkrämpfe können mögliche Symptome sein (49) (50) (51). Ausgelöst werden Neuropathien durch Chemotherapien, über Infiltration der Nerven oder Spinalwurzeln durch den Tumor oder aufgrund metabolischer Defizite und Mangelernährung (52). Eine periphere Neuropathie ist die häufigste Form neurologischer Begleitsymptome (Paraneoplasien) beim Lungenkarzinom und häufige Ursache für Einschränkungen im Alltag aufgrund von sensorischen oder motorischen Ausfallerscheinungen (53). Durch die Taubheit in den Händen fallen feinmotorische Aktivitäten schwer. Taubheit in den Füßen kann dazu führen, dass die Betroffenen häufiger das Gleichgewicht verlieren und stürzen. Da aufgrund der Taubheit

oberflächliche Verletzungen oft unentdeckt bleiben, steigt das Risiko für Wundinfektionen (51). Eine Polyneuropathie kann über Monate und teilweise auch länger andauern (44).

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Alopezie

Im Zuge einer medikamentösen Chemotherapie werden nicht nur bösartige Krebszellen zerstört, sondern auch gesunde Zellen können nachhaltig beschädigt werden. Eine Schädigung oder gar Zerstörung der Haarwurzeln kann bei Betroffenen zu einer teilweisen oder vollständigen Alopezie führen (54). Neben der Kopfbehaarung können später auch Augenbrauen, Wimpern sowie Achsel- und Schambehaarung vom Ausfall betroffen sein. Eine prospektive Studie ergab, dass knapp 84 % der Lungenkrebspatient:innen an einer medikamentösen und toxischen Alopezie leiden (55). Alopezie wird von Frauen wie von Männern als traumatische Situation beschrieben, da Kopfbehaarung individuelle Identität verkörpert (54, 56, 57). Zudem wird Alopezie häufig als stigmatisierend empfunden, denn den Betroffenen sieht man die Krebserkrankung nun auch äußerlich an (58).

EORTC QLQ-LC13: Symptomskalen Schmerzen (Brust), Schmerzen (Arm/Schulter), Schmerzen (andere Körperteile)

Schmerz wird als Ansteigen der sensorischen Empfindung von Teilen des Körpers beschrieben, die mit der subjektiven Erfahrung von der Wahrnehmung eines Reizes bis hin zu schwerem Leiden verbunden wird (28). Je nach Lage und Größe des Lungentumors, wird die Intensität und Lokalisation des Schmerzes von Patient:innen unterschiedlich wahrgenommen. Bei peripher gelegenen Bronchialkarzinomen kommt es für gewöhnlich zu einer Pleurareizung, die sich als Pleuraerguss und starker Schmerz in der Brustwand äußert. Befindet sich der Tumor in der Lungenspitze, kann es zu einer Infiltration der Armnerven kommen. Starke Arm- oder Schulterschmerzen sowie eine Lähmung des Armes können mögliche Symptome sein (59). Im Verlauf der Erkrankung leiden ca. 75 % aller Lungenkrebspatient:innen an tumorassoziierten Schmerzen und knapp die Hälfte der Betroffenen ist auf die tägliche Einnahme von Schmerzmitteln angewiesen (60). Körperliche Schmerzen beeinträchtigen die Lebensqualität der Patient:innen erheblich und begünstigen zusätzlich psychische Erkrankungen (28).

EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein validierter krankheitsübergreifender Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird (61, 62). Er besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der VAS, wobei für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die VAS berücksichtigt wird. Die VAS wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren herangezogen und akzeptiert (63, 64). Anhand der VAS schätzen die Patient:innen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei Patient:innen der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (65). Entsprechend der methodischen Vorgaben der Formatvorlage werden im vorliegenden Dossier jedoch post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite (entsprechend 15 Punkte) dargestellt (3). Entsprechend der Definition der Entwickler des Erhebungsbogens stellt die EQ-5D VAS

„an individual’s rating of their overall current health-related quality of life” dar (61). In der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wird die EQ-5D VAS allerdings nicht der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, sondern der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Daher werden die Ergebnisse des EQ-5D VAS im vorliegenden Dossier unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung [...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen [...]“ können (9). Bei Patient:innen mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken können. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten der Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt über den validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 (10).

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

Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30

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

Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

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

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Körperliche Funktionsstörungen betreffen die Mobilität und Bewegung, kognitive Funktionseinschränkungen oder auch sensorische Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben wie bspw. beim Essen, Anziehen und Waschen. Im Besonderen zählen dazu körperliche Schwäche, Fatigue, fehlende körperliche Leistungsfähigkeit, Schmerzen, Schlafprobleme, Übelkeit oder Erbrechen. Krebspatient:innen sind im Verlauf ihrer Therapie durch die Nebenwirkungen der Behandlung oder deren Folgen stark eingeschränkt. Es konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl belastender Symptome und der Lebensqualität gezeigt werden (66).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Eine Krebserkrankung kann außer körperlichen auch psychische und soziale Probleme verursachen. Zu den psychischen Funktionsstörungen trägt besonders die Einschränkung der emotionalen Funktionsfähigkeit und der emotionalen Rollenfunktion bei (67). Krebspatient:innen werden aus ihren alltäglichen Aufgaben und Lebensplänen herausgerissen und sind mit der Angst konfrontiert, ihren bisherigen Rollen nicht mehr gerecht zu werden. Viele Krebspatient:innen leiden unter einem Verlust sozialer Rollenfunktionen in der Partnerschaft, der Familie, im Berufsleben oder auch im individuellen Netzwerk (27).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Zu psychischen Problemen zählen alle Einschränkungen des allgemeinen psychischen Befindens: Angst vor einem Progress, existenzielle und soziale Ängste, Depressivität, Niedergeschlagenheit, Demoralisierung, Antriebsstörungen oder ein sozialer Rückzug (68). Darüber hinaus können die Patient:innen an Problemen der Selbstwahrnehmung, Körperbildstörungen, Scham, Wut oder Aggression leiden. Eine allgemeine hohe psychische Belastung tritt bei sehr vielen Patient:innen auf. In einer multizentrischen Studie von Mehnert (69), die Krebspatient:innen in allen Stadien einschloss, betrug die 4-Wochen-Prävalenz für eine psychische Erkrankung 31,8 %. Psychische Belastungen, körperliche Funktionsstörungen und Schmerzen stehen dabei in enger Wechselwirkung. So können körperliche Funktionsstörungen oder Schmerzen die psychische Belastung erhöhen und auch psychische Belastungen können die wahrgenommenen körperlichen Einschränkungen verstärken (27).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Viele Krebspatient:innen oder Remissionspatient:innen leiden unter kognitiven Veränderungen und Beeinträchtigungen (70). Dabei sind die am häufigsten identifizierten kognitiven Bereiche, die von Krebs betroffen beeinflusst werden das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit (Konzentration und Erinnerungsvermögen) und die exekutive Funktion (27, 71). Diese Dysfunktion steht im Zusammenhang mit einer verminderten Produktivität, sowie eingeschränkten sozialen Aktivitäten (72). Patient:innen berichten außerdem von Schwierigkeiten beim Autofahren oder beim Lesen, was deren Lebensqualität schwer beeinträchtigt (73).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Auch soziale Probleme können zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität führen. Dazu zählen Einsamkeit, soziale Isolation, Kommunikationseinschränkungen, Einschränkungen der Kontaktfähigkeit oder der Entscheidungsfähigkeit und Konflikte in sozialen Interaktionen, zum Beispiel mit der Familie oder Angehörigen (27). In der Folge werden die Patient:innen in ihren Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld beeinträchtigt werden kann.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Die Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten 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. In der Studie KEYNOTE 483 besteht der Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse aus therapiebedingten Unerwünschten Ereignissen und Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, sowie aus Inzidenzen für Therapieabbruch aufgrund von Unerwünschten Ereignissen, die keinem spezifischen Unerwünschten Ereignis zugeordnet wurden. Für Letztere wird der Zeitpunkt der letzten Dosis der Studienmedikation als Beginn des Therapieabbruchs erachtet.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Für Unerwünschte Ereignisse gesamt (Systemorganklasse [SOC] und Preferred Term [PT]), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden einzelne SOC - kodiert nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 26.0 - betrachtet. Die Darstellung von ausgewählten SOC und PT erfolgt ergänzend nach den in Tabelle 4-5 genannten Kriterien.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

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

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden

Auswertungspopulationen

Intention-To-Treat (ITT)

Die ITT-Population ist definiert als die Gesamtheit aller randomisierten Patient:innen. Auswertungen auf Basis der ITT-Population erfolgen nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patient:innen der Behandlungsgruppe zugeordnet werden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

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

All-Participants-as-Treated (APaT)

Die APaT-Population ist definiert als die Gesamtheit aller randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben. Patient:innen werden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen haben.

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

Full-Analysis-Set (FAS)

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

Die FAS-Population wird für die Analysen sämtlicher patientenberichteter Endpunkte herangezogen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS).

Datenschnitte

Für die Phase III bildet der zulassungsbegründende finale Datenschnitt vom 16. September 2022 die Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung. Für die Phase II wird für die Endpunktkategorie Mortalität der finale Datenschnitt vom 31. Januar 2022 und für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen der zusätzliche Datenschnitt vom 16. September 2022 verwendet. Eine detaillierte Übersicht der geplanten bzw. durchgeführten Datenschnitte aus der Studie KEYNOTE 483 bieten Abschnitt 4.3.1.2.1 und Tabelle 4-21.

Auswertungsmethoden

Auswertungen werden durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Die Analysemethoden unterscheiden sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts und wird im Folgenden beschrieben. Für Subgruppenanalysen wird eine Analysemethoden analog zur Hauptanalyse verwendet. Die Analysemethoden zur Untersuchung der Interaktionsterme zwischen den Subgruppenausprägungen ist in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

Time-To-Event (TTE) Endpunkte

Alle im Dossier dargestellten Hauptanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (ausgenommen Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse [SOC und PT]) werden mit Hilfe von TTE-Analysen ausgewertet. Die Bestimmung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik; Score Test im Fall von null Patient:innen mit Ereignis in einem der Studienarme) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells. Für die Korrektur von Bindungen wurde die Efron-Methode im Rahmen der Cox-Proportional-Hazard-Modelle angewandt.

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

Auswertungsmethode der Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Für die Gesamtraten der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) und Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT), welche die

unter Tabelle 4-5 genannten Inzidenzkriterien erfüllen, werden adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI- und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Der Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse wird auf Ebene von SOC bzw. PT deskriptiv berichtet.

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

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

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wird unterstützend zu dem nominalen p-Wert ein adjustierter p-Wert dargestellt. Dieser p-Wert wird auf SOC-Ebene anhand der False Discovery Rate (FDR) Methodik (74) bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik (75) berechnet. Durch Berücksichtigung des adjustierten p-Werts können falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes aufgedeckt und somit der Einfluss des multiplen hierarchischen Testens auf die Ergebnisinterpretation der unerwünschten Ereignisse nach SOC bzw. PT kontrolliert werden.

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.

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.

Die Studie KEYNOTE 483 umfasst eine Phase II- und eine Phase III-Kohorte, deren Ergebnisse im Rahmen dieses Dossiers umfassend dargestellt werden. Für den Endpunkt

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.

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.

Gesamtüberleben und die Endpunktkategorie Nebenwirkungen werden zusätzlich Meta-Analysen über beide Kohorten mit Forest Plots, inklusive einer Einschätzung zur Heterogenität, berichtet. Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben, zur Krankheitssymptomatik und zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Kohorte der Phase II liegen nicht vor, daher konnten für diese Endpunkte keine Meta-Analysen berechnet werden (76).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben und die Endpunktkategorie Nebenwirkungen, für die sowohl Daten in Phase II als auch in Phase III erhoben wurden, wird eine Meta-Analyse auf Basis der individuellen Patientendaten durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht über die Endpunkte der jeweiligen Kohorten findet sich in Tabelle 4-7. Angesichts der Tatsache, dass Phase II und Phase III der Studie von der CCTG unter ähnlichen Bedingungen und mit nahezu identischem Design durchgeführt wurden, ist eine geringe Heterogenität zwischen den Studien zu erwarten, daher wird ein Modell mit festen Effekten herangezogen. Es wird ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard verwendet, um die Größe der Behandlungsunterschiede zu berechnen. Das HR, das zugehörige 95%-KI und der zweiseitige p-Wert werden berichtet. In das Cox-Proportional-Hazard Regressionsmodell der Meta-Analyse geht die Behandlung als Kovariate ein. Zusätzlich wird nach Studienkohorte (Phase II vs. Phase III) stratifiziert. Für Endpunkte, für die lediglich Daten in Phase III der Studie verfügbar sind, werden nur die Ergebnisse der Phase III dargestellt.

Für die Einschätzung der Heterogenität zwischen den Kohorten wird der p-Wert der Interaktion Behandlung*Kohorte dargestellt. Bei einem p-Wert $> 0,05$ wird von keiner Heterogenität der beiden Studienkohorten der Phase II und Phase III ausgegangen, so dass das Ergebnis der Meta-Analyse uneingeschränkt zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann. Bei einem p-Wert $\leq 0,05$ wird hingegen von einem Hinweis auf Heterogenität ausgegangen. In diesem Fall ist die Zusammenfassung der Ergebnisse in der Meta-Analyse ggf. nicht sinnvoll, es wird daher geprüft, ob sich aus den Ergebnissen für die getrennten Analysen der beiden Studienkohorten eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens ergibt. Ist dies nicht der Fall, wird auch in diesem Fall das Ergebnis der Meta-Analyse bei der Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Im vorliegenden Nutzendossier werden 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.

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

1. Im ersten Schritt wird ermittelt welche Endpunkte und zugehörige Subgruppen in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Betrachtung von Subgruppenanalysen herangezogen werden.
2. Der zweite Schritt befasst sich mit der Durchführung von Subgruppenanalysen und dem methodischen Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen.

Schritt 1: Auswahl von Endpunkten (inkl. SOC und PT) und zugehörigen Subgruppen

Für die jeweils in Abschnitt 4.3.1.3.1 präsentierten patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Tabelle 4-4) werden entsprechend der VerFO des G-BA Subgruppen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Region dargestellt sowie Subgruppen, die aus medizinischer Perspektive wichtige Indikatoren für die Erkrankung sind. Für den primären Endpunkt Gesamtüberleben und für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben werden zusätzlich alle a priori definierten Subgruppen auf mögliche Effektmodifikationen geprüft.

- SOC und PT werden für die Subgruppenanalyse in Betracht gezogen, falls diese die in Tabelle 4-5 angegebenen Inzidenzgrenzen überschreiten und ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt.

Für die betreffenden SOC und PT werden Subgruppen entsprechend des zuvor beschriebenen Vorgehens für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen dargestellt. Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden nicht dargestellt, da die Ergebnisse des Endpunkts ausschließlich deskriptiv dargestellt werden.

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

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

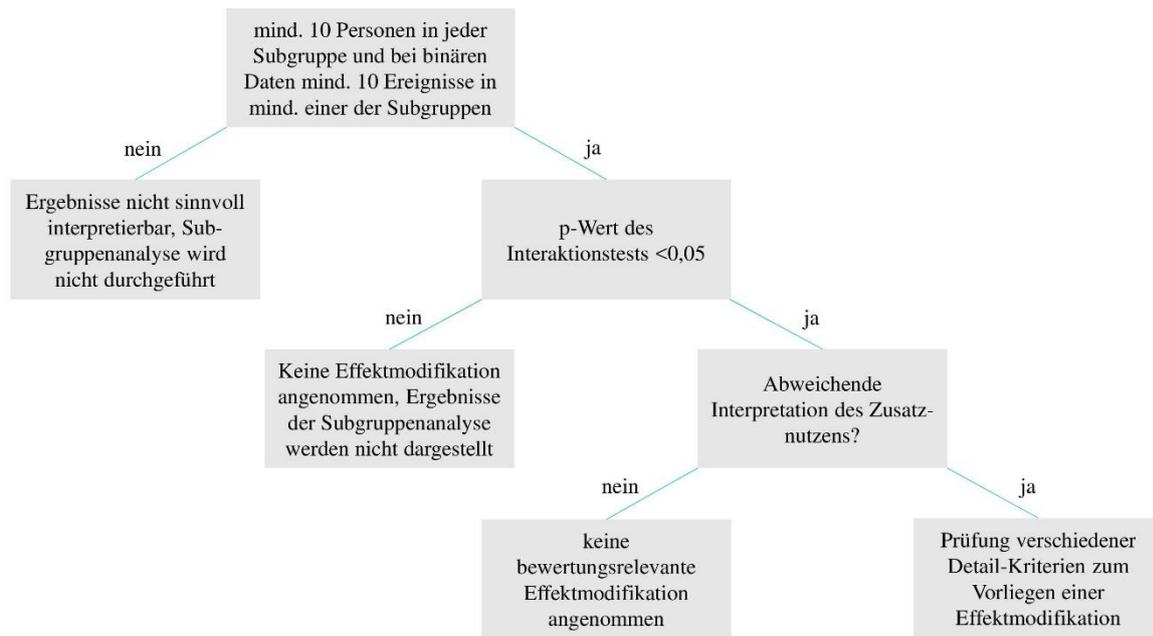


Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen

Quelle: Eigene Darstellung

Vor Durchführung des Interaktionstests wird geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patient:innen in den Subgruppenausprägungen eingeschlossen ist und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten sind, um das Ergebnis der Subgruppenanalysen sinnvoll interpretieren zu können. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0 wird ein Interaktionstest folglich nur dann durchgeführt, wenn die in Tabelle 4-6 genannten Kriterien erfüllt sind (4). Sollten diese nicht erfüllt sein, erfolgt lediglich eine deskriptive Darstellung der Subgruppe.

Tabelle 4-6: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0

Kriterien				
<ul style="list-style-type: none"> • Es müssen mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppenausprägung enthalten sein: $N_1 + N_2 \geq 10$ und $N_3 + N_4 \geq 10$. • Des Weiteren müssen in mindestens einer Subgruppenausprägung mindestens 10 Ereignisse enthalten sein: $n_1 + n_2 \geq 10$ oder $n_3 + n_4 \geq 10$. 				
Erläuterung der Subgruppenausprägungen				
	Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie^a		Chemotherapie^a	
	Anzahl der Patient:innen	Patient:innen mit Ereignis ^a	Anzahl der Patient:innen	Patient:innen mit Ereignis ^b
Subgruppenausprägung 1	N_1	n_1	N_2	n_2
Subgruppenausprägung 2	N_3	n_3	N_4	n_4

a: Chemotherapie: Pemetrexed + Cisplatin bzw. Pemetrexed + Carboplatin
b: Zusätzliches Kriterium bei dichotomen und TTE Endpunkten
IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis; TTE: Time-To-Event

Zur Überprüfung potenzieller Effektmodifikationen wird ein Interaktionstest durchgeführt. Für das vorliegende Dossier wird hierfür das jeweilige Modell um den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe erweitert. Anschließend erfolgt die Testung mittels des Likelihood-Ratio-Tests.

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

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

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

- Aufgrund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch-positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Hierzu werden in Anlehnung die EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in

confirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen (77, 78):

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?
- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?
- Liegen zur möglichen Effektmodifikation bereits ähnliche Ergebnisse aus anderen Studien vor?

Analysierte Subgruppen

In Tabelle 4-7 sind die in der Meta-Analyse und die ausschließlich in Phase III durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt.

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

Tabelle 4-7: Übersicht der in der Meta-Analyse bzw. ausschließlich in Phase III durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Alter 1	Alter 2	Geschlecht	ECOG - Leistungsstatus	Region	PD-L1 Status	Erstwahl einer platinbasierten Chemotherapie	Raucherstatus	Abstammung
KEYNOTE 483 Phase II und III									
Durchgeführte Subgruppenanalysen in der Meta-Analyse									
Gesamtüberleben	<ul style="list-style-type: none"> • < 65 Jahre • ≥ 65 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> • < 65 Jahre • 65 – 74 Jahre • ≥ 75 Jahre^d 	<ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich 	<ul style="list-style-type: none"> • ECOG 0 • ECOG 1 	<ul style="list-style-type: none"> • EU • Nicht-EU 	<ul style="list-style-type: none"> • Positiv (CPS ≥ 1) • Negativ (CPS < 1) • Fehlend^e 	<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin • Carboplatin 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie • Aktuell/ Ehemalig 	<ul style="list-style-type: none"> • Weiß • Alle Anderen
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ^a	<ul style="list-style-type: none"> • < 65 Jahre • ≥ 65 Jahre 	-	<ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich 	<ul style="list-style-type: none"> • ECOG 0 • ECOG 1 	<ul style="list-style-type: none"> • EU • Nicht-EU ○ 	-	-	-	-
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ^{b,c}	<ul style="list-style-type: none"> • < 65 Jahre • ≥ 65 Jahre 	-	<ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich 	<ul style="list-style-type: none"> • ECOG 0 • ECOG 1 	<ul style="list-style-type: none"> • EU • Nicht-EU ○ 	-	-	-	-
Durchgeführte Subgruppenanalysen in der Phase III^f									
Progressionsfreies Überleben	<ul style="list-style-type: none"> • < 65 Jahre • ≥ 65 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> • < 65 Jahre • 65 – 74 Jahre • ≥ 75 Jahre^d 	<ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich 	<ul style="list-style-type: none"> • ECOG 0 • ECOG 1 	<ul style="list-style-type: none"> • EU • Nicht-EU 	<ul style="list-style-type: none"> • Positiv (CPS ≥ 1) • Negativ (CPS < 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin • Carboplatin 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie • Aktuell/ Ehemalig 	<ul style="list-style-type: none"> • Weiß • Alle Anderen
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ^g	<ul style="list-style-type: none"> • < 65 Jahre • ≥ 65 Jahre 	-	<ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich 	<ul style="list-style-type: none"> • ECOG 0 • ECOG 1 	<ul style="list-style-type: none"> • EU • Nicht-EU ○ 	-	-	-	-
Gesundheitsbezogene	<ul style="list-style-type: none"> • < 65 Jahre 	-	<ul style="list-style-type: none"> • Männlich 	<ul style="list-style-type: none"> • ECOG 0 	<ul style="list-style-type: none"> • EU 	-	-	-	-

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

Lebensqualität ^b	• ≥ 65 Jahre		• Weiblich	• ECOG 1	• Nicht-EU ○				
<p>a: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten: Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt</p> <p>b: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT): Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT).</p> <p>c: Für SOC / PT werden Subgruppen dargestellt, falls folgende Kriterien erfüllt sind (Subgruppen für a priori definierte Ereignisse (z. B. SMQ) werden unabhängig von den beiden Kriterien berichtet):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jeweilige SOC / PT überschreitet Inzidenzgrenzen (siehe Abschnitt 4.2.5.5) UND - Signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC / PT bei Betrachtung der Zielpopulation <p>d: A priori definierte Subgruppen in der Kategorie „Alter 2“: < 65 Jahre vs. 65 – 74 Jahre vs. 75 – 84 Jahre vs. ≥ 85 Jahre. Die Altersgruppen „75 – 84 Jahre und ≥ 85 Jahre“ wurden in der durchgeführten Subgruppenanalyse in die Altersgruppe „≥ 75 Jahre“ zusammengeführt, da sich in der Altersgruppe „≥ 85 Jahre“ in der Phase II und der Phase III insgesamt lediglich 1 Patient:in befand.</p> <p>e: Die a priori definierten Subgruppen „positiv vs. negativ“ in der Subgruppenkategorie PD-L1 Status“ wurden durch die Subgruppe „fehlend“ ergänzt. Diese Kategorie umfasst Patient:innen mit unbekanntem als auch nicht getestetem PD-L1 Status</p> <p>f: Die Subgruppenanalysen für das Progressionsfreie Überleben, für die Krankheitssymptomatik wie auch für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität werden ausschließlich für die Phase III-Kohorte durchgeführt, da diese Endpunktkategorien für die Phase II-Kohorte nicht vorliegen bzw. nicht erhoben wurden</p> <p>g: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen); EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS</p> <p>h: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Globale Lebensqualität – und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30</p> <p>CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-13; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; SOC: Systemorganklasse; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Queries; VAS: Visuelle Analogskala</p>									

In der Meta-Analyse werden für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben und für die patientenrelevante Endpunktkategorie Nebenwirkungen sowie alle relevanten SOC und PT und in der Phase III für alle anderen patientenrelevanten Endpunkte entsprechend der Verfo des G-BA (3) Ergebnisse zu Subgruppen nach

- Alter 1 (< 65 Jahre vs. ≥ 65)
- Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus (0 vs. 1)
- Region (EU vs. Nicht-EU)

dargestellt.

Für den primären Endpunkt Gesamtüberleben und für das Progressionsfreie Überleben werden zudem folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Alter 2 (< 65 Jahre vs. 65-74 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- PD-L1 Status (Positiv [Combined Positive Score (CPS) ≥ 1] vs. Negativ [CPS < 1] vs. Fehlend)
- Erstwahl einer platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin)
- Raucherstatus (Nie vs. Ehemalig/Aktuell)
- Abstammung (Weiß vs. Alle Anderen)

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“

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.

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

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}

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

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

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.

¹³ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair 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 der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da geeignete Studien für einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zVT identifiziert wurden, wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier abgesehen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Studie IND.227 (im Folgenden als KEYNOTE 483, Phase II bezeichnet)	nein ^a	nein	abgeschlossen	Geschätzte Studiendauer: ca. 70 Monate Datenschnitt/e: November 2017 (Interimsanalyse) 31. Januar 2022 (finaler Datenschnitt) 16. September 2022 (nicht präspezifiziert, zusätzliche Sicherheitsanalyse)	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin oder Pemetrexed und Carboplatin <u>Kontrollarm:</u> Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin oder Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin
Studie KEYNOTE 483, Phase III	ja ^a	ja	abgeschlossen	Geschätzte Studiendauer: ca. 90 Monate Datenschnitt/e: 30. Juli 2021 (Interimsanalyse) 16. September 2022 (finaler Datenschnitt)	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin oder Pemetrexed und Carboplatin <u>Kontrollarm:</u> Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin oder Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin
a: Für die Zulassung bei der EMA wurden nur die Daten der Phase III sowie die Daten zu den Nebenwirkungen aus der Phase II eingereicht. EMA: European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-8 ist der 07. März 2025.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 28. Februar 2025 in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane auf der Ovid-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin (bzw. Pemetrexed und

Carboplatin) ergab insgesamt 312 Treffer. Nach automatisiertem Ausschluss der Duplikate (n = 55) wurden die verbliebenen 257 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 254 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden drei Publikationen wurden im Volltext gesichtet und als relevant eingestuft. Die bibliografische Literaturrecherche ergab für das zu bewertende Arzneimittel somit drei relevante Treffer (siehe Abbildung 2): Die Publikation von Piccirillo et al. (Phase II), das zugehörige Erratum und die Publikation von Chu et al. (Phase III) über die Daten der Studie KEYNOTE 483 erfüllten die Einschlusskriterien für die im vorliegenden Dossier untersuchte Patientenpopulation (79-81).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A angegeben.

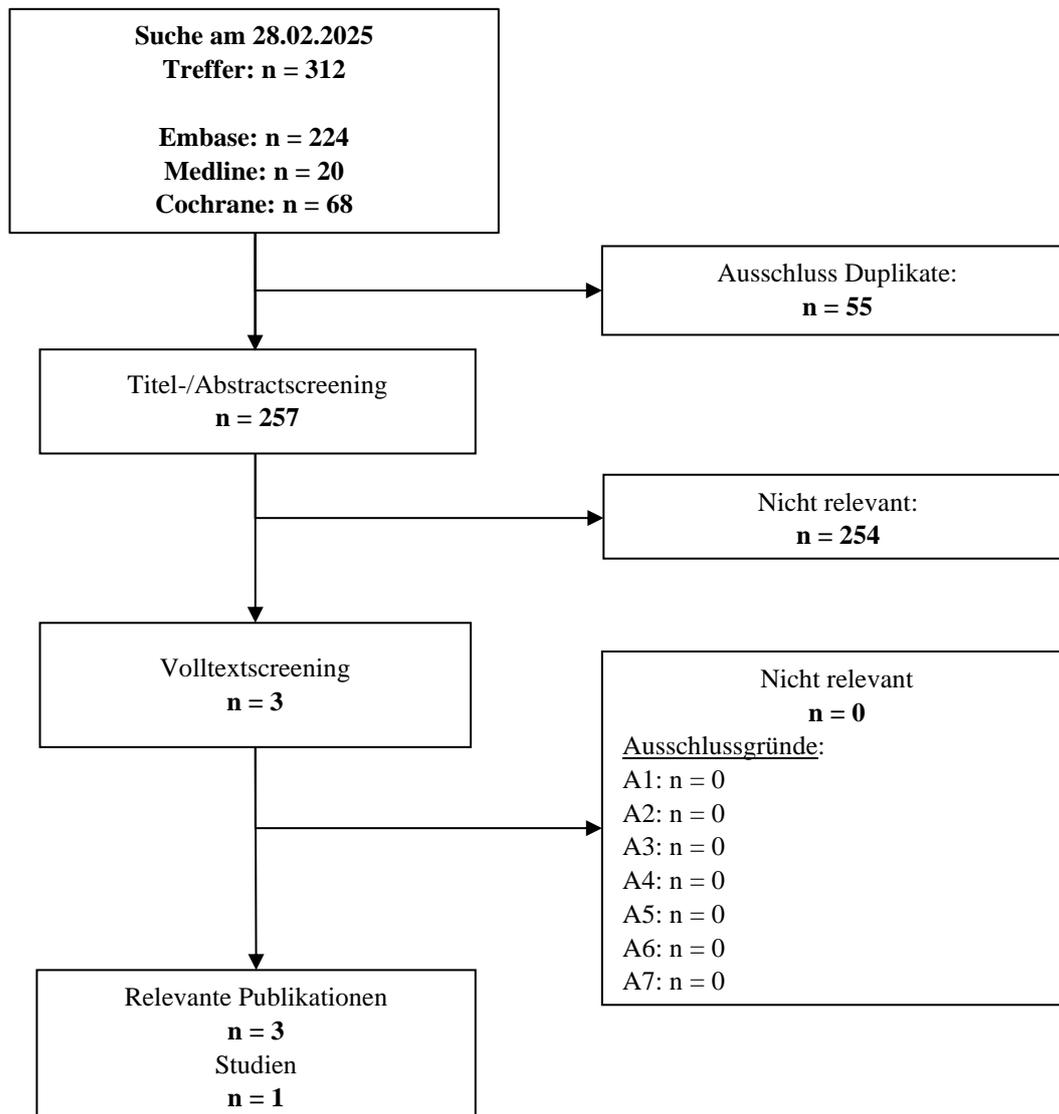


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Die Suche erfolgte am 28. Februar 2025 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 4-3) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde eine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-10). Über das Suchportal der EMA oder der AMICE Datenbank konnten bei der Suche am 18. März 2025 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation oder der Studienbericht identifiziert werden.

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
KEYNOTE 483 (Phase II, Phase III)	ClinicalTrials.gov: NCT02784171 (82) EU-CTR: 2016-002286-60 (83)	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
EU-CTR: EU Clinical Trials Register; EudraCT: European Union Drug Regulation Authorities Clinical Trials; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-10 ist der 28. Februar 2025 (Studienregister/ Studienregisterdatenbanken) 18. März 2025 (EMA, AMICE).

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Für die in der Studienregistersuche bzw. der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Studie KEYNOTE 483 erfolgte am 18. März 2025 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- KEYNOTE 483
- I227
- NCT02784171 (NCT-Nummer)
- 2016-002286-60 (EudraCT-Nummer)
- IFCT 1901 (Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique)

Die identifizierten Bewertungsverfahren mit den Verfahrensnummern

- 2024-10-01-D-1118
- 2024-10-01-D-1103
- 2024-05-01-D-1058
- 2024-01-01-D-1024
- 2023-04-01-D-921
- 2023-04-01-D-923
- 2022-08-15-D-855
- 2022-08-01-D-846
- 2022-01-015-D-788

- 2021-11-15-D-751
- 2021-12-15-D-749
- 2020-02-15-D-515
- 2019-05-01-D-442
- 2019-04-01-D-448
- 2017-05-01-D-285
- 2017-05-01-D-284

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

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie KEYNOTE 483 (siehe Tabelle 4-11).

Tabelle 4-11: 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)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-11 ist der 18. März 2025.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien

einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^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])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
KEYNOTE 483 (Phase II, Phase III)	ja	Phase II nein, Phase III ja	ja	ja (84, 85)	ja (82, 83)	ja (79-81)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-13: 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
KEYNOTE 483, Phase II (weitere Benennung: IND.227)	Randomisiert (1:1:1), aktiv-kontrolliert, Phase II, offen, multizentrisch	Erwachsene Patient:innen mit nicht-resezierbarem fortgeschrittenem oder metastasierendem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie ^a	<u>Studienpopulation:</u> Chemotherapie ^b (N ^c = 21) Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^c = 19) Pembrolizumab Monotherapie ^d (N ^c = 40) <u>Nutzenbewertungs- relevante Subpopulation^{c,d}:</u> Chemotherapie ^b (N = 7) Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N = 6)	<u>Studiendauer:</u> Behandlung: 2 Jahre oder bis zur Krankheits- progression oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität ^e Nachbeobachtung: 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen <u>Datenschnitte:</u> Interimsanalyse : November 2017 Finaler Datenschnitt: 31. Januar 2022 Zusätzlicher Datenschnitt (Nebenwirkungen):	<u>19 Studienzentren in 2 Ländern:</u> Italien (9) Kanada (10) <u>Studienperiode:</u> 11/2016 ^g – 09/2022	<u>Primäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben <u>Sekundäre Endpunkte</u> Gesamtüberleben Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens Krankheits- symptomatik und Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC- 13) ^h Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionskalen EORTC QLQ-C30) ^h EQ-5D VAS ^h Nebenwirkungen

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
				16. September 2022 (nicht prä- spezifiziert)		
KEYNOTE 483, Phase III	Randomisiert (1:1), aktiv-kontrolliert, Phase III, offen, multizentrisch	Erwachsene Patient:innen mit nicht-resezierbarem fortgeschrittenem oder metastasierendem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie ^a	<u>Studienpopulation:</u> Chemotherapie ^b (N ^c = 218) Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^c = 222) <u>Nutzenbewertungs- relevante Subpopulation^c:</u> Chemotherapie ^b (N = 49) Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N = 46)	<u>Studiendauer:</u> Behandlung: 2 Jahre oder bis zur Krankheitsprogressio n oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität ^e Nachbeobachtung: 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen <u>Datenschnitte:</u> Interimsanalyse: 30. Juli 2021 Finaler Datenschnitt: 16. September 2022 ^f	<u>54 Studienzentren in 3 Ländern:</u> Frankreich (23) Italien (17) Kanada (14) <u>Studienperiode:</u> 01/2017 ^g – 11/2024	<u>Primäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben <u>Sekundäre Endpunkte</u> Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens Krankheits- symptomatik und Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC- 13) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30) EQ-5D VAS

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
						Nebenwirkungen
<p>a: Gemäß Zulassung sind für die Nutzenbewertung alle Patient:innen unabhängig einer Tumor-PD-L1-Expression relevant. Zudem ist gemäß Zulassung nur die Population der erwachsenen Patient:innen mit nicht-epitheloiden histologischem Subtyp für die vorliegende Nutzenbewertung relevant.</p> <p>b: Chemotherapie: Pemetrexed + Cisplatin bzw. Pemetrexed + Carboplatin (Behandlung mit Carboplatin in der Studie nur nach Genehmigung durch CCTG möglich)</p> <p>c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat, Nicht-Epitheloide Studienpopulation</p> <p>d: Der Pembrolizumab Monotherapie-Arm (Arm C) wurde aufgrund einer niedrigeren Krankheitskontrollrate im Vergleich zu den Armen A (Chemotherapie^c) und B (Pembrolizumab + Chemotherapie^c) nach Überprüfung der Ergebnisse einer Phase II-Interimsanalyse im Dezember 2017 eingestellt und ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.</p> <p>e: Weitere Gründe für das Ende einer Behandlung: Auftreten interkurrender Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes, Abbruch der Therapie aufgrund von inakzeptabler Toxizität, Noncompliance der Studienteilnehmer, Tumorprogression oder Wiederauftreten der Krankheit, Rückzug der Einwilligung des:der Studienteilnehmer:in oder seines:seiner gesetzlich zulässigen Vertreter:in, Schwangerschaft oder Abschluss einer 24-monatigen Therapie mit Pembrolizumab</p> <p>f: Für die Ableitung des Zusatznutzens wird aufgrund der längsten Beobachtungsdauer der finale Datenschnitt (16.September 2022) herangezogen.</p> <p>g: Zeitpunkt der Rekrutierung des:der ersten Patient:in.</p> <p>h: Für diese patientenrelevanten Endpunkte aus der Phase II liegen keine Daten vor.</p> <p>CCTG: Canadian Cancer Trials Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire- Lung Cancer 13; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; N: Anzahl der Patient:innen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

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

Studie	Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie	Chemotherapie	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
KEYNOTE 483 (Phase II, Phase III)	<p>Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen für 24 Monate oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Aufreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-13)</p> <p>In Kombination mit: Pemetrexed 500 mg/m² KOF i. v. jeweils am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus. Behandlung beschränkt auf maximal 6 Zyklen.</p> <p>und</p> <p>Cisplatin 75 mg/m² KOF i. v. jeweils am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus. Behandlung beschränkt auf maximal 6 Zyklen.</p> <p>oder</p> <p>Pemetrexed 500 mg/m² KOF i. v. jeweils am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus. Behandlung beschränkt auf maximal 6 Zyklen.</p> <p>und</p>	<p>Pemetrexed 500 mg/m² KOF i. v. jeweils am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus. Behandlung beschränkt auf maximal 6 Zyklen.</p> <p>In Kombination mit: Cisplatin 75 mg/m² KOF i. v. jeweils am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus. Behandlung beschränkt auf maximal 6 Zyklen.</p> <p>oder</p> <p>Carboplatin^a AUC 5 - 6 (AUC 5 = 5 mg*min/ml; AUC 6 = 6 mg*min/ml) i. v. alle drei Wochen. Behandlung beschränkt auf maximal 6 Zyklen.</p>	<p><u>Erlaubte Begleittherapien:</u> Die für das Wohlergehen der Patient:innen notwendig sind.</p> <p><u>Nicht erlaubte Begleittherapien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Antineoplastische systemische Chemotherapien, Immuntherapien, biologische Therapien oder andere onkologische Therapien, die nicht im Protokoll vordefiniert wurden • Andere klinische Prüfmedikationen als Pembrolizumab • Strahlentherapie • Lebendimpfstoffe innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation und während der Studienbehandlung • Systemische Glukokortikoide für andere Zwecke als im Protokoll vordefiniert

Carboplatin^a
AUC 5 - 6
(AUC 5 =
5 mg*min/ml;
AUC 6 =
6 mg*min/ml)
i. v. alle drei Wochen.
Behandlung
beschränkt auf
maximal 6 Zyklen.

a: Behandlung mit Carboplatin ist nach Genehmigung durch die CCTG möglich.

AUC: Area under the curve; i. v. Intravenös; CCTG: Canadian Cancer Trial Group; KOF: Körperoberfläche;
m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase II)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 483 Phase II ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b N ^c = 6	Chemotherapie ^b N ^c = 7
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	0 (0,0)	0 (0,0)
Männlich	6 (100,0)	7 (100,0)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	66,5 (6,9)	67,9 (5,7)
Median (Q1; Q3)	68,0 (64,0; 72,0)	67,0 (65,0; 74,0)
Min, Max	54,0; 73,0	59,0; 76,0
Alter, n (%)		
< 65 Jahre	2 (33,3)	1 (14,3)
≥ 65 Jahre	4 (66,7)	6 (85,7)
Alter, n (%)		
< 65 Jahre	2 (33,3)	1 (14,3)
65 - 74 Jahre	4 (66,7)	5 (71,4)
≥ 75 Jahre	0 (0,0)	1 (14,3)
Alter, n (%)		
< 65	2 (33,3)	1 (14,3)
65 - 74	4 (66,7)	5 (71,4)
75 - 84	0 (0,0)	1 (14,3)
85+	0 (0,0)	0 (0,0)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	3 (50,0)	2 (28,6)
1	3 (50,0)	5 (71,4)
Region, n (%)		
EU	3 (50,0)	2 (28,6)
Nicht-EU	3 (50,0)	5 (71,4)
Raucherstatus, n (%)		
Nie	0 (0,0)	2 (28,6)
Aktuell/Ehemalig	6 (100,0)	5 (71,4)
Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)
Abstammung, n (%)		
Weiß	6 (100,0)	7 (100,0)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)
Erstwahl einer platinbasierten Chemotherapie, n (%)		
Nur Cisplatin	5 (83,3)	5 (71,4)
Nur Carboplatin	0 (0,0)	1 (14,3)
Therapiewechsel von Cisplatin auf Carboplatin	1 (16,7)	1 (14,3)
Nicht behandelt	0 (0,0)	0 (0,0)
a: Database cutoff date: 16. September 2022		
b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)		
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population, Phase II, Nicht-Epitheloid		
CCTG: Canadian Cancer Trials Group; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase III)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 483 Phase III ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b N ^c = 46	Chemotherapie ^b N ^c = 49
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	8 (17,4)	8 (16,3)
Männlich	38 (82,6)	41 (83,7)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	72,6 (6,8)	67,7 (8,3)
Median (Q1; Q3)	72,5 (70,0; 77,0)	68,0 (62,0; 74,0)
Min, Max	57,0; 85,0	48,0; 83,0
Alter, n (%)		
< 65 Jahre	6 (13,0)	17 (34,7)
≥ 65 Jahre	40 (87,0)	32 (65,3)
Alter, n (%)		
< 65 Jahre	6 (13,0)	17 (34,7)
65 - 74 Jahre	21 (45,7)	20 (40,8)
≥ 75 Jahre	19 (41,3)	12 (24,5)
Alter, n (%)		
< 65	6 (13,0)	17 (34,7)
65 - 74	21 (45,7)	20 (40,8)
75 - 84	18 (39,1)	12 (24,5)
85+	1 (2,2)	0 (0,0)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	17 (37,0)	25 (51,0)
1	29 (63,0)	24 (49,0)
Region, n (%)		
EU	33 (71,7)	32 (65,3)
Nicht-EU	13 (28,3)	17 (34,7)
PD-L1 Status, n (%)		
Positiv (CPS ≥ 1)	28 (60,9)	33 (67,3)
Negativ (CPS < 1)	8 (17,4)	10 (20,4)
Nicht durchgeführt ^d	6 (13,0)	3 (6,1)
Unbekannt	4 (8,7)	3 (6,1)
Raucherstatus, n (%)		
Nie	20 (43,5)	18 (36,7)
Aktuell/Ehemalig	24 (52,2)	31 (63,3)
Unbekannt	2 (4,3)	0 (0,0)
Abstammung, n (%)		
Weiß	39 (84,8)	42 (85,7)
Andere	7 (15,2)	7 (14,3)
Erstwahl einer platinbasierten Chemotherapie, n (%)		
Nur Cisplatin	18 (39,1)	26 (53,1)
Nur Carboplatin	23 (50,0)	16 (32,7)
Therapiewechsel von Cisplatin auf Carboplatin	5 (10,9)	6 (12,2)
Nicht behandelt	0 (0,0)	1 (2,0)
a: Database cutoff date: 16. September 2022		
b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)		
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population, Phase III, Nicht-Epitheloid		

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 483 Phase III ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b N ^c = 46	Chemotherapie ^b N ^c = 49
d: Diese Kategorie umfasst Patient:innen der Phase II und Patient:innen, bei denen der PD-L1 Status der Phase III nicht erfasst wurde CCTG: Canadian Cancer Trials Group; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Meta-Analyse)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 483 Phase II + Phase III ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b N ^c = 52	Chemotherapie ^b N ^c = 56
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	8 (15,4)	8 (14,3)
Männlich	44 (84,6)	48 (85,7)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	71,9 (7,0)	67,7 (8,0)
Median (Q1; Q3)	72,0 (69,0; 76,5)	68,0 (62,0; 74,0)
Min, Max	54,0; 85,0	48,0; 83,0
Alter, n (%)		
< 65 Jahre	8 (15,4)	18 (32,1)
≥ 65 Jahre	44 (84,6)	38 (67,9)
Alter, n (%)		
< 65 Jahre	8 (15,4)	18 (32,1)
65 - 74 Jahre	25 (48,1)	25 (44,6)
≥ 75 Jahre	19 (36,5)	13 (23,2)
Alter, n (%)		
< 65	8 (15,4)	18 (32,1)
65 - 74	25 (48,1)	25 (44,6)
75 - 84	18 (34,6)	13 (23,2)
85+	1 (1,9)	0 (0,0)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	20 (38,5)	27 (48,2)
1	32 (61,5)	29 (51,8)
Region, n (%)		
EU	36 (69,2)	34 (60,7)
Nicht-EU	16 (30,8)	22 (39,3)
PD-L1 Status, n (%)		
Positiv (CPS ≥ 1)	28 (53,8)	33 (58,9)
Negativ (CPS < 1)	8 (15,4)	10 (17,9)
Nicht durchgeführt ^d	12 (23,1)	10 (17,9)
Unbekannt	4 (7,7)	3 (5,4)
Raucherstatus, n (%)		
Nie	20 (38,5)	20 (35,7)
Aktuell/Ehemalig	30 (57,7)	36 (64,3)
Unbekannt	2 (3,8)	0 (0,0)
Abstammung, n (%)		
Weiß	45 (86,5)	49 (87,5)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 483 Phase II + Phase III ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b N ^c = 52	Chemotherapie ^b N ^c = 56
Andere	7 (13,5)	7 (12,5)
Erstwahl einer platinbasierten Chemotherapie, n (%)		
Nur Cisplatin	23 (44,2)	31 (55,4)
Nur Carboplatin	23 (44,2)	17 (30,4)
Therapiewechsel von Cisplatin auf Carboplatin	6 (11,5)	7 (12,5)
Nicht behandelt	0 (0,0)	1 (1,8)
a: Database cutoff date: 16. September 2022		
b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)		
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population, Phase II und Phase III, Nicht-Epitheloid		
d: Diese Kategorie umfasst Patient:innen der Phase II und Patient:innen, bei denen der PD-L1 Status der Phase III nicht erfasst wurde		
CCTG: Canadian Cancer Trials Group; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase II)

Studie: Phase II ^a	KEYNOTE 483	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b n (%)	Chemotherapie ^b n (%)
Patient:innen in der Population ^c		6	7
Status der Studie			
Abgebrochen		4 (66,7)	7 (100,0)
Todesfall		4 (66,7)	7 (100,0)
Laufend		2 (33,3)	0 (0,0)
Status der Studienmedikation in der Studie			
Begonnen ^d		6	7
Vollständig		1 (16,7)	1 (14,3)
Abgebrochen		5 (83,3)	6 (85,7)
Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Studientherapie		2 (33,3)	2 (28,6)
Patient:innen-Wunsch (nicht im Zusammenhang mit Unerwünschten Ereignissen)		0 (0,0)	1 (14,3)
(Objektive) Krankheitsprogression		3 (50,0)	3 (42,9)
a: Database cutoff date: 16. September 2022			
b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)			
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population, Phase II, Nicht-Epitheloid			
d: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Phase II, Nicht-Epitheloid			
CCTG: Canadian Cancer Trials Group			

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase III)

Studie: Phase III^a	KEYNOTE 483	Pembrolizumab + Chemotherapie^b	Chemotherapie^b
		n (%)	n (%)
Patient:innen in der Population ^c		46	49
Status der Studie			
Abgebrochen		37 (80,4)	46 (93,9)
Todesfall		37 (80,4)	44 (89,8)
Rücknahme der Einverständniserklärung		0 (0,0)	2 (4,1)
Laufend		9 (19,6)	3 (6,1)
Status der Studienmedikation in der Studie			
Begonnen ^d		46	48
Vollständig		7 (15,2)	26 (54,2)
Abgebrochen		39 (84,8)	22 (45,8)
Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Studientherapie		8 (17,4)	3 (6,3)
Todesfall		1 (2,2)	1 (2,1)
Patient:innen-Wunsch (nicht im Zusammenhang mit Unerwünschten Ereignissen)		0 (0,0)	2 (4,2)
(Objektive) Krankheitsprogression		28 (60,9)	14 (29,2)
Symptomatische Krankheitsprogression		2 (4,3)	2 (4,2)
a: Database cutoff date: 16. September 2022			
b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)			
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population, Phase III, Nicht-Epitheloid			
d: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Phase III, Nicht-Epitheloid			
CCTG: Canadian Cancer Trials Group			

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Meta-Analyse)

Studie: Phase II + Phase III^a	KEYNOTE 483	Pembrolizumab + Chemotherapie^b	Chemotherapie^b
		n (%)	n (%)
Patient:innen in der Population ^c		52	56
Status der Studie			
Abgebrochen		41 (78,8)	53 (94,6)
Todesfall		41 (78,8)	51 (91,1)
Rücknahme der Einverständniserklärung		0 (0,0)	2 (3,6)
Laufend		11 (21,2)	3 (5,4)
Status der Studienmedikation in der Studie			
Begonnen ^d		52	55
Vollständig		8 (15,4)	27 (49,1)
Abgebrochen		44 (84,6)	28 (50,9)
Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Studientherapie		10 (19,2)	5 (9,1)
Todesfall		1 (1,9)	1 (1,8)
Patient:innen-Wunsch (nicht im Zusammenhang mit Unerwünschten Ereignissen)		0 (0,0)	3 (5,5)
(Objektive) Krankheitsprogression		31 (59,6)	17 (30,9)
Symptomatische Krankheitsprogression		2 (3,8)	2 (3,6)
a: Database cutoff date: 16. September 2022			
b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)			
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population, Phase II und Phase III, Nicht-Epitheloid			
d: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Phase II und Phase III, Nicht-Epitheloid			
CCTG: Canadian Cancer Trials Group			

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

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

Studiendesign

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Studie KEYNOTE 483 identifiziert.

Bei der Studie KEYNOTE 483 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte, offene Studie mit einer Phase II- und einer Phase III-Kohorte, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patient:innen mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem oder metastasierendem malignem Pleuramesotheliom.

Die Phase II wurde von der CCTG, einer in Kanada ansässigen, akademischen Kooperationsgruppe zu onkologischen Studien, gesponsert und durchgeführt. In der Phase II wurden die Patient:innen im Verhältnis 1:1:1 in einen von drei Armen randomisiert: Arm A (Pemetrexed + Cisplatin oder Carboplatin¹⁷ [Chemotherapie]), Arm B (Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie [Pembro-Kombination]) oder Arm C (Pembrolizumab-Monotherapie [Pembro-Monotherapie]). Arm C wurde aufgrund einer niedrigeren Krankheitskontrollrate im Vergleich zu den Armen A und B nach Überprüfung der Ergebnisse der Phase II-Interimsanalyse im Dezember 2017 eingestellt. Die Studie wurde anschließend in eine Phase III-Studie umgewandelt (MSD als finanzieller Sponsor), in der die Patient:innen im Verhältnis 1:1 in einen von zwei Armen, in den Arm A (Chemotherapie) oder in den Arm B (Pembro-Kombination), randomisiert wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach histologischem Subtyp (Epitheloid vs. Nicht-Epitheloid). Somit ist die Vergleichbarkeit der Arme innerhalb der Strata sichergestellt, da die Randomisierung innerhalb der betrachteten Subpopulation gewahrt bleibt. Die Analyse der Subpopulation der Patient:innen mit nicht-epitheloidem histologischem Subtyp kann als intern valide angesehen werden.

Für diese Nutzenbewertung werden gemäß Zulassung alle Patient:innen, unabhängig von der PD-L1-Expression und nur die Patient:innen mit nicht-epitheloidem histologischem Subtyp betrachtet. Die Patient:innen mit epitheloidem histologischem Subtyp werden in diesem Dossier nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer

KEYNOTE 483, Phase II

Die Studie umfasst eine Behandlungsphase von bis zu 24 Monaten.

Die mediane Behandlungsdauer in der Phase II der Studie KEYNOTE 483 betrug 6,9 Monate im Interventionsarm und 1,6 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben in der Phase II der Studie KEYNOTE 483 betrug 9,1 Monate im Interventionsarm und 5,6 Monate im Kontrollarm.

¹⁷ Behandlung mit Carboplatin war innerhalb der Studie nur nach Genehmigung durch CCTG möglich.

Die mediane Beobachtungsdauer in der Phase II der Studie KEYNOTE 483 war mit 7,8 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen gesamt und mit 8,2 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Interventionsarm deutlich länger im Vergleich zum Kontrollarm mit 2,6 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 3,7 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (siehe Anhang 4-G).

Die Nachbeobachtung der Patient:innen erfolgt 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen bzw. 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

KEYNOTE 483, Phase III

Die Studie umfasst eine Behandlungsphase von bis zu 24 Monaten.

Die mediane Behandlungsdauer in der Phase III der Studie KEYNOTE 483 betrug 6,5 Monate im Interventionsarm und 3,5 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben in der Phase III der Studie KEYNOTE 483 betrug 12,3 Monate im Interventionsarm und 7,9 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer der Endpunkte EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS beträgt in der Phase III der Studie KEYNOTE 483 jeweils im Median 7,6 Monate (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und 8,4 Monate (EQ-5D VAS) im Interventionsarm bzw. 4,1 Monate (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und 3,9 Monate (EQ-5D VAS) im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer in der Phase III der Studie KEYNOTE 483 war mit 7,4 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen gesamt und mit 9,4 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Interventionsarm deutlich länger im Vergleich zum Kontrollarm mit 4,5 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 6,4 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (siehe Anhang 4-G).

Die Nachbeobachtung der Patient:innen erfolgt 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen bzw. 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Datenschnitte

Für die Phase II liegen zum Zeitpunkt der Einreichung drei Datenschnitte vor. Für die Phase III liegen zum Zeitpunkt der Einreichung zwei Datenschnitte vor.

Erster Datenschnitt vom November 2017 (Phase II, Interimsanalyse 1 – präspezifiziert)

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse der Phase II-Kohorte zum Status der Krankheitskontrolle (Prozentsatz der Patient:innen mit vollständiger Remission, teilweiser Remission und stabiler Erkrankung), welche nach Rekrutierung von 22 Patient:innen pro Studienarm und nach 16 Wochen Beobachtungszeit aller Patient:innen nach Randomisierung geplant war. Es liegt kein Studienbericht für diesen Datenschnitt vor.

Finaler Datenschnitt vom 31. Januar 2022 (Phase II, nicht präspezifiziert)

Dieser Datenschnitt wurde generiert, um die 80 Patient:innen, welche in der Phase II rekrutiert wurden, auszuwerten (80, 81, 85). In den verfügbaren Publikationen werden Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrates und der Endpunktkategorie Nebenwirkungen dargestellt. Dieser Datenschnitt wurde für die Berechnung der Phase II-Ergebnisse sowie für die Meta-Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben verwendet und wird auch zur Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben herangezogen.

Zusätzlicher Datenschnitt vom 16. September 2022 (Phase II, nicht präspezifiziert)

Beim finalen Datenschnitt der Phase III wurde zusätzlich die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ausgewertet. Daher wurde zum gleichen Zeitpunkt ein zusätzlicher Datenschnitt für die Phase II Daten in Bezug auf die Endpunktkategorie Nebenwirkungen vorgenommen. Dieser Datenschnitt wurde für die Berechnung der Phase II-Ergebnisse sowie für die Meta-Analyse der Endpunktkategorie Nebenwirkungen verwendet und wird auch zur Ableitung des Zusatznutzens in dieser Endpunktkategorie herangezogen.

Erster Datenschnitt vom 30. Juli 2021 (Phase III, Interimsanalyse 1 – präspezifiziert)

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse einzelner Endpunkte zur Wirksamkeit der Phase III-Kohorte, welche etwa 11 Monate nach Randomisierung der:des letzten Patient:in und etwa 45 Monaten Beobachtungszeit nach Randomisierung aller Patient:innen geplant war. Diese Interimsanalyse war der formale Test-Zeitpunkt für den Endpunkt Objektive Ansprechrates. Es liegt kein Studienbericht für diesen Datenschnitt vor.

Finaler Datenschnitt vom 16. September 2022 (Phase III, präspezifiziert)

Die finale Analyse war nach etwa 334 Ereignissen im primären Endpunkt Gesamtüberleben und etwa 65 Monaten Beobachtungszeit nach Randomisierung aller Patient:innen geplant.

Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird für die vorliegende Nutzenbewertung der finale Datenschnitt (16. September 2022) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Eine detaillierte Übersicht zu den Datenschnitten bietet Tabelle 4-21.

Tabelle 4-21: Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 483

Datenschnitt	Zeitpunkt des Datenschnitts	Endpunkte/ Endpunktkategorien	Relevanz für Zusatznutzenableitung
Erster Datenschnitt Interimsanalyse I (Phase II, präspezifiziert)	November 2017	Objektive Ansprechrates	Kein CSR vorliegend
Finaler Datenschnitt (Phase II, nicht präspezifiziert)	31. Januar 2022	Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrates Nebenwirkungen	Finaler Bericht liegt vor
Zusätzlicher Datenschnitt (Phase II, nicht präspezifiziert)	16. September 2022	Nebenwirkungen	CSR liegt vor
Erster Datenschnitt Interimsanalyse I (Phase III, präspezifiziert)	30. Juli 2021	Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrates	Datenschnitt mit längerer Beobachtungszeit ist verfügbar, daher wird dieser Datenschnitt nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. CSR liegt nicht vor.
Finaler Datenschnitt (Phase III, präspezifiziert) ^a	16. September 2022	Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Datenschnitt mit der längsten Beobachtungsdauer; wird zur Ableitung des Zusatznutzens für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. CSR liegt vor.
a: Der finale Datenschnitt findet ereignisgetrieben nach etwa 334 Todesfällen statt CSR: Clinical Study Report			

Patientencharakteristika

Da im Rahmen der Zulassung eine Einschränkung der Studienpopulation auf die Nicht-Epitheloide Subpopulation der KEYNOTE 483 vorgenommen wurde und die zVT mit Pemetrexed und Cisplatin bzw. Pemetrexed und Carboplatin im Vergleichsarm vollständig abgebildet wird, wird die Studie KEYNOTE 483 als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

Charakterisierung der Studienpopulation

KEYNOTE 483, Phase II

In der Phase II-Kohorte der Studie KEYNOTE 483 wurden insgesamt 13 Patient:innen mit histologischem Subtyp Nicht-Epitheloid in die beiden für die Nutzenbewertung relevanten

Arme A und B randomisiert, davon 6 Patient:innen in den Interventionsarm (Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie) und 7 Patient:innen in den Kontrollarm (Chemotherapie allein).

Das mediane Alter der Patient:innen war 68,0 Jahre im Interventionsarm und 67,0 Jahre im Kontrollarm. Es waren dabei weniger Patient:innen in der Gruppe < 65 Jahre (33,3 % im Interventionsarm und 14,3 % im Kontrollarm im Vergleich zu \geq 65 Jahre 66,7 % respektive 85,7 %). In beiden Studienarmen waren nur Männer und alle hatten weiße Hautfarbe. In Bezug auf die Region traten zwischen den beiden Behandlungsgruppen Unterschiede auf, die mit Blick auf die kleine Patientenzahl vernachlässigbar sind (EU: 50,0 % im Interventionsarm und 28,6 % im Kontrollarm; Nicht-EU: 50,0 % im Interventionsarm und 71,4 % im Kontrollarm). Beim ECOG-Leistungsstatus zeigt sich ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (ECOG-Leistungsstatus von 0: 50,0 % im Interventionsarm und 28,6 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 1: 50,0 % im Interventionsarm und 71,4 % im Kontrollarm), der nicht als relevant verschieden eingeschätzt wird (Tabelle 4-15).

Da in der Phase II der Studie KEYNOTE 483 nur wenige Patient:innen rekrutiert wurden, unterliegen die prozentualen Anteile größeren Schwankungen.

KEYNOTE 483, Phase III

In der Phase III der Studie KEYNOTE 483 wurden insgesamt 95 Patient:innen mit histologischem Subtyp Nicht-Epitheloid randomisiert, davon 46 Patient:innen in den Interventionsarm (Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie) und 49 Patient:innen in den Kontrollarm (Chemotherapie allein).

Das mediane Alter der Patient:innen war im Interventionsarm 72,5 Jahre und im Kontrollarm 68,0 Jahre. Es waren dabei weniger Patient:innen in der Gruppe < 65 Jahre (13,0 % im Interventionsarm und 34,7 % im Kontrollarm im Vergleich zu \geq 65 Jahre 87,0 % respektive 65,3 %). Im Hinblick auf das Geschlecht der Patient:innen waren in beiden Studienarmen mehr Männer als Frauen (Männlich: 82,6 % im Interventionsarm und 83,7 % im Kontrollarm; Weiblich: 17,4 % im Interventionsarm und 16,3 % im Kontrollarm). In Bezug auf die Region waren die Patient:innen in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (EU: 71,7 % im Interventionsarm und 65,3 % im Kontrollarm; Nicht-EU: 28,3 % im Interventionsarm und 34,7 % im Kontrollarm). Entsprechend war der Anteil an Patient:innen mit weißer Hautfarbe 84,8 % im Interventionsarm und 85,7 % im Kontrollarm. Beim ECOG-Leistungsstatus zeigt sich ein geringer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (ECOG-Leistungsstatus von 0: 37,0 % im Interventionsarm und 51,0 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 1: 63,0 % im Interventionsarm und 49,0 % im Kontrollarm) (Tabelle 4-16).

Insgesamt betrachtet zeigen sich sowohl in Phase II als auch in Phase III der Studie KEYNOTE 483 keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Merkmale der Patient:innen bis auf das Merkmal Geschlecht (siehe Tabelle 4-15; Tabelle 4-16; Tabelle 4-17). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch

ungleiche Verteilung von Patient:innen unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher für alle Merkmale außer Geschlecht ausgeschlossen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 483 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 483	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 483 (Phase II + Phase III) basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 483 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser offenen Studie waren Patient:innen und behandelnde Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 483 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Gesundheits- bezogene Lebensqualität ^c	Nebenwirkungen ^d
KEYNOTE 483, Phase II	ja	nein ^e	nein ^e	ja
KEYNOTE 483, Phase III	ja	ja	ja	ja

a: Mortalität: Gesamtüberleben
b: Morbidität: Progressionsfreies Überleben, Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
c: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)
d: Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten
e: Für diese Endpunktkategorien liegen für die Phase II keine Daten vor bzw. wurden nicht erhoben.
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 483, Phase II und Phase III	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patient:innen, die nicht verstorben sind und noch unter Beobachtung sind, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Patient:innen, die nicht verstorben sind und aus der Studie ausgeschieden sind, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert.</p> <p>Nach Abbruch der Studienmedikation werden Patient:innen, die eine Progression und anhaltende Toxizitäten \leq Grad 2 oder Spättoxizitäten haben, alle 3 Monate nachbeobachtet. Patient:innen, die eine Progression, aber keine anhaltende Toxizitäten \leq Grad 2 oder Spättoxizitäten haben, werden alle 6 Monate nachbeobachtet. Bei Patient:innen, die eine komplette Remission (CR), partielle Remission (PR) oder stabile Erkrankung (SD) haben, wird alle 3 Monate nachbeobachtet bis zu einem Rückfall oder alle 6 Monate bis zum Tod, wenn kein Rückfall eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen wird der finale Datenschnitt für die Phase II (31. Januar 2022) und ebenfalls der finale Datenschnitt für die Phase III (16. September 2022) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
CR: Komplette Remission ITT: Intention-To-Treat; PR: Partielle Remission; SD: stabile Erkrankung	

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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 483, Phase II						
Gesamtüberleben	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 483, Phase III						
Gesamtüberleben	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 483 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 483 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (8). Die Folgetherapien, die die Patient:innen erhielten, entsprechen den im deutschen Versorgungskontext in der jeweiligen Therapielinie gebräuchlichen Therapien und weisen keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen auf (Vergleiche tabellarische Übersicht in Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

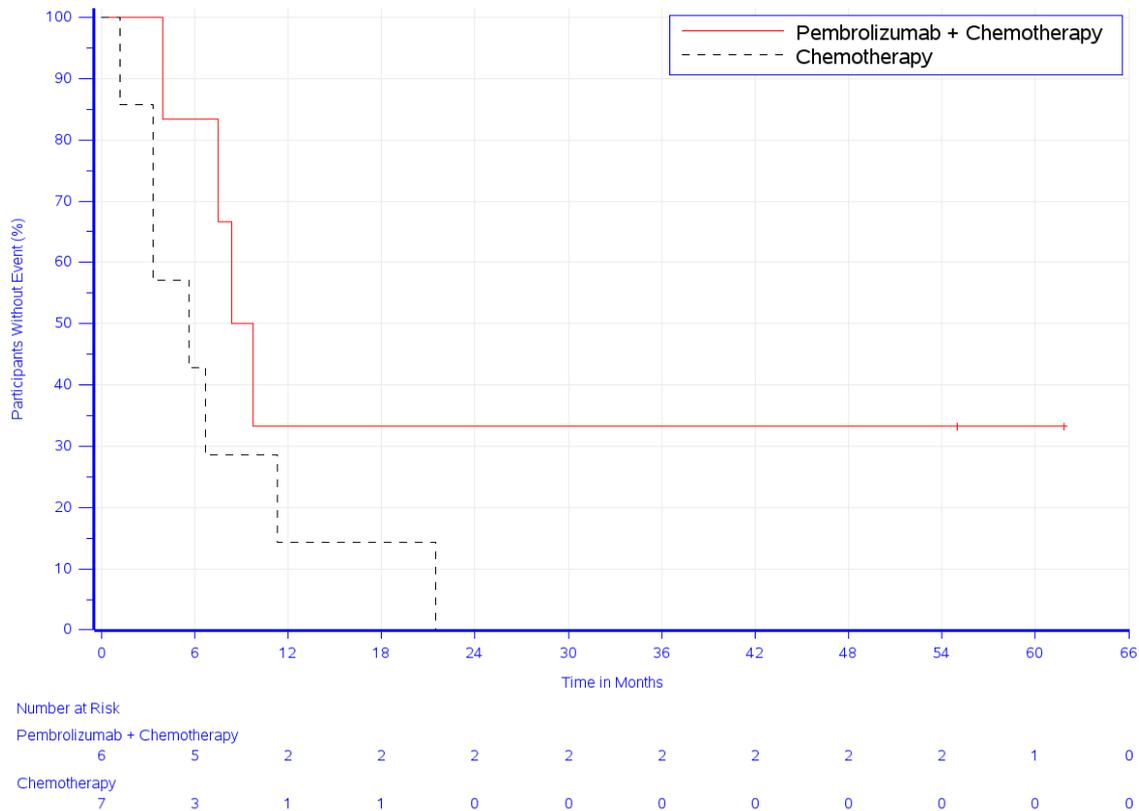
Studie KEYNOTE 483, Phase II

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase II)

Studie: KEYNOTE 483 Phase II ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b	
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Gesamtüberleben	6	4 (66,7)	9,1 [3,9; -]	7	7 (100,0)	5,6 [1,2; 11,3]	0,40 [0,11; 1,37]	0,144

a: Database cutoff date: 31. Januar 2022
b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population, Phase II, Nicht-Epitheloid
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
CCTG: Canadian Cancer Trials Group; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Phase II der Studie KEYNOTE 483 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 0,40 [0,11; 1,37]; $p = 0,144$). Die Überlebenszeit lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, im Median bei 9,1 Monaten und bei Patient:innen, die Chemotherapie erhalten haben, bei 5,6 Monaten (Tabelle 4-26; Abbildung 3). Die Überlebensrate zu Monat 12 betrug 33,3 % im Interventionsarm und 14,3 % im Kontrollarm (Tabelle 4-27).



Study: KEYNOTE-483 Phase 2 (Database Cutoff Date: 31 JAN2022)
Overall Survival

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase II)

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben zu spezifischen Zeitpunkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase II)

Gesamtüberleben	Studie: KEYNOTE 483 Phase II ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b N ^c = 6	Chemotherapie ^b N ^c = 7
Kaplan-Meier Rate zu einem spezifischen Zeitpunkt, % [95%-KI]^d		
Monat 6	83,3 [27,3; 97,5]	42,9 [9,8; 73,4]
Monat 12	33,3 [4,6; 67,6]	14,3 [0,7; 46,5]
Monat 18	33,3 [4,6; 67,6]	14,3 [0,7; 46,5]
Monat 24	33,3 [4,6; 67,6]	n.a.
Monat 30	33,3 [4,6; 67,6]	n.a.
Monat 36	33,3 [4,6; 67,6]	n.a.

a: Database cutoff date: 31. Januar 2022
b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population, Phase II, Nicht-Epitheloid
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
CCTG: Canadian Cancer Trials Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar

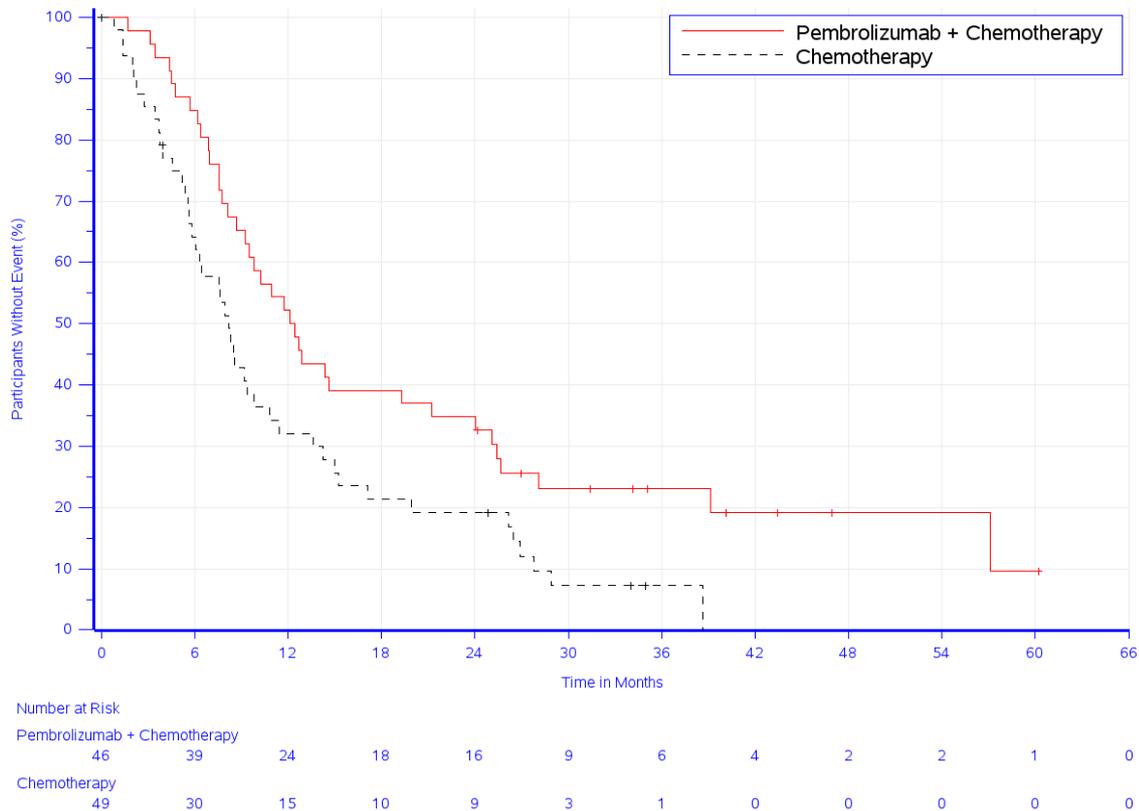
Studie KEYNOTE 483, Phase III

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase III)

Studie: KEYNOTE 483 Phase III ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b	
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Gesamtüberleben	46	37 (80,4)	12,3 [8,7; 21,2]	49	44 (89,8)	8,2 [5,8; 9,8]	0,57 [0,36; 0,89]	0,013

a: Database cutoff date: 16. September 2022
b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population, Phase III, Nicht-Epitheloid
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
CCTG: Canadian Cancer Trials Group; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Phase III der Studie KEYNOTE 483 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,36; 0,89]; p = 0,013). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 43,0 %. Die Überlebenszeit lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, im Median bei 12,3 Monaten und bei Patient:innen, die Chemotherapie erhalten haben, bei 8,2 Monaten (Tabelle 4-28; Abbildung 4). Die Überlebensrate zu Monat 12 betrug 52,2 % im Interventionsarm und 32,1 % im Kontrollarm und zu Monat 36 lag sie bei 23,1 % im Interventionsarm und 7,2 % im Kontrollarm (Tabelle 4-29).



Study: KEYNOTE-483 Phase 3 (Database Cutoff Date: 16SEP2022)
Overall Survival

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (KEYNOTE 483, Phase III)

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben zu spezifischen Zeitpunkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase III)

Gesamtüberleben	Studie: KEYNOTE 483 Phase III ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b N ^c = 46	Chemotherapie ^b N ^c = 49
Kaplan-Meier Rate zu einem spezifischen Zeitpunkt, % [95%-KI]^d		
Monat 6	84,8 [70,7; 92,4]	64,2 [48,8; 76,0]
Monat 12	52,2 [37,0; 65,4]	32,1 [19,4; 45,5]
Monat 18	39,1 [25,2; 52,8]	21,4 [11,1; 34,0]
Monat 24	34,8 [21,5; 48,4]	19,3 [9,5; 31,5]
Monat 30	23,1 [12,0; 36,2]	7,2 [1,9; 17,4]
Monat 36	23,1 [12,0; 36,2]	7,2 [1,9; 17,4]

a: Database cutoff date: 16. September 2022
b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population, Phase III, Nicht-Epitheloid
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
CCTG: Canadian Cancer Trials Group; KI: Konfidenzintervall

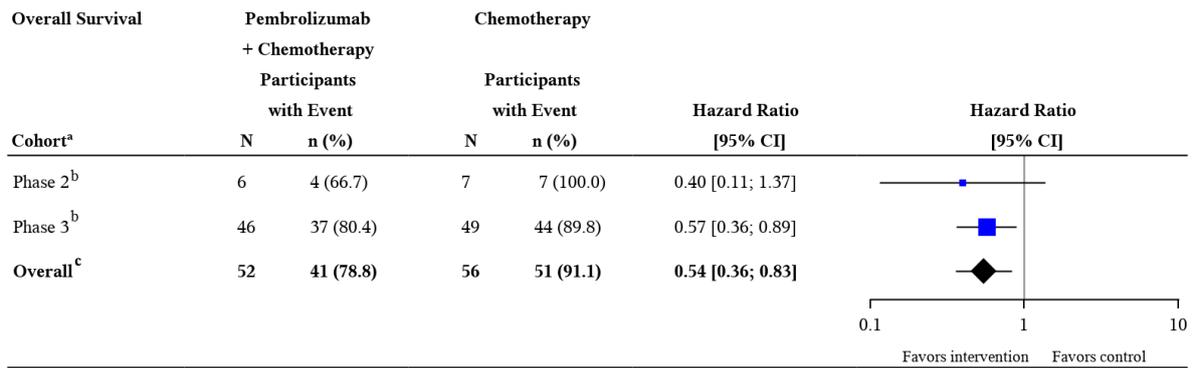
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Meta-Analyse)

Studie: KEYNOTE 483 Phase II + Phase III ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b		Chemotherapie ^b		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b		
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e p-Wert ^{e,f}
Gesamtüberleben	52	41 (78,8)	11,9 [8,7; 19,3]	56	51 (91,1)	7,9 [5,6; 9,4]	0,54 [0,36; 0,83] 0,005

a: Database cutoff date: 31. Januar 2022 (Phase II), 16. September 2022 (Phase III)
b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population, Phase II und Phase III, Nicht-Epitheloid
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte (Phase II vs. Phase III)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
CCTG: Canadian Cancer Trials Group; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen sich homogene Effekte in der Meta-Analyse der beiden Kohorten Phase II und Phase III (Abbildung 5). Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie, mit einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 46,0 % (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,36; 0,83]; p = 0,005). Die Überlebenszeit lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, im Median bei 11,9 Monaten und bei Patient:innen, die Chemotherapie erhalten haben, bei 7,9 Monaten (Tabelle 4-30).



Test for overall effect based on KN483 phase 2 + phase 3, p-value: 0.005

Heterogeneity test, p-value: 0.220^d

a: Database Cutoff Date: 31JAN2022 (phase 2), 16SEP2022 (phase 3)

b: Based on Cox regression model with treatment as a covariate

c: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by cohort (phase 2 vs phase 3)

d: Based on Cox model with treatment and cohort as covariates and treatment-by-cohort interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 5: Forest Plot der Meta-Analyse zum Gesamtüberleben

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT**4.3.1.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben – RCT**

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 483, Phase III	<p>Das <u>Progressionsfreie Überleben</u> ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient:innen, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression oder Tod), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Falls bei Patient:innen unmittelbar nach mindestens zwei aufeinanderfolgenden fehlenden Untersuchungswerten ein Ereignis (Progression oder Tod) auftritt, werden diese zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung oder, falls keine Untersuchung nach Baseline durchgeführt wurde, zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Auch Patient:innen ohne Ereignis (Progression oder Tod), für die keine Krankheitsbewertung nach Baseline vorliegt, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patient:innen, die eine onkologische Folgetherapie beginnen, bevor ein Ereignis (Progression oder Tod) eintritt, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor Beginn der Folgetherapie zensiert.</p> <p>Falls die Krankheitsprogression zwischen zwei Beobachtungszeitpunkten auftritt, wird der „wahre“ Zeitpunkt näherungsweise durch den Zeitpunkt der ersten Untersuchung bestimmt, in der ein Progress dokumentiert wird. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee (BICR, Blinded Independent Central Review) gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).</p> <p>Für die Auswertungen wird der finale Datenschnitt der Phase III (16. September 2022) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
BICR: Blinded Independent Central Review; ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 483, Phase III						
Progressionsfreies Überleben ^a	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Nur für Phase III dargestellt, da für diesen Endpunkt keine Phase II Daten vorliegen ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 483 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 483 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Patient:innen und Prüfer:innen nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat auf diesen Endpunkt jedoch keinen Einfluss, da die Beurteilung durch ein BICR erfolgt (8). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Progressionsfreies Überleben als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase III)

Studie: KEYNOTE 483 Phase III ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b	
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Progressionsfreies Überleben (BICR Primäranalyse)	46	36 (78,3)	7,1 [4,5; 9,8]	49	38 (77,6)	4,5 [4,0; 6,4]	0,47 [0,29; 0,77]	0,003

a: Database cutoff date: 16. September 2022

b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)

c: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population, Phase III, Nicht-Epitheloid

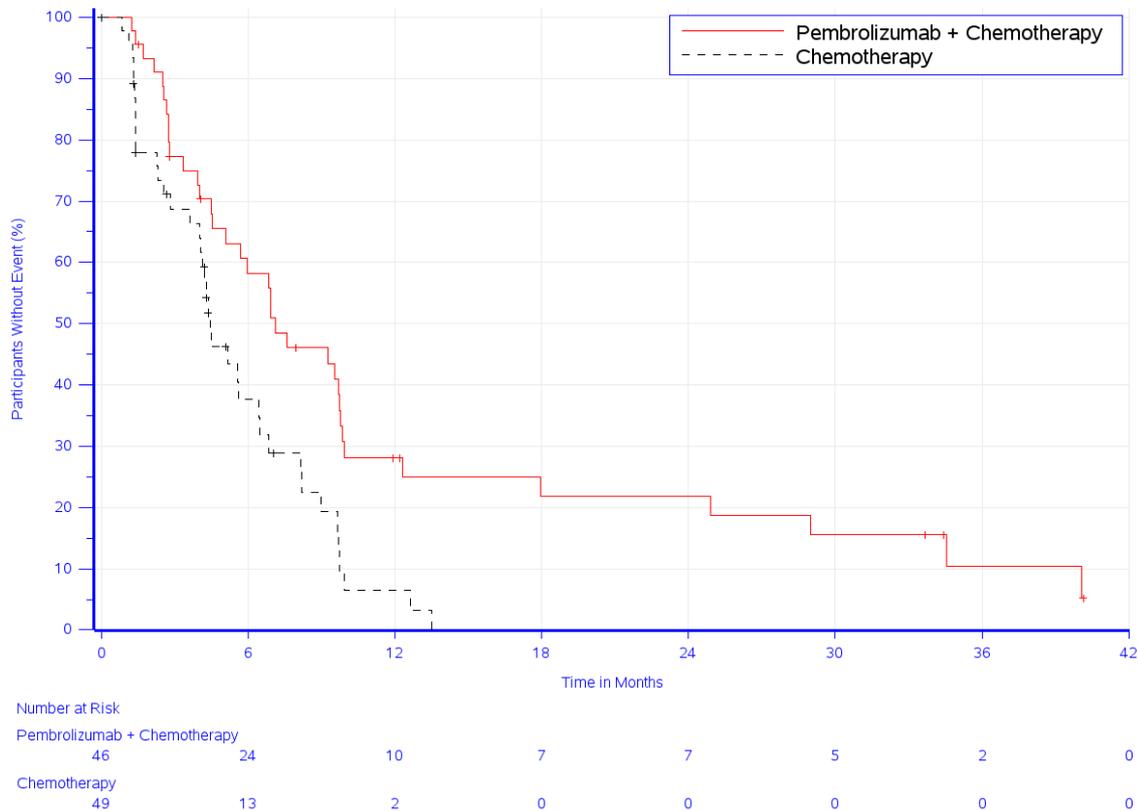
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate

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

BICR: Blinded Independent Central Review; CCTG: Canadian Cancer Trials Group; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt sich in der Phase III der Studie KEYNOTE 483 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,29; 0,77]; p = 0,003). Das entspricht einer Verringerung des Progressionsrisikos für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 53,0 %. Das mediane Progressionsfreie Überleben lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, bei 7,1 Monaten und bei Patient:innen, die Chemotherapie allein erhielten, bei 4,5 Monaten (Tabelle 4-33; Abbildung 6). Zu Monat 12 waren 28,2 % der Patient:innen im Interventionsarm und 6,4 % der Patient:innen im Kontrollarm progressionsfrei (Tabelle 4-34).



Study: KEYNOTE-483 Phase 3 (Database Cutoff Date: 16SEP2022)
 Progression-Free Survival (BICR Primary Analysis)

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (KEYNOTE 483, Phase III)

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zu spezifischen Zeitpunkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase III)

Progressionsfreies Überleben (BICR Primäranalyse)	Studie: KEYNOTE 483 Phase III ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b N ^c = 46	Chemotherapie ^b N ^c = 49
Kaplan-Meier Rate zu einem spezifischen Zeitpunkt, % [95%-KI]^d		
Monat 6	58,2 [42,1; 71,3]	37,6 [22,8; 52,4]
Monat 9	46,1 [30,7; 60,2]	19,3 [8,3; 33,7]
Monat 12	28,2 [15,4; 42,3]	6,4 [1,2; 18,3]

a: Database cutoff date: 16. September 2022
 b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)
 c: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population, Phase III, Nicht-Epitheloid
 d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
 BICR: Blinded Independent Central Review; CCTG: Canadian Cancer Trials Group; KI: Konfidenzintervall

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

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

Da für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben nur Daten zur Phase III der Studie KEYNOTE 483 vorliegen, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.2 Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand - RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 483, Phase III	<p>Krankheitssymptomatik:</p> <p>Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 8^a Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Version 3.0 und die 13 Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens -Version 3.0 herangezogen.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung.</p> <p>Der EORTC QLQ-LC13 umfasst 13 Fragen zur spezifischen Symptomatik bei Lungenkrebs, welche sich ähnlich der Symptomatik bei MPM verhält, von denen drei zu der Multi-Item-Skala Atemnot (Dyspnoe) zusammengefasst werden sowie 9 Einzelfragen zur Beurteilung der Symptome Schmerzen (Brust; Arm/Schulter; andere Körperteile), Husten, Mundschmerzen, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie und Hämoptoe. Die Antwortkategorien des EORTC QLQ-LC13 sind identisch zu jenen des EORTC QLQ-C30.</p> <p>Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (86) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. Verändert sich bei Patient:innen der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (16).</p> <p>Gesundheitszustand:</p> <p>Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wird die VAS des EQ-5D herangezogen.</p> <p>Der EQ-5D ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes (12). Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der VAS, wobei für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die VAS relevant ist und dargestellt wird. Anhand der VAS schätzen die Patient:innen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein (61). Verändert sich bei Patient:innen der Wert der VAS um mindestens 7 bzw. 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (62). Aufgrund der methodischen Vorgaben des G-BA wird die Analyse mit 15 % der Skalenspannweite, entsprechend 15 Punkte, dargestellt (87).</p> <p>Von einer ersten klinisch relevanten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich die Patient:innen von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-LC13, bzw. um mindestens 15 Punkte bei der EQ-5D VAS verschlechtern.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Das Vorgehen der Analyse Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung basiert auf der Annahme der nicht-informativen Zensurierung. Patient:innen, die zum Zeitpunkt der letzten Auswertung keine Verschlechterung erfahren haben, werden zensiert. Patient:innen ohne Werte zu Studienbeginn werden an Tag 1 zensiert (d. h. zum Tag der ersten Behandlungsexposition).</p> <p>In Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 dieses Nutzendossiers sind die Kaplan-Meier-Kurven für die signifikanten Ergebnisse ($p < 0,05$) der Symptomskalen für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven der nicht signifikanten Symptomskalen ($p \geq 0,05$) werden dem Nutzendossier in Anhang 4-G beigelegt.</p> <p>Auswertung über den Studienverlauf</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Auswertung über den Studienverlauf der einzelnen Symptomskalen und der VAS dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Studienverlauf.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D-Fragebogen wurden gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, vor jedem 3-wöchigen Behandlungszyklus, 4 Wochen nach Beendigung der Studienmedikation, bei jedem Follow-up bis zum Erreichen eines Progresses, erhoben.</p> <p>Für die Auswertungen wird der finale Datenschnitt der Phase III (16. September 2022) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population. Die Auswertung über den Studienverlauf befindet sich ergänzend im Anhang 4-G.</p>
a:	<p>Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des jeweiligen Lebensstandards abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist (6). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet</p> <p>(e)EORTC QLQ-C30: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; (e)EORTC QLQ-LC13: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; (e)EQ-5D: (Electronic) EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; VAS: Visuelle Analogskala</p>

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 483, Phase III						
EORTC QLQ-C30 ^{b,d}	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EORTC QLQ-LC13 ^{c,d}	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EQ-5D VAS ^d	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<p>a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag</p> <p>b: Dies umfasst die Darstellung der 8 Symptomskalen</p> <p>c: Dies umfasst die Darstellung der 13 Symptomskalen</p> <p>d: Nur für Phase III dargestellt, da für diese Endpunktkategorie keine Phase II Daten vorliegen bzw. nicht erhoben wurden</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-lung cancer 13; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Phase III der Studie KEYNOTE 483 als niedrig eingestuft.

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgte durch unverblindete Patient:innen. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Rücklaufquoten sind nach Woche 9 relativ gering, weshalb das Verzerrungspotenzial als hoch angesehen wird.

Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer:innen

In der Phase III der Studie KEYNOTE 483 liegen die Rücklaufquoten bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS) zu Baseline in beiden Studienarmen bei nahezu 100 %.

Follow-up Verluste

Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm bleiben die Rücklaufquoten bis Woche 9 auf einem hohen Niveau. Zwischen den Behandlungsarmen zeigen sich ab Woche 9 höhere Rücklaufquoten im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm, dies lässt sich anhand von Krankheitsprogression 14,9 % der Patient:innen im Kontrollarm erklären. Weitere fehlende Beobachtungen lassen sich ab Woche 12 durch die Beendigung der Studienmedikation erklären.

Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Studienarmen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und der EQ-5D VAS, befindet sich in Anhang 4-G.

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

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

Analyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

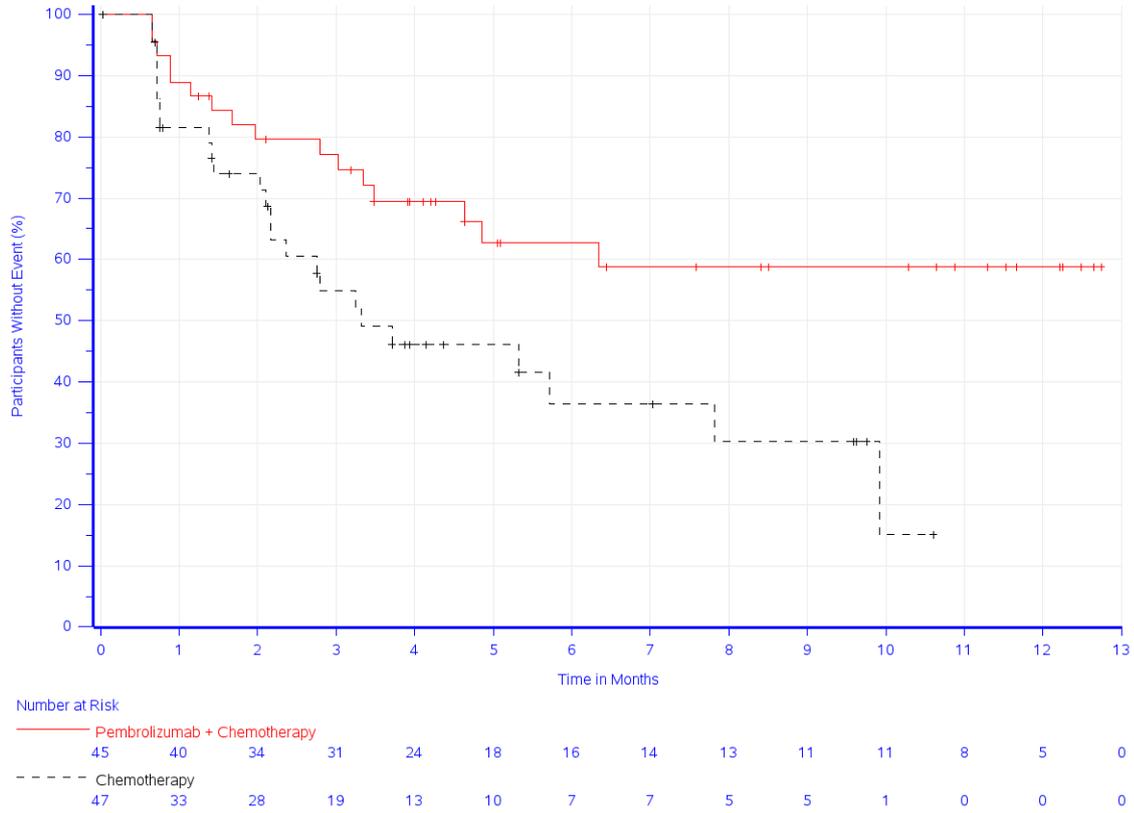
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase III)

Studie: KEYNOTE 483 Phase III ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b	
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^f	p-Wert ^{f,g}
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)								
Erschöpfung	45	34 (75,6)	1,4 [0,9; 2,0]	47	38 (80,9)	1,4 [0,7; 1,4]	0,70 [0,44; 1,13]	0,146
Übelkeit und Erbrechen	45	24 (53,3)	2,8 [1,6; -]	46	26 (56,5)	2,3 [1,4; 3,3]	0,78 [0,45; 1,36]	0,387
Schmerzen	45	23 (51,1)	5,8 [3,4; -]	47	23 (48,9)	3,3 [2,1; -]	0,73 [0,41; 1,33]	0,309
Dyspnoe	45	16 (35,6)	Nicht erreicht [4,6; -]	47	25 (53,2)	3,3 [2,2; 7,8]	0,45 [0,24; 0,86]	0,015
Schlaflosigkeit	45	19 (42,2)	11,3 [3,5; -]	47	22 (46,8)	5,1 [1,8; 9,9]	0,60 [0,32; 1,15]	0,124
Appetitverlust	45	16 (35,6)	Nicht erreicht [4,4; -]	46	20 (43,5)	4,5 [2,0; -]	0,56 [0,29; 1,09]	0,087
Verstopfung	45	21 (46,7)	8,5 [1,5; -]	46	20 (43,5)	8,1 [1,4; -]	0,97 [0,52; 1,80]	0,929
Diarrhoe	45	16 (35,6)	Nicht erreicht [5,5; -]	46	13 (28,3)	Nicht erreicht [5,3; -]	0,91 [0,44; 1,91]	0,809
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen (10 Punkte)								
Dyspnoe	45	27 (60,0)	4,0 [2,3; 7,5]	47	31 (66,0)	2,8 [1,4; 3,9]	0,66 [0,39; 1,11]	0,113
Husten	45	19	10,6	47	16	Nicht erreicht	1,01	0,973

Studie: KEYNOTE 483 Phase III ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b	
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis ^d	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis ^d	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^f	p-Wert ^{f,g}
		n (%)			n (%)			
Hämoptoe	45	(42,2) 7	[4,2; -] Nicht erreicht	47	(34,0) 0	[2,8; -] Nicht erreicht	[0,52; 1,98] n.a.	0,025
Mundschmerzen	45	(15,6) 22	[-; -] 5,5	47	(0,0) 14	[-; -] Nicht erreicht	[n.a.; n.a.] 1,47	0,263
Dysphagie	45	(48,9) 18	[2,0; -] Nicht erreicht	47	(29,8) 16	[3,6; -] 5,3	[0,75; 2,90] 0,94	0,856
Periphere Neuropathie	45	(40,0) 18	[4,3; -] 8,5	47	(34,0) 14	[3,9; -] Nicht erreicht	[0,48; 1,85] 0,95	0,876
Alopezie	45	(40,0) 23	[4,4; -] 5,1	47	(29,8) 24	[4,3; -] 3,5	[0,47; 1,91] 0,71	0,247
Schmerzen (Brust)	45	(51,1) 15	[2,8; -] Nicht erreicht	46	(51,1) 19	[2,1; 5,7] 10,1	[0,40; 1,27] 0,49	0,042
Schmerzen (Arm/Schulter)	45	(33,3) 19	[6,5; -] 11,7	47	(41,3) 17	[2,3; -] 7,4	[0,24; 0,98] 0,82	0,564
Schmerzen (andere)	44	(42,2) 17	[5,1; -] Nicht erreicht	44	(36,2) 18	[4,5; -] 5,1	[0,41; 1,62] 0,69	0,268
		(38,6) 17	[4,1; -]		(40,9) 18	[2,2; -]	[0,35; 1,34]	
EQ-5D VAS (15 Punkte)								
VAS	38	9 (23,7)	Nicht erreicht [8,0; -]	44	18 (40,9)	5,1 [3,5; -]	0,36 [0,16; 0,81]	0,014

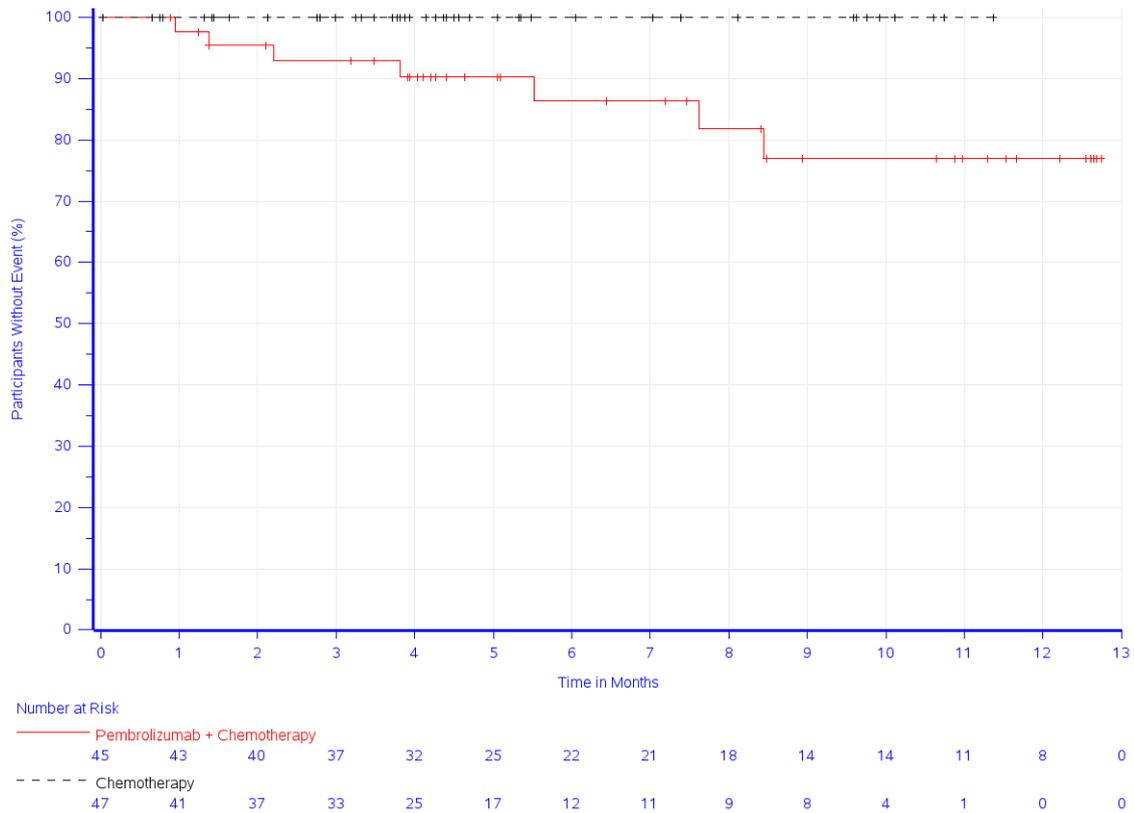
a: Database cutoff date: 16. September 2022
b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)
c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Phase III mit Baselinewert, Nicht-Epitheloid
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 oder mehr Punkte gegenüber Baseline für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 bzw. als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 15 oder mehr Punkte gegenüber Baseline für EQ-5D VAS
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
CCTG: Canadian Cancer Trials Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Lung Cancer 13 items; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; VAS: Visuelle Analogskala

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich in der Phase III der Studie KEYNOTE 483 für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in der Symptomskala Dyspnoe (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,24; 0,86]; p = 0,015), beim EORTC QLQ-LC13 in der Symptomskala Schmerzen (Brust) (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,24; 0,98]; p = 0,042) und in der EQ-5D VAS (HR [95 %-KI]: 0,36 [0,16; 0,81]; p = 0,014) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. Beim EORTC QLQ-LC13 zeigt sich in der Symptomskala Hämoptoe (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = 0,025) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das Hazard Ratio konnte nicht berechnet werden. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (Tabelle 4-37, Abbildung 7 bis Abbildung 10).



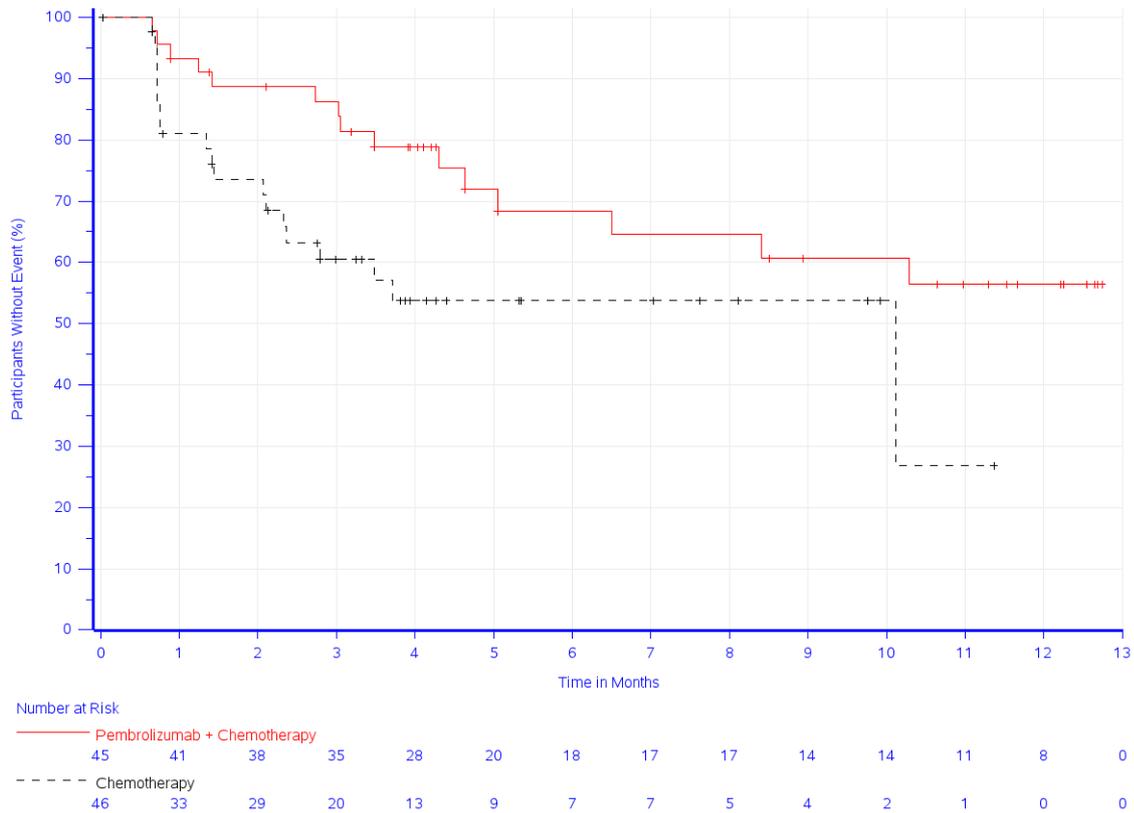
Study: KEYNOTE-483 Phase 3 (Database Cutoff Date: 16SEP2022)
 First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Dyspnoea (10 Points)

Abbildung 7: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 483, Phase III)
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30



Study: KEYNOTE-483 Phase 3 (Database Cutoff Date: 16SEP2022)
 First Deterioration for EORTC QLQ-LC13 Haemoptysis (10 Points)

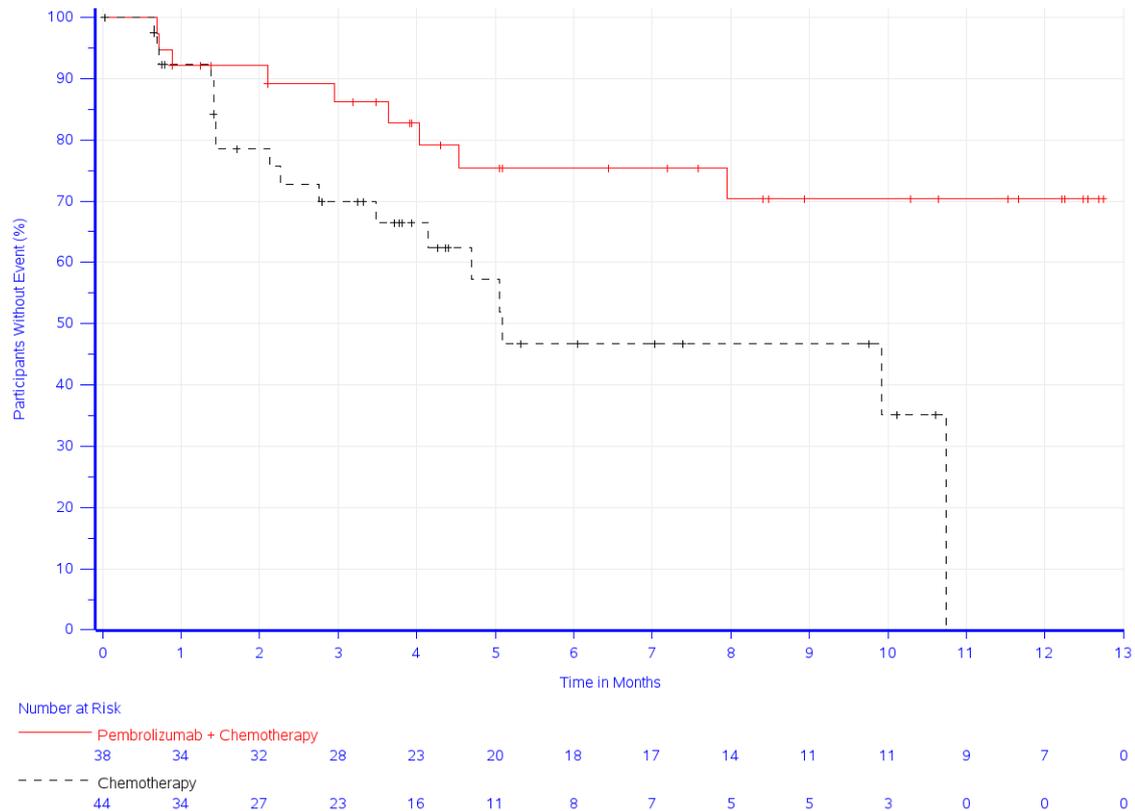
Abbildung 8: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Hämoptoe des EORTC QLQ-LC13 (KEYNOTE 483, Phase III)
 EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Lung Cancer 13 items



Study: KEYNOTE-483 Phase 3 (Database Cutoff Date: 16SEP2022)
 First Deterioration for EORTC QLQ-LC13 Pain in Chest (10 Points)

Abbildung 9: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen (Brust) des EORTC QLQ-LC13 (KEYNOTE 483, Phase III)

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Lung Cancer 13 items



Study: KEYNOTE-483 Phase 3 (Database Cutoff Date: 16SEP2022)
 First Deterioration for EQ-5D VAS (15 Points)

Abbildung 10: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die EQ-5D VAS (KEYNOTE 483, Phase III)

EQ-5D: EuroQoL-5 Dimension; VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)

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

Da für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand nur Daten der Phase III der Studie KEYNOTE 483 vorliegen, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 483, Phase III	<p>Zur Einschätzung der Lebensqualität werden der Globale Gesundheitsstatus und die 5 Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0 herangezogen.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktionsskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Funktionsskalen gehören: Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragen, die in die Funktionsskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung. Die Einschätzung des Globalen Gesundheitsstatus erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (=1) bis „ausgezeichnet“ (=7) reicht.</p> <p>Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (86) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei Patient:innen der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (16).</p> <p>Von einer ersten klinisch relevanten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich die Patient:innen von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 verschlechtern.</p> <p>Das Vorgehen der Analyse Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung basiert auf der Annahme der nicht-informativen Zensurierung. Patient:innen, die zum Zeitpunkt der letzten Auswertung keine Verschlechterung erfahren haben, werden zensiert. Patient:innen ohne Werte zu Studienbeginn werden an Tag 1 zensiert (d. h. zum Tag der ersten Behandlungsexposition).</p> <p>Die Kaplan-Meier-Kurven der nicht signifikanten Symptomskalen ($p \geq 0,05$) werden dem Nutzendossier in Anhang 4-G beigelegt.</p> <p>Auswertung über den Studienverlauf</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Auswertung über den Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus und der einzelnen Funktionsskalen dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Studienverlauf.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurden gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, vor jedem 3-wöchigen Behandlungszyklus, 4 Wochen nach Beendigung der Studienmedikation, bei jedem Follow-up bis zum Erreichen eines Progresses, erhoben.</p>

Studie	Operationalisierung
	Für die Auswertungen wird der finale Datenschnitt der Phase III (16. September 2022) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population. Die Auswertung über den Studienverlauf befindet sich ergänzend im Anhang 4-G.
(e)EORTC QLQ-C30: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; VAS: Visuelle Analogskala	

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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 483, Phase III						
EORTC QLQ-C30 ^{b,d}	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<p>a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag</p> <p>b: Dies umfasst die Darstellung des globalen Gesundheitsstatus und der fünf Funktionsskalen</p> <p>d: Nur für Phase III dargestellt, da für diese Endpunktkategorie keine Phase II Daten vorliegen bzw. nicht erhoben wurden</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Phase III der Studie KEYNOTE 483 als hoch eingestuft.

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch unverblindete Patient:innen. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der

Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Rücklaufquoten sind nach Woche 9 relativ gering, weshalb das Verzerrungspotenzial als hoch angesehen wird.

Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer:innen

In der Phase III der Studie KEYNOTE 483 liegen die Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Studienarmen bei nahezu 100 %.

Follow-up Verluste

Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm bleiben die Rücklaufquoten bis Woche 9 auf einem hohen Niveau. Zwischen den Behandlungsarmen zeigen sich ab Woche 9 höhere Rücklaufquoten im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm, dies lässt sich anhand von Krankheitsprogression 14,9 % der Patient:innen im Kontrollarm erklären. Weitere fehlende Beobachtungen lassen sich ab Woche 12 durch die Beendigung der Studienmedikation erklären.

Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Studienarmen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 befindet sich in Anhang 4-G.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch eingestuft.

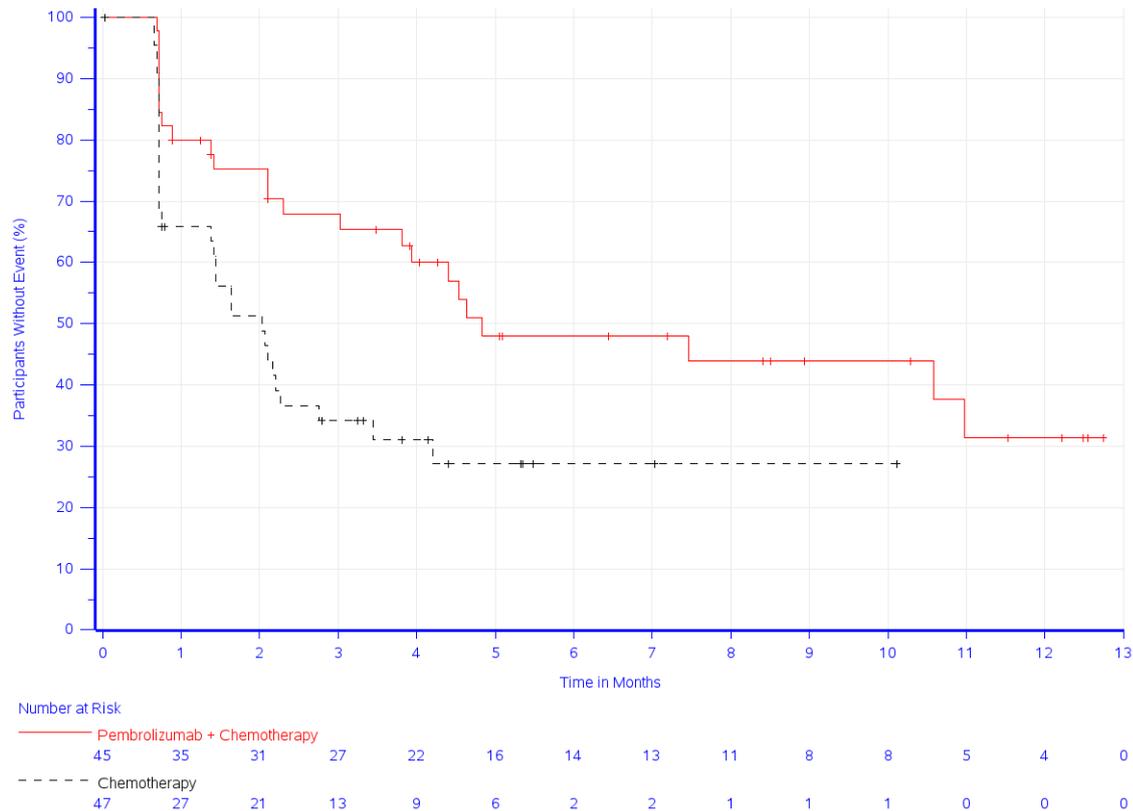
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase III)

Studie: KEYNOTE 483 Phase III ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b	
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^f	p-Wert ^{f,g}
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)								
Globaler Gesundheitsstatus	45	24 (53,3)	4,8 [3,0; -]	47	30 (63,8)	2,0 [0,8; 2,8]	0,48 [0,28; 0,84]	0,011
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)								
Körperliche Funktion	45	22 (48,9)	7,5 [2,7; -]	47	27 (57,4)	2,5 [2,0; 5,1]	0,62 [0,35; 1,10]	0,103
Rollenfunktion	45	30 (66,7)	2,1 [1,4; 7,8]	47	25 (53,2)	3,2 [2,1; -]	1,13 [0,66; 1,94]	0,653
Emotionale Funktion	45	15 (33,3)	Nicht erreicht [7,3; -]	47	19 (40,4)	9,9 [3,3; -]	0,57 [0,28; 1,14]	0,112
Kognitive Funktion	45	25 (55,6)	4,6 [1,4; -]	47	23 (48,9)	5,9 [2,3; 9,8]	0,89 [0,50; 1,60]	0,699
Soziale Funktion	45	26 (57,8)	2,1 [1,0; -]	47	21 (44,7)	5,1 [2,0; -]	1,34 [0,76; 2,39]	0,314

a: Database cutoff date: 16. September 2022
b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)
c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Phase III mit Baselinewert, Nicht-Epitheloid
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit zum ersten Auftreten eines Abfalls des EORTC QLQ-C30 Globalen Gesundheitsstatus und der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
CCTG: Canadian Cancer Trials Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; QoL: Quality of Life

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in der Phase III der Studie KEYNOTE 483 für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim Globalen Gesundheitsstatus (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,28; 0,84]; p = 0,011) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. Alle anderen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (Tabelle 4-40 und Abbildung 11).



Study: KEYNOTE-483 Phase 3 (Database Cutoff Date: 16SEP2022)
 First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL (10 Points)

Abbildung 11: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 483, Phase III)
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30

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

Da für die Endpunkte zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur Daten der Phase III der Studie KEYNOTE 483 vorliegen, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 483, Phase II und Phase III	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse <p><u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei den Patient:innen, denen ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen, Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht - unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem Arzneimittel. Asymptomatische Laborereignisse (mit oder ohne im Zusammenhang mit der Studienbehandlung stehend), die von dem:der Prüfarzt:in als nicht klinisch signifikant angesehen wurden, wurden in der Studie KEYNOTE 483 nicht als unerwünschte Ereignisse, sondern als abnorme Laborergebnisse erfasst.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschtes Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es ist tödlich • Es ist lebensbedrohlich • Es führt zur Hospitalisierung der Patient:innen 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 eine Diagnose einer Krebsart, die nicht MPM ist • Es ist ein unerwünschtes Ereignis, welches mit einer Überdosis assoziiert ist <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</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 5.0).</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 Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt. Der Endpunkt besteht aus therapiebedingten Unerwünschten Ereignissen und Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, sowie aus Inzidenzen für Therapieabbruch aufgrund von Unerwünschten Ereignissen, die keinem spezifischen Unerwünschten Ereignis zugeordnet wurden. Für Letztere wird der Zeitpunkt der letzten Dosis der Studienmedikation als Beginn des Therapieabbruchs erachtet.</p> <p>Patient:innen 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 wird der finale Datenschnitt vom 16. September 2022 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 26.0) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ werden ausgeschlossen.</p>
<p>APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities</p>	

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 483, Phase II						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 483, Phase III						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: APaTPopulation: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Phase II- als auch der Phase III- Kohorte der Studie KEYNOTE 483 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (8). Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist auszugehen. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in der Phase II- als auch der Phase III-Kohorte der Studie KEYNOTE 483 ist somit als niedrig anzusehen.

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

Studie KEYNOTE 483, Phase II

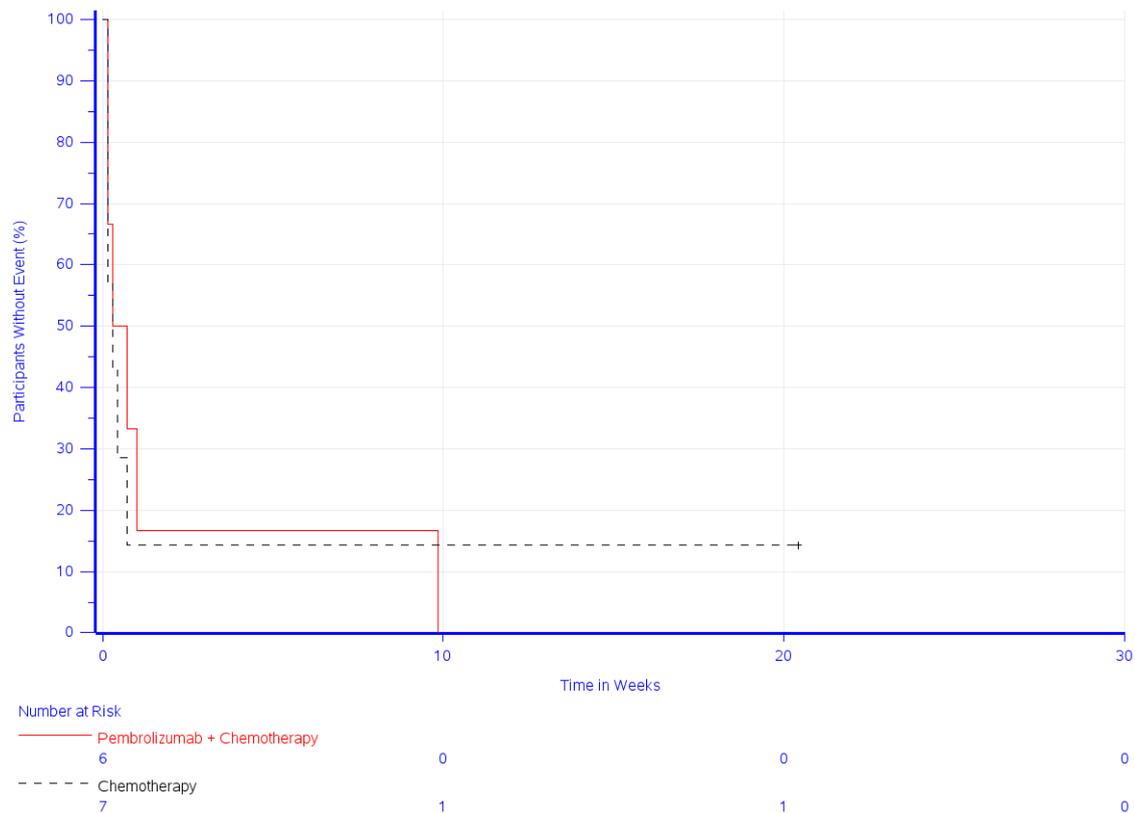
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase II)

Studie: KEYNOTE 483 Phase II ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b	
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Unerwünschte Ereignisse	6	6 (100,0)	0,5 [0,1; -]	7	6 (85,7)	0,3 [0,1; 0,7]	0,91 [0,29; 2,87]	0,879
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	6	4 (66,7)	41,6 [0,1; -]	7	5 (71,4)	5,1 [1,1; -]	0,43 [0,10; 1,92]	0,271
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	6	4 (66,7)	41,6 [1,1; -]	7	4 (57,1)	5,1 [0,4; -]	0,46 [0,08; 2,56]	0,378
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse ^g	6	3 (50,0)	78,9 [0,3; -]	7	3 (42,9)	Nicht erreicht [2,0; -]	0,60 [0,10; 3,75]	0,584

a: Database cutoff date: 16. September 2022
b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)
c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Phase II, Nicht-Epitheloid
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
g: Der Endpunkt besteht aus therapiebedingten Unerwünschten Ereignissen und Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, sowie aus Inzidenzen für Therapieabbruch aufgrund von Unerwünschten Ereignissen, die keinem spezifischen Unerwünschten Ereignis zugeordnet wurden. Für Letztere wird der Zeitpunkt der letzten Dosis der Studienmedikation als Beginn des Therapieabbruchs erachtet.
CCTG: Canadian Cancer Trials Group; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

Unerwünschte Ereignisse gesamt

In der Phase II der Studie KEYNOTE 483 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses gesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 0,91 [0,29; 2,87]; $p = 0,0,879$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, bei 0,5 Wochen und bei Patient:innen, die Chemotherapie allein erhalten haben, bei 0,3 Wochen (Tabelle 4-43; Abbildung 12).



Study: KEYNOTE-483 Phase 2 (Database Cutoff Date: 16SEP2022)
Adverse Events

Abbildung 12: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (KEYNOTE 483, Phase II)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Phase II der Studie KEYNOTE 483 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 0,43 [0,10; 1,92]; $p = 0,271$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, bei 41,6 Wochen und bei Patient:innen, die mit Chemotherapie allein behandelt wurden, bei 5,1 Wochen (Tabelle 4-43; Abbildung 13).

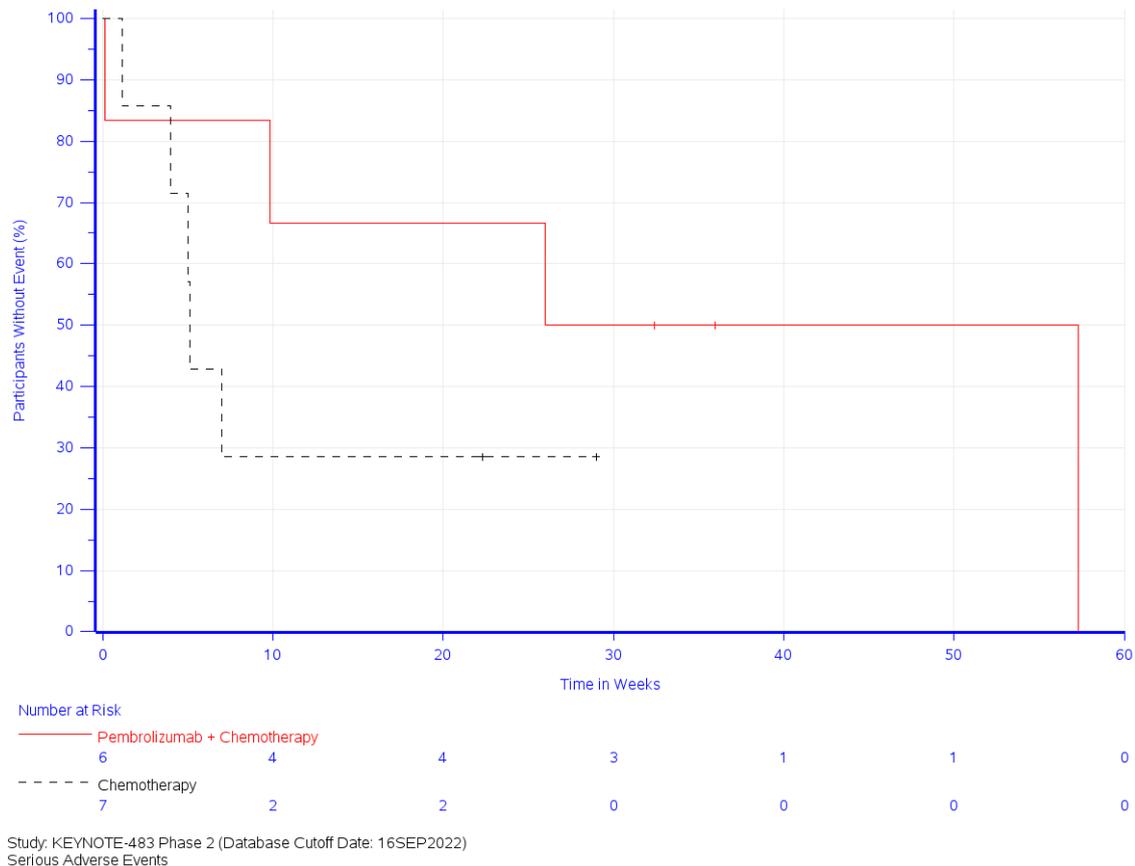


Abbildung 13: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (KEYNOTE 483, Phase II)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

In der Phase II der Studie KEYNOTE 483 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,08; 2,56]; $p = 0,378$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, bei 41,6 Wochen und bei Patient:innen, die Chemotherapie allein erhalten haben, bei 5,1 Wochen (Tabelle 4-43; Abbildung 14).

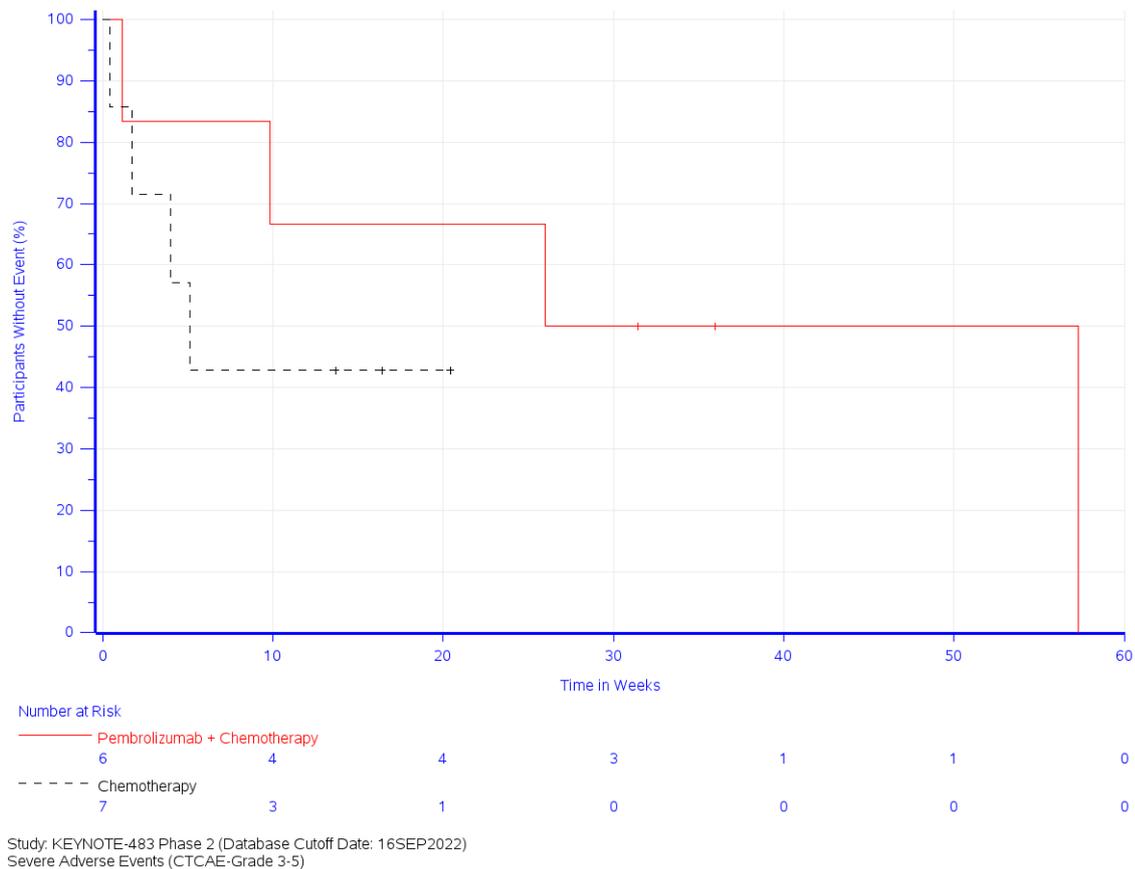
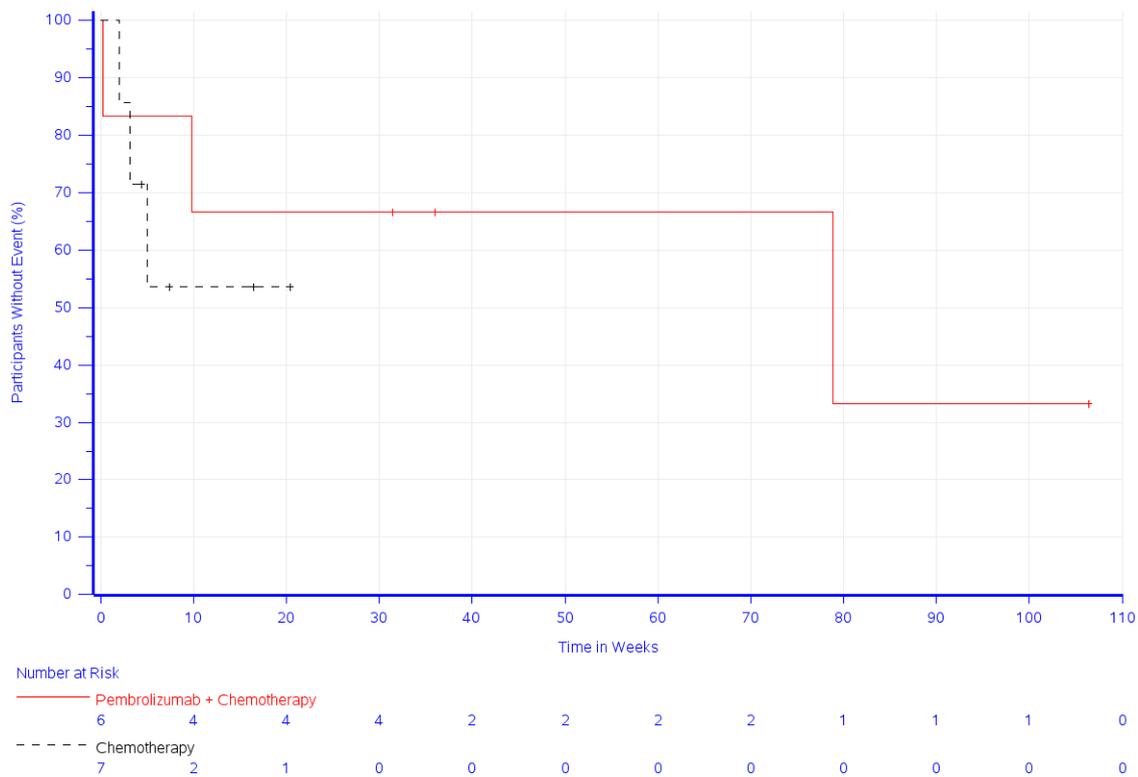


Abbildung 14: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (KEYNOTE 483, Phase II)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse

In der Phase II der Studie KEYNOTE 483 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,10; 3,75]; $p = 0,584$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, bei 78,9 Wochen und wurde bei Patient:innen, die Chemotherapie allein erhalten haben, nicht erreicht (Tabelle 4-43; Abbildung 15).



Study: KEYNOTE-483 Phase 2 Database Cutoff Date: 16SEP2022

Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation

The endpoint consists of drug-related adverse events, serious adverse events leading to treatment discontinuation and incidences of treatment discontinuation due to adverse events, which could not be linked to specific adverse events. For the incidences the date of last dose of study treatment is considered as the onset date for treatment discontinuations

Abbildung 15: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (KEYNOTE 483, Phase II)

Studie KEYNOTE 483, Phase III

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase III)

Studie: KEYNOTE 483 Phase III ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b	
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Unerwünschte Ereignisse	46	45 (97,8)	0,7 [0,4; 1,1]	48	46 (95,8)	0,3 [0,1; 0,4]	0,73 [0,48; 1,11]	0,144
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	46	15 (32,6)	Nicht erreicht [32,3; -]	48	11 (22,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,59; 2,84]	0,527
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	46	16 (34,8)	Nicht erreicht [20,1; -]	48	16 (33,3)	Nicht erreicht [15,3; -]	0,81 [0,40; 1,65]	0,561
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse ^g	46	15 (32,6)	Nicht erreicht [33,1; -]	48	8 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,43 [0,59; 3,49]	0,428

a: Database cutoff date: 16. September 2022
b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)
c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Phase III, Nicht-Epitheloid
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
g: Der Endpunkt besteht aus therapiebedingten Unerwünschten Ereignissen und Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, sowie aus Inzidenzen für Therapieabbruch aufgrund von Unerwünschten Ereignissen, die keinem spezifischen Unerwünschten Ereignis zugeordnet wurden. Für Letztere wird der Zeitpunkt der letzten Dosis der Studienmedikation als Beginn des Therapieabbruchs erachtet.
CCTG: Canadian Cancer Trials Group; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

Unerwünschte Ereignisse gesamt

In der Phase III der Studie KEYNOTE 483 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses gesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,48; 1,11]; $p = 0,144$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, bei 0,7 Wochen und bei Patient:innen, die Chemotherapie allein erhalten haben, bei 0,3 Wochen (Tabelle 4-44; Abbildung 16).

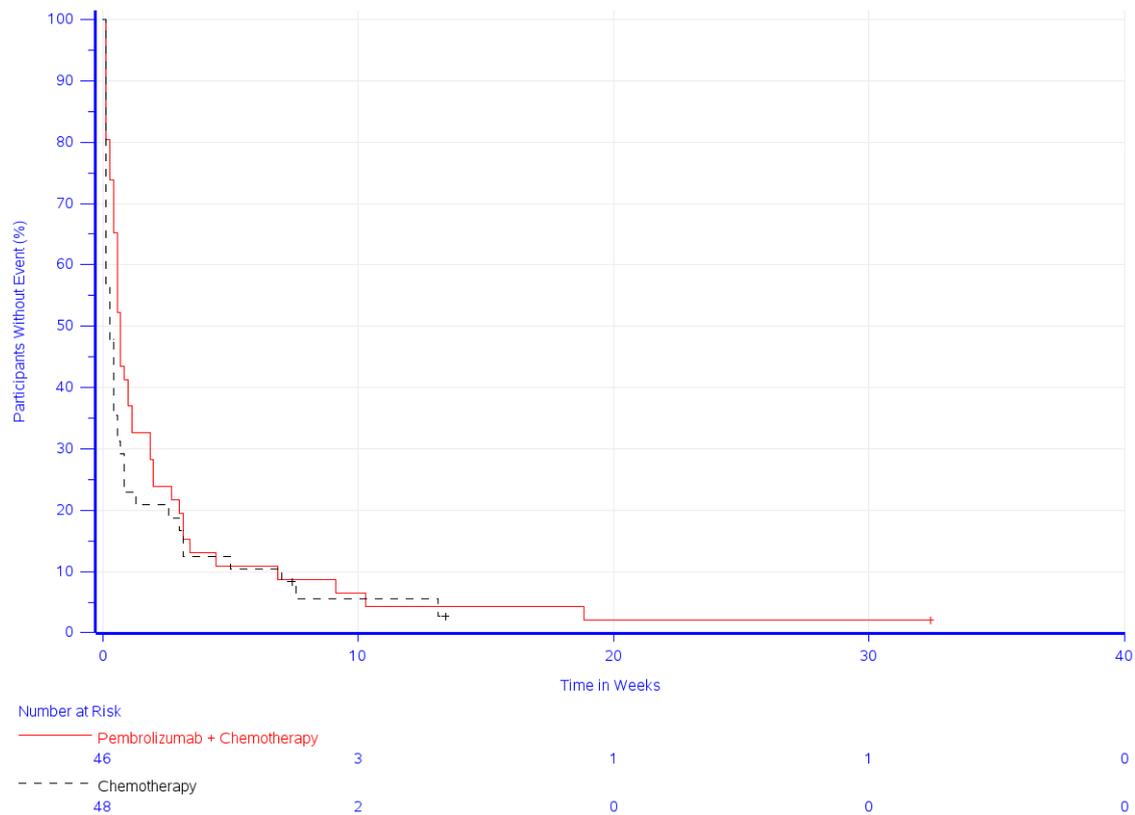


Abbildung 16: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (KEYNOTE 483, Phase III)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Phase III der Studie KEYNOTE 483 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,29 [0,59; 2,84]; $p = 0,527$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-44; Abbildung 17).

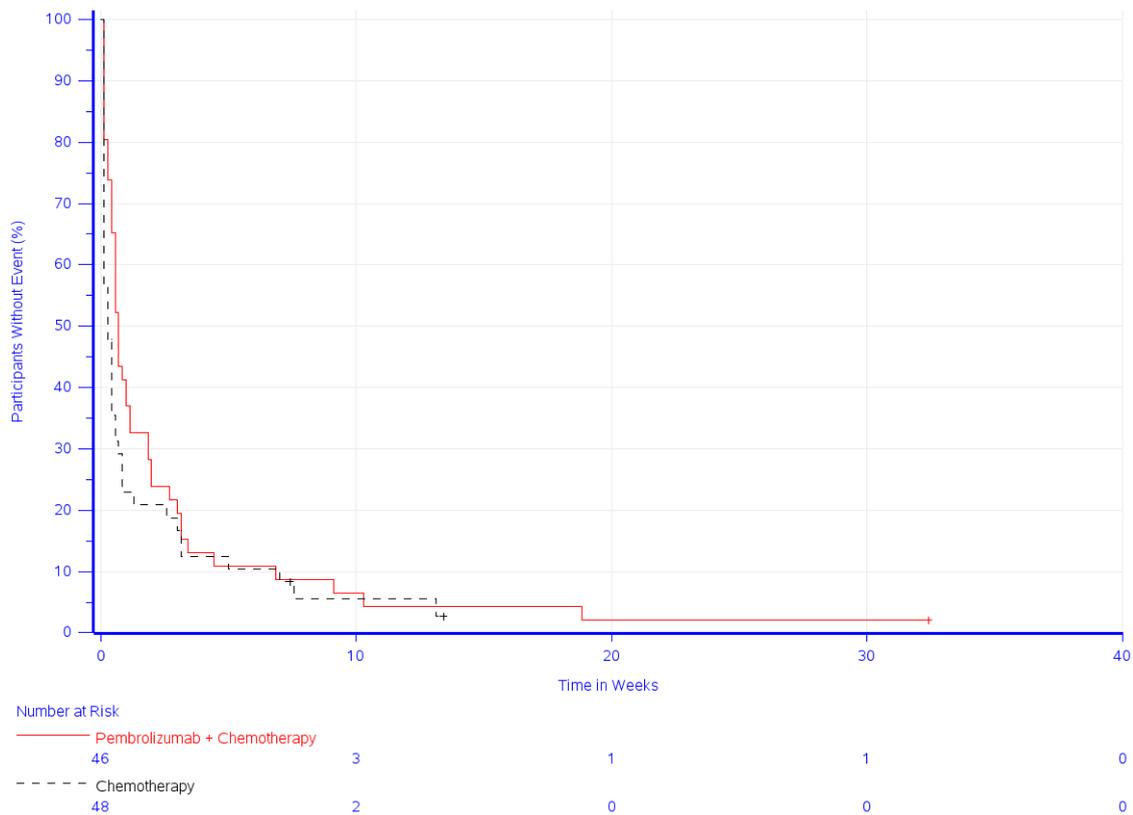
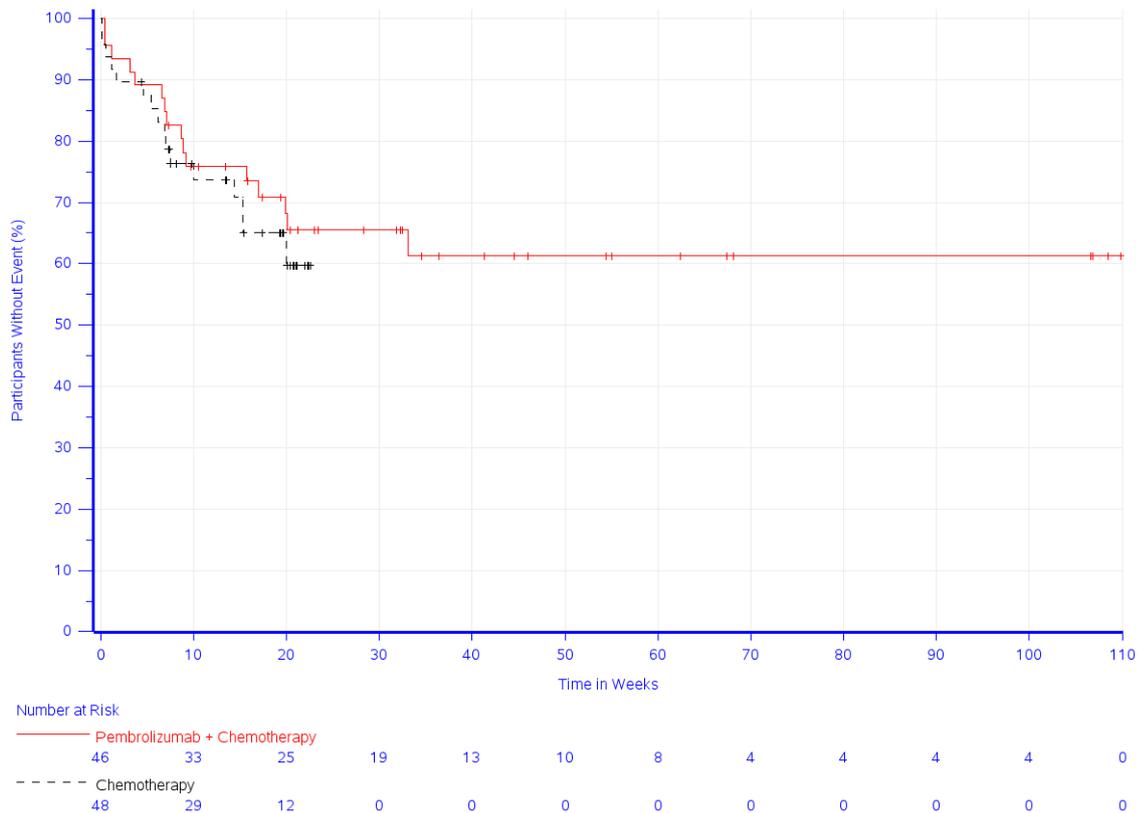


Abbildung 17: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (KEYNOTE 483, Phase III)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

In der Phase III der Studie KEYNOTE 483 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 0,81 [0,40; 1,65]; $p = 0,561$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-44; Abbildung 18).

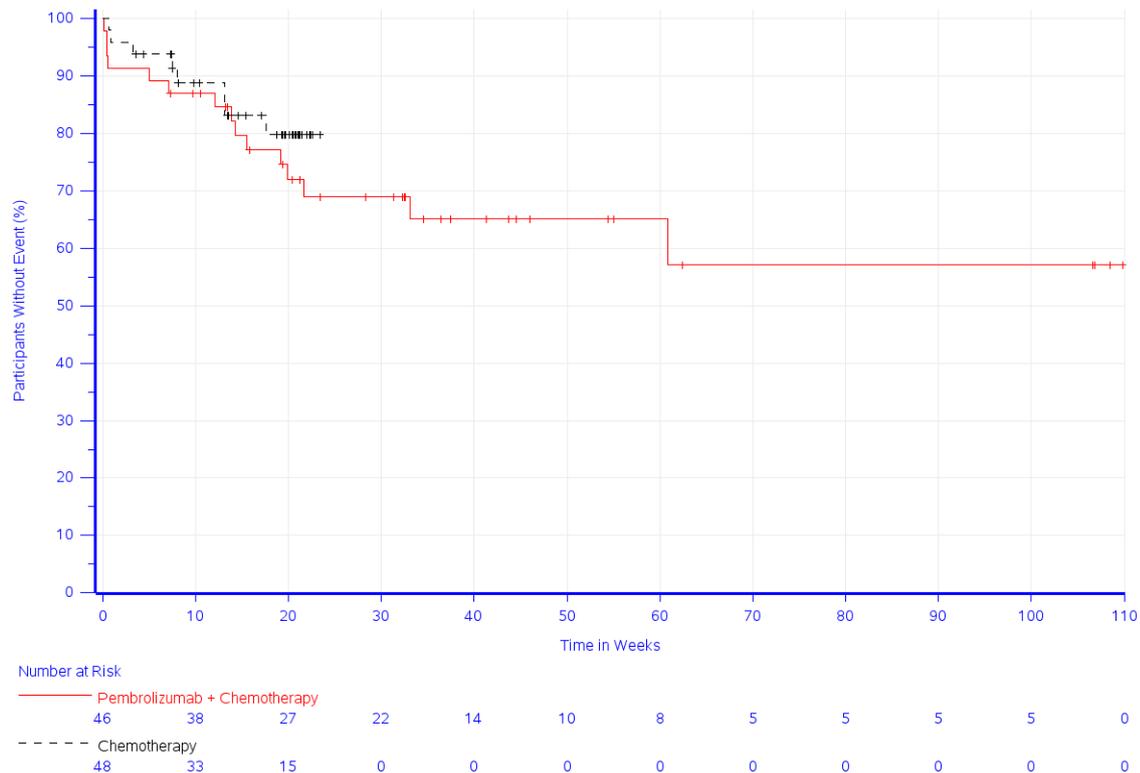


Study: KEYNOTE-483 Phase 3 (Database Cutoff Date: 16SEP2022)
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)

Abbildung 18: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (KEYNOTE 483, Phase III) Common Terminology Criteria for Adverse Events

Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse

In der Phase III der Studie KEYNOTE 483 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,43 [0,59; 3,49]; $p = 0,428$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-44; Abbildung 19).



Study: KEYNOTE-483 Phase 3 Database Cutoff Date: 16SEP2022

Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation

The endpoint consists of drug-related adverse events, serious adverse events leading to treatment discontinuation and incidences of treatment discontinuation due to adverse events, which could not be linked to specific adverse events. For the incidences the date of last dose of study treatment is considered as the onset date for treatment discontinuations

Abbildung 19: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (KEYNOTE 483, Phase III)

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.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Meta-Analyse)

Studie: KEYNOTE 483 Phase II + Phase III ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b	
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Unerwünschte Ereignisse	52	51 (98,1)	0,7 [0,4; 1,0]	55	52 (94,5)	0,3 [0,1; 0,4]	0,75 [0,51; 1,11]	0,154
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	52	19 (36,5)	Nicht erreicht [32,3; -]	55	16 (29,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,51; 2,01]	0,984
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE- Grad 3-5)	52	20 (38,5)	Nicht erreicht [26,0; -]	55	20 (36,4)	Nicht erreicht [15,3; -]	0,74 [0,39; 1,43]	0,372
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse ^g	52	18 (34,6)	Nicht erreicht [33,1; -]	55	11 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,55; 2,67]	0,634

a: Database cutoff date: 16. September 2022

b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)

c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Phase II und Phase III, Nicht-Epitheloid

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

e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Kohorte (Phase II vs. Phase III)

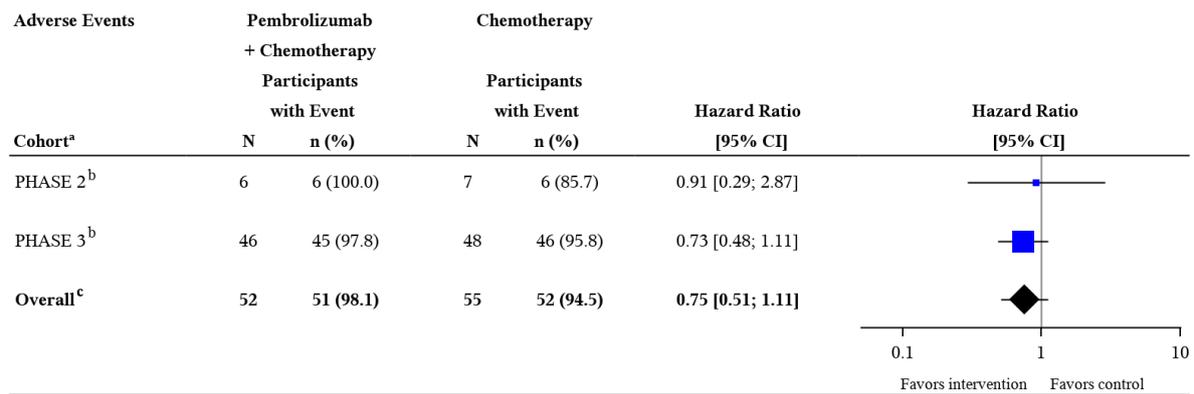
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)

g: Der Endpunkt besteht aus therapiebedingten Unerwünschten Ereignissen und Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, sowie aus Inzidenzen für Therapieabbruch aufgrund von Unerwünschten Ereignissen, die keinem spezifischen Unerwünschten Ereignis zugeordnet wurden. Für Letztere wird der Zeitpunkt der letzten Dosis der Studienmedikation als Beginn des Therapieabbruchs erachtet.

CCTG: Canadian Cancer Trials Group; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt zeigen sich homogene Effekte in der Meta-Analyse der Phase II- und Phase III-Kohorte der Studie KEYNOTE 483. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses gesamt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,51; 1,11]; p = 0,154). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, bei 0,7 Wochen und bei Patient:innen, die Chemotherapie allein erhalten haben, bei 0,3 Wochen (Tabelle 4-45; Abbildung 20).



Test for overall effect based on KN483 phase 2 + phase 3, p-value: 0.154

Heterogeneity test, p-value: 0.564^d

a: Database Cutoff Date: 16SEP2022

b: Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by cohort (phase 2 vs phase 3)

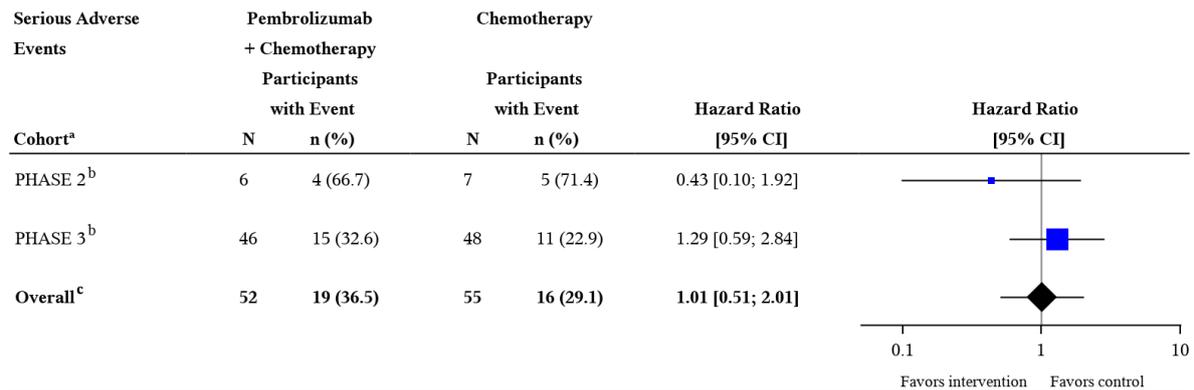
d: Based on Cox model with treatment and cohort as covariates and treatment-by-cohort interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 20: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zum ersten Eintreten eines Unerwünschten Ereignisses gesamt

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt zeigen sich homogene Effekte in der Meta-Analyse der Phase II- und Phase III-Kohorte der Studie KEYNOTE 483. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,01 [0,51; 2,01]; $p = 0,984$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-45; Abbildung 21).



Test for overall effect based on KN483 phase 2 + phase 3, p-value: 0.984

Heterogeneity test, p-value: 0.222^d

a: Database Cutoff Date: 16SEP2022

b: Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by cohort (phase 2 vs phase 3)

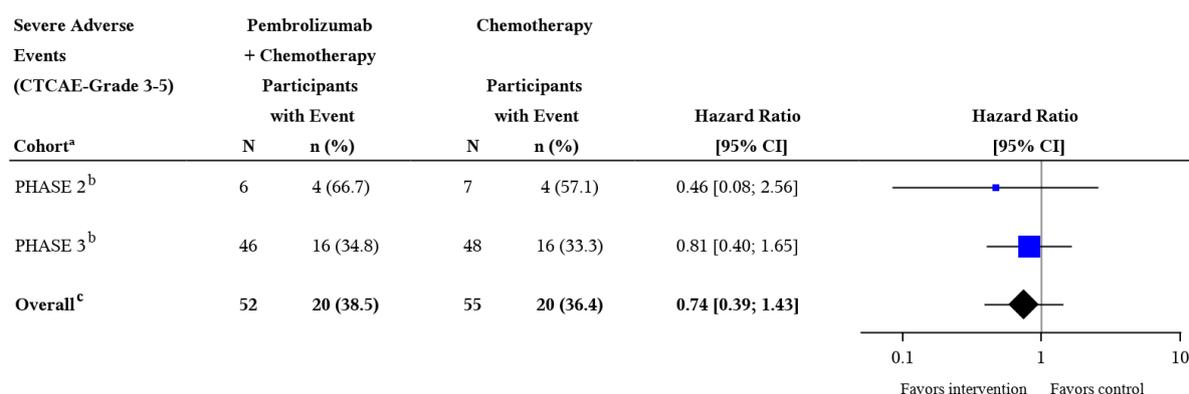
d: Based on Cox model with treatment and cohort as covariates and treatment-by-cohort interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 21: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zum ersten Eintreten eines Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) zeigen sich homogene Effekte in der Meta-Analyse der Phase II- und Phase III-Kohorte der Studie KEYNOTE 483. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE Grad 3-5) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,39; 1,43]; $p = 0,372$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-45; Abbildung 22).



Test for overall effect based on KN483 phase 2 + phase 3, p-value: 0.372

Heterogeneity test, p-value: 0.754^d

a: Database Cutoff Date: 16SEP2022

b: Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by cohort (phase 2 vs phase 3)

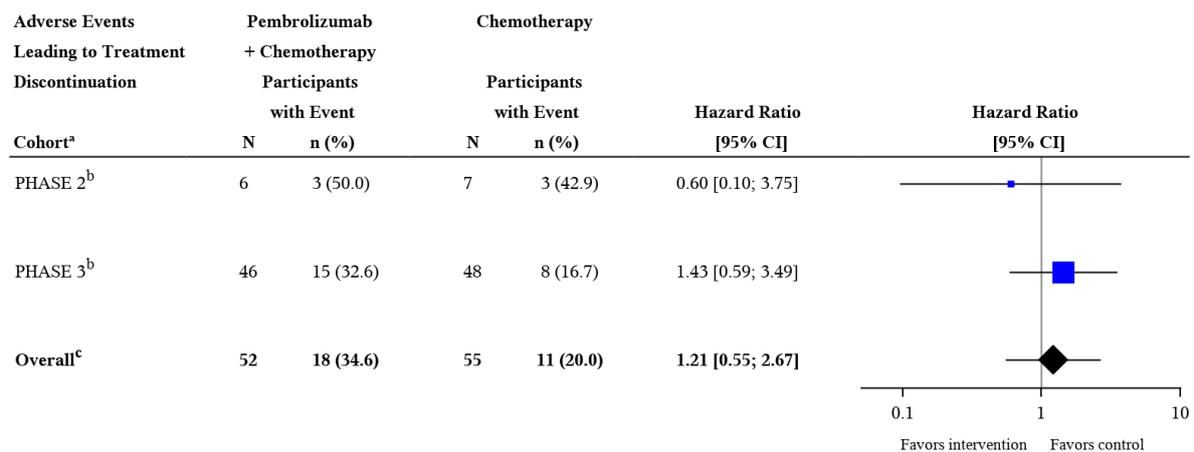
d: Based on Cox model with treatment and cohort as covariates and treatment-by-cohort interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 22: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zum ersten Eintreten eines Schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5)

CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis

Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse zeigen sich homogene Effekte in der Meta-Analyse der Phase II- und Phase III-Kohorte der Studie KEYNOTE 483. In der Meta-Analyse zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,21 [0,55; 2,67]; $p = 0,634$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-45; Abbildung 23).



Test for overall effect based on KN483 phase 2 + phase 3, p-value: 0.634

Heterogeneity test, p-value: 0.265^d

a: Database Cutoff Date: 16SEP2022

b: Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by cohort (phase 2 vs phase 3)

d: Based on Cox model with treatment and cohort as covariates and treatment-by-cohort interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

The endpoint consists of drug-related adverse events, serious adverse events leading to treatment discontinuation and incidences of treatment discontinuation due to adverse events, which could not be linked to specific adverse events. For the incidences the date of last dose of study treatment is considered as the onset date for treatment discontinuations

Abbildung 23: Forest Plot der Meta-Analyse der Zeit bis zum Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis

4.3.1.3.1.4.2 Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) - RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 483, Phase II und Phase III	<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>Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) entspricht der in Tabelle 4-41 beschriebenen Vorgehensweise. SOC und PT werden für die Inzidenzen für Therapieabbruch aufgrund von Unerwünschten Ereignissen als "fehlend" dargestellt, falls sie keinem spezifischen Unerwünschten Ereignis zugeordnet wurden. Die endpunktspezifische Darstellungssystematik der SOC und PT ist in Tabelle 4-5 aufgeschlüsselt.</p> <p>Patient:innen ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen wird der finale Datenschnitt vom 16. September 2022 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 26.0) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ werden ausgeschlossen.</p>
<p>APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse)</p>	

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 483, Phase II						
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 483, Phase III						
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: APaTPopulation: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Phase II- als auch der Phase III- Kohorte der Studie KEYNOTE 483 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (8). Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wurde innerhalb der APaT-

Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist auszugehen. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in der Phase II- als auch der Phase III-Kohorte der Studie KEYNOTE 483 ist somit als niedrig anzusehen.

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

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

Studie KEYNOTE 483, Phase II**Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)**

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase II)

Studie: KEYNOTE 483 Phase II ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^c =6)		Chemotherapie ^b (N ^c =7)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^d	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^g	Adjustierter p-Wert ^h
Endokrine Erkrankungen	1 (16,7)	Nicht erreicht [9,1; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,414	0,897
Hypothyreose	1 (16,7)	Nicht erreicht [9,1; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,414	n.s.
Augenerkrankungen	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (14,3)	Nicht erreicht [9,7; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,221	0,897
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (83,3)	0,5 [0,1; -]	5 (71,4)	1,1 [0,1; -]	1,83 [0,52; 6,44]	0,349	0,897
Abdominalschmerz	2 (33,3)	32,1 [0,1; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,280	n.s.
Verstopfung	3 (50,0)	Nicht erreicht [0,1; -]	1 (14,3)	Nicht erreicht [0,7; -]	4,34 [0,45; 41,91]	0,205	n.s.
Diarrhoe	4 (66,7)	12,0 [0,6; -]	2 (28,6)	Nicht erreicht [0,4; -]	1,61 [0,27; 9,62]	0,604	n.s.
Übelkeit	5 (83,3)	9,5 [0,1; -]	2 (28,6)	Nicht erreicht [0,1; -]	2,33 [0,43; 12,79]	0,329	n.s.
Stomatitis	2 (33,3)	Nicht erreicht [3,4; -]	1 (14,3)	Nicht erreicht [1,1; -]	2,11 [0,19; 23,27]	0,543	n.s.
Erbrechen	2 (33,3)	Nicht erreicht [0,6; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,204	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (100,0)	8,8 [0,1; -]	5 (71,4)	1,1 [0,1; -]	0,78 [0,20; 2,97]	0,714	0,998
Erschöpfung	5 (83,3)	21,3 [0,1; -]	5 (71,4)	1,1 [0,1; -]	0,67 [0,16; 2,79]	0,577	n.s.
Fieber	1 (16,7)	Nicht erreicht [4,6; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,317	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (33,3)	Nicht erreicht [0,6; -]	1 (14,3)	Nicht erreicht [1,7; -]	1,28 [0,08; 20,49]	0,862	0,998
Stoffwechsel- Ernährungsstörungen und	3 (50,0)	57,9 [21,0; -]	2 (28,6)	Nicht erreicht [8,9; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,997	0,998
Appetit vermindert	3 (50,0)	57,9 [21,0; -]	2 (28,6)	Nicht erreicht [8,9; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,997	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2 (33,3)	32,1 [3,0; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,280	0,897
Rueckenschmerzen	2 (33,3)	32,1 [3,0; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,280	n.s.
Erkrankungen des Nervensystems	2 (33,3)	Nicht erreicht [0,1; -]	3 (42,9)	Nicht erreicht [0,3; -]	0,80 [0,13; 4,78]	0,804	0,998
Schwindel	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (14,3)	Nicht erreicht [11,4; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,157	n.s.
Dysgeusie	1 (16,7)	Nicht erreicht [0,1; -]	1 (14,3)	Nicht erreicht [11,4; -]	0,84 [0,05; 13,90]	0,901	n.s.

Studie: KEYNOTE 483 Phase II ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^c =6)		Chemotherapie ^b (N ^c =7)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^d	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^g	Adjustierter p-Wert ^h
Psychiatrische Erkrankungen	1 (16,7)	Nicht erreicht [57,9; -]	1 (14,3)	Nicht erreicht [1,1; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,998	0,998
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (28,6)	Nicht erreicht [1,1; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,173	0,897
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (33,3)	Nicht erreicht [3,0; -]	4 (57,1)	9,4 [0,1; -]	0,38 [0,07; 2,08]	0,262	0,897
Husten	1 (16,7)	Nicht erreicht [13,6; -]	1 (14,3)	Nicht erreicht [1,7; -]	0,84 [0,05; 13,90]	0,901	n.s.
Dyspnoe	2 (33,3)	57,9 [27,1; -]	3 (42,9)	9,4 [0,1; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,997	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4 (66,7)	24,6 [1,4; -]	1 (14,3)	Nicht erreicht [0,3; -]	2,11 [0,19; 23,27]	0,543	0,998
Ausschlag makulo-papuloes	1 (16,7)	Nicht erreicht [24,6; -]	1 (14,3)	Nicht erreicht [0,3; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,998	n.s.
Gefäßerkrankungen	2 (33,3)	Nicht erreicht [5,9; -]	2 (28,6)	Nicht erreicht [5,0; -]	0,90 [0,13; 6,43]	0,919	0,998
Embolie	1 (16,7)	Nicht erreicht [7,3; -]	2 (28,6)	Nicht erreicht [5,0; -]	0,41 [0,04; 4,55]	0,467	n.s.

a: Database cutoff date: 16. September 2022
b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)
c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Phase II, Nicht-Epitheloid
d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm in der Population für die Meta-Analyse (Phase II und Phase III) auftreten
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
h: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren
CCTG: Canadian Cancer Trials Group; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Phase II der Studie KEYNOTE 483 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in keiner der untersuchten SOC und PT hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-48).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase II)

Studie: KEYNOTE 483 Phase II ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^c =6)		Chemotherapie ^b (N ^c =7)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^d	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^g	Adjustierter p-Wert ^h
Herzerkrankungen	1 (16,7)	Nicht erreicht [57,3; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (33,3)	Nicht erreicht [0,1; -]	1 (14,3)	Nicht erreicht [4,0; -]	1,66 [0,13; 20,71]	0,693	0,693
Abdominalschmerz	1 (16,7)	Nicht erreicht [0,1; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,280	n.s.
Diarrhoe	2 (33,3)	Nicht erreicht [0,6; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,248	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (16,7)	Nicht erreicht [16,9; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,480	0,693
Gefäßerkrankungen	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (14,3)	Nicht erreicht [5,0; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,355	0,693
Embolie	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (14,3)	Nicht erreicht [5,0; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,355	n.s.

a: Database cutoff date: 16. September 2022
b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)
c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Phase II, Nicht-Epitheloid
d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm in der Population für die Meta-Analyse (Phase II und Phase III) auftreten
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
h: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren
CCTG: Canadian Cancer Trials Group; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Phase II der Studie KEYNOTE 483 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in keiner der untersuchten SOC und PT hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-49).

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase II)

Studie: KEYNOTE 483 Phase II ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^c =6)		Chemotherapie ^b (N ^c =7)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^d	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^g	Adjustierter p-Wert ^h
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (16,7)	Nicht erreicht [26,0; -]	2 (28,6)	Nicht erreicht [0,4; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,998	0,998
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (16,7)	Nicht erreicht [16,9; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,683	0,911
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (14,3)	Nicht erreicht [1,7; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,355	0,709
Gefäßerkrankungen	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (14,3)	Nicht erreicht [5,0; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,317	0,709
Embolie	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (14,3)	Nicht erreicht [5,0; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,317	n.s.

a: Database cutoff date: 16. September 2022

b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)

c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Phase II, Nicht-Epitheloid

d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm in der Population für die Meta-Analyse (Phase II und Phase III) auftreten

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

f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate

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

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

CCTG: Canadian Cancer Trials Group; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Phase II der Studie KEYNOTE 483 zeigt sich für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in keiner der untersuchten SOC und PT hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-50).

Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase II)

Studie: KEYNOTE 483 Phase II ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^d = 6)	Chemotherapie ^b (N ^d = 7)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^c		
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	3 (50,0)	3 (42,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (16,7)	0 (0,0)
Knochenmarksversagen	1 (16,7)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (16,7)	0 (0,0)
Tinnitus	1 (16,7)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0,0)	1 (14,3)
Diarrhoe	0 (0,0)	1 (14,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (16,7)	1 (14,3)
Erschöpfung	1 (16,7)	1 (14,3)
Untersuchungen	1 (16,7)	0 (0,0)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (16,7)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,0)	1 (14,3)
Appetit vermindert	0 (0,0)	1 (14,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (16,7)	0 (0,0)
Stevens-Johnson-Syndrom	1 (16,7)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	0 (0,0)	1 (14,3)
Embolie	0 (0,0)	1 (14,3)

a: Database cutoff date: 16. September 2022
b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)
c: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einem Studienarm > 0 % ist
d: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Phase II, Nicht-Epitheloid
CCTG: Canadian Cancer Trials Group; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Phase II der Studie KEYNOTE 483 brachen im Interventionsarm 50 % und im Kontrollarm 42,9 % der Patient:innen die Therapie wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ab.

Studie KEYNOTE 483, Phase III**Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)**

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase III)

Studie: KEYNOTE 483 Phase III ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^c =46)		Chemotherapie ^b (N ^c =48)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^d	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^g	Adjustierter p-Wert ^h
Endokrine Erkrankungen	6 (13,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,81 [0,30; 26,84]	0,369	0,781
Hypothyreose	5 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,165	n.s.
Augenerkrankungen	10 (21,7)	Nicht erreicht [-; -]	6 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,63 [0,59; 4,50]	0,342	0,781
Traenensekretion verstaerkt	6 (13,0)	Nicht erreicht [-; -]	4 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,48 [0,42; 5,26]	0,543	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	35 (76,1)	3,9 [0,7; 8,9]	34 (70,8)	1,3 [0,6; 3,3]	0,86 [0,53; 1,40]	0,551	0,781
Abdominalschmerz	6 (13,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	4,88 [0,57; 41,81]	0,148	n.s.
Verstopfung	16 (34,8)	Nicht erreicht [8,6; -]	9 (18,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,00 [0,88; 4,53]	0,096	n.s.
Diarrhoe	11 (23,9)	Nicht erreicht [63,9; -]	8 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,48; 3,08]	0,684	n.s.
Übelkeit	24 (52,2)	37,4 [3,9; -]	26 (54,2)	4,4 [0,9; -]	0,77 [0,44; 1,36]	0,372	n.s.
Stomatitis	10 (21,7)	Nicht erreicht [-; -]	4 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,10 [0,64; 6,94]	0,224	n.s.
Erbrechen	11 (23,9)	Nicht erreicht [102,9; -]	10 (20,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,95 [0,39; 2,28]	0,907	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	39 (84,8)	6,9 [3,1; 13,0]	30 (62,5)	5,6 [0,6; 15,3]	1,06 [0,65; 1,72]	0,822	0,822
Erschöpfung	29 (63,0)	13,0 [6,3; 32,1]	24 (50,0)	15,3 [3,3; -]	1,00 [0,57; 1,74]	0,994	n.s.
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	8 (17,4)	Nicht erreicht [-; -]	9 (18,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,54 [0,20; 1,48]	0,229	n.s.
Fieber	12 (26,1)	Nicht erreicht [48,6; -]	6 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,66 [0,60; 4,56]	0,329	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (30,4)	Nicht erreicht [30,4; -]	8 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,32 [0,53; 3,30]	0,552	0,781
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (23,9)	Nicht erreicht [-; -]	12 (25,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,38; 1,94]	0,712	0,781
Appetit vermindert	7 (15,2)	Nicht erreicht [-; -]	11 (22,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,58 [0,22; 1,49]	0,256	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	19 (41,3)	39,3 [29,9; 72,4]	14 (29,2)	Nicht erreicht [18,3; -]	0,53 [0,23; 1,23]	0,138	0,781
Arthralgie	7 (15,2)	Nicht erreicht [45,6; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,288	n.s.
Rueckenschmerzen	6 (13,0)	Nicht erreicht [58,4; -]	5 (10,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,58 [0,14; 2,32]	0,441	n.s.

Studie: KEYNOTE 483 Phase III ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^c =46)		Chemotherapie ^b (N ^c =48)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^d	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^g	Adjustierter p-Wert ^h
Erkrankungen des Nervensystems	21 (45,7)	Nicht erreicht [10,4; -]	18 (37,5)	Nicht erreicht [14,1; -]	1,12 [0,60; 2,11]	0,721	0,781
Schwindel	7 (15,2)	Nicht erreicht [-; -]	3 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,25 [0,58; 8,71]	0,240	n.s.
Dysgeusie	5 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	6 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,21; 2,32]	0,553	n.s.
Psychiatrische Erkrankungen	9 (19,6)	Nicht erreicht [104,3; -]	12 (25,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,37 [0,13; 1,05]	0,061	0,781
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	8 (17,4)	Nicht erreicht [-; -]	4 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,62 [0,47; 5,63]	0,447	0,781
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	23 (50,0)	32,3 [9,3; -]	20 (41,7)	Nicht erreicht [6,1; -]	0,89 [0,48; 1,65]	0,701	0,781
Husten	7 (15,2)	Nicht erreicht [63,0; -]	7 (14,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,48 [0,14; 1,65]	0,246	n.s.
Dyspnoe	10 (21,7)	Nicht erreicht [-; -]	11 (22,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,74 [0,31; 1,79]	0,505	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	20 (43,5)	33,1 [18,4; -]	12 (25,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,42 [0,68; 2,97]	0,357	0,781
Juckreiz	8 (17,4)	Nicht erreicht [70,4; -]	2 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,23 [0,43; 11,65]	0,343	n.s.
Ausschlag makulo-papuloes	8 (17,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (10,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,40 [0,44; 4,41]	0,568	n.s.
Gefäßerkrankungen	8 (17,4)	Nicht erreicht [-; -]	10 (20,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,24; 1,68]	0,367	0,781
Embolie	5 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	5 (10,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,77 [0,21; 2,87]	0,698	n.s.

a: Database cutoff date: 16. September 2022

b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)

c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Phase III, Nicht-Epitheloid

d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm in der Population für die Meta-Analyse (Phase II und Phase III) auftreten

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

f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate

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

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

CCTG: Canadian Cancer Trials Group; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert \geq 0,05); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Phase III der Studie KEYNOTE 483 zeigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in keiner der untersuchten SOC und PT hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-52).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase III)

Studie: KEYNOTE 483 Phase III ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^c =46)		Chemotherapie ^b (N ^c =48)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^g	Adjustierter p-Wert ^h
Herzerkrankungen	2 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	2 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,13; 6,40]	0,916	0,955
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (15,2)	Nicht erreicht [102,9; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,012	0,087
Abdominalschmerz	3 (6,5)	Nicht erreicht [102,9; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,153	n.s.
Diarrhoe	3 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,085	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verbreichungsort	4 (8,7)	Nicht erreicht [102,9; -]	3 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,95 [0,19; 4,74]	0,955	0,955
Fieber	3 (6,5)	Nicht erreicht [102,9; -]	2 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,14; 6,90]	0,976	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	2 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,90 [0,35; 10,41]	0,457	0,800
Psychiatrische Erkrankungen	3 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	1 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,00 [0,18; 22,06]	0,571	0,800
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	3 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,31 [0,03; 3,02]	0,315	0,736
Gefäßerkrankungen	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,162	0,566
Embolie	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,162	n.s.

a: Database cutoff date: 16. September 2022

b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)

c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Phase III, Nicht-Epitheloid

d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm in der Population für die Meta-Analyse (Phase II und Phase III) auftreten

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

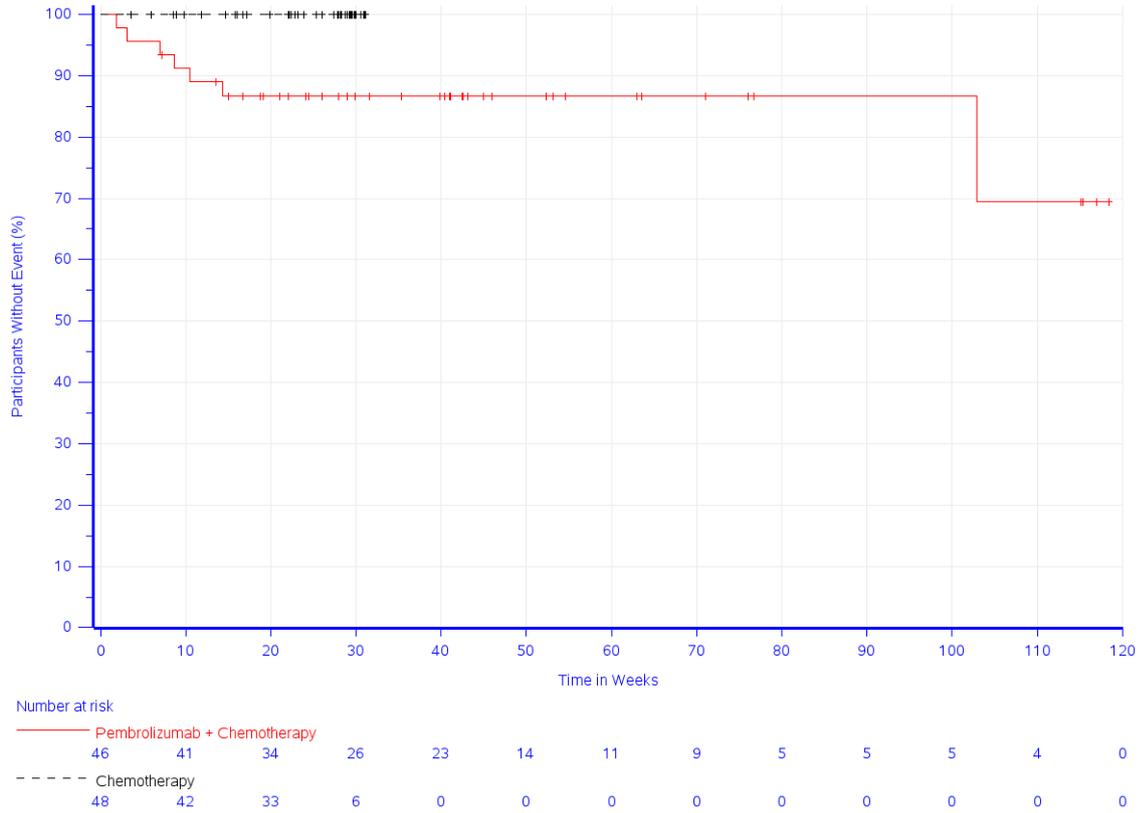
f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate

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

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

CCTG: Canadian Cancer Trials Group; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Phase III der Studie KEYNOTE 483 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Tabelle 4-53; Abbildung 24) hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,012$; $p_{\text{adj}} = 0,087$). Das Hazard Ratio konnte nicht berechnet werden. Innerhalb der SOC findet sich kein PT, welches das in Tabelle 4-5 genannte Inzidenzkriterium erfüllt.



Study: KEYNOTE-483 Phase 3 (Database Cutoff Date: 16SEP2022)
 Serious Adverse Event - System Organ Class: Gastrointestinal disorders

Abbildung 24: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (KEYNOTE 483, Phase III)
 PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase III)

Studie: KEYNOTE 483 Phase III ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^c =46)		Chemotherapie ^b (N ^c =48)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^d	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^g	Adjustierter p-Wert ^h
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (15,2)	Nicht erreicht [-; -]	2 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	3,64 [0,76; 17,52]	0,107	0,384
Abdominalschmerz	3 (6,5)	Nicht erreicht [102,9; -]	1 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,91 [0,17; 21,18]	0,596	n.s.
Übelkeit	3 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,077	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	7 (14,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,43 [0,12; 1,52]	0,192	0,384
Erschöpfung	4 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	7 (14,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,43 [0,12; 1,52]	0,192	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (10,9)	Nicht erreicht [80,0; -]	3 (6,3)	26,9 [-; -]	0,86 [0,18; 4,23]	0,856	0,994
Psychiatrische Erkrankungen	3 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,160	0,384
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (8,7)	Nicht erreicht [80,0; -]	4 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,46 [0,08; 2,49]	0,365	0,548
Dyspnoe	2 (4,3)	Nicht erreicht [80,0; -]	3 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,31 [0,03; 2,98]	0,310	n.s.
Gefäßerkrankungen	1 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	6 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,994	0,994
Embolie	1 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	4 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,995	n.s.

a: Database cutoff date: 16. September 2022

b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)

c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Phase III, Nicht-Epitheloid

d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm in der Population für die Meta-Analyse (Phase II und Phase III) auftreten

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

f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate

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

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

CCTG: Canadian Cancer Trials Group; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Phase III der Studie KEYNOTE 483 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in keiner der untersuchten SOC und PT hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-54).

Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase III)

Studie: KEYNOTE 483 Phase III ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^d = 46)	Chemotherapie ^b (N ^d = 48)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^c		
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	15 (32,6)	8 (16,7)
Herzerkrankungen	0 (0,0)	2 (4,2)
Myokardinfarkt	0 (0,0)	2 (4,2)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (2,2)	1 (2,1)
Hypakusis	0 (0,0)	1 (2,1)
Tinnitus	1 (2,2)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	1 (2,2)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	1 (2,2)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	0 (0,0)	1 (2,1)
Sehen verschwommen	0 (0,0)	1 (2,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (10,9)	0 (0,0)
Kolitis	1 (2,2)	0 (0,0)
Diarrhoe	2 (4,3)	0 (0,0)
Übelkeit	2 (4,3)	0 (0,0)
Erbrechen	1 (2,2)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (10,9)	1 (2,1)
Erschöpfung	5 (10,9)	1 (2,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (6,5)	0 (0,0)
Herpes zoster	1 (2,2)	0 (0,0)
Sepsis	2 (4,3)	0 (0,0)
Untersuchungen	1 (2,2)	0 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (2,2)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (2,2)	0 (0,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (2,2)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (2,2)	1 (2,1)
Schwindel	1 (2,2)	0 (0,0)
Periphere sensorische Neuropathie	0 (0,0)	1 (2,1)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (2,2)	1 (2,1)
Assistierter Suizid	1 (2,2)	0 (0,0)
Verwirrtheitszustand	0 (0,0)	1 (2,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (2,2)	0 (0,0)
Tubulo-interstitielle Nephritis	1 (2,2)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (2,2)	0 (0,0)
Pneumonitis	1 (2,2)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (2,2)	1 (2,1)
Juckreiz	1 (2,2)	0 (0,0)
Nesselsucht	0 (0,0)	1 (2,1)
Fehlend ^e	0 (0,0)	1 (2,1)
Fehlend ^e	0 (0,0)	1 (2,1)

a: Database cutoff date: 16. September 2022
b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)
c: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einem Studienarm > 0 % ist
d: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Phase III, Nicht-Epitheloid
e: SOC und PT werden für die Inzidenzen für Therapieabbruch aufgrund von Unerwünschten Ereignissen als "fehlend" dargestellt, falls sie keinem spezifischen Unerwünschten Ereignis zugeordnet wurden
CCTG: Canadian Cancer Trials Group; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Phase III der Studie KEYNOTE 483 brachen im Interventionsarm 32,6 % und im Kontrollarm 14,6 % der Patient:innen die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ab. Die häufigsten SOC mit Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, waren im Interventionsarm Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (10,9 % vs. 0,0 %) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (10,9 % vs. 2,1 %). Innerhalb der genannten SOC war Erschöpfung (10,9 % vs. 2,1 %) der häufigste PT, der zum Therapieabbruch führte (Tabelle 4-55).

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.

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Meta-Analyse)

Studie: KEYNOTE 483 Phase II + Phase III ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^c =52)		Chemotherapie ^b (N ^c =55)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^d	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^g	Adjustierter p-Wert ^h
Endokrine Erkrankungen	7 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	3,52 [0,39; 31,43]	0,260	0,773
Hypothyreose	6 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,108	n.s.
Augenerkrankungen	10 (19,2)	Nicht erreicht [-; -]	7 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [0,52; 3,60]	0,524	0,773
Traenensekretion verstaerkt	6 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	4 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,48 [0,42; 5,26]	0,543	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	40 (76,9)	2,1 [0,7; 7,0]	39 (70,9)	1,1 [0,6; 3,3]	0,95 [0,60; 1,49]	0,817	0,932
Abdominalschmerz	8 (15,4)	Nicht erreicht [-; -]	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	6,02 [0,72; 50,00]	0,097	n.s.
Verstopfung	19 (36,5)	Nicht erreicht [8,6; -]	10 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,21 [1,03; 4,77]	0,042	n.s.
Diarrhoe	15 (28,8)	Nicht erreicht [63,9; -]	10 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,56; 2,94]	0,547	n.s.
Übelkeit	29 (55,8)	18,9 [4,7; -]	28 (50,9)	16,1 [1,6; -]	0,87 [0,51; 1,49]	0,610	n.s.
Stomatitis	12 (23,1)	Nicht erreicht [-; -]	5 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,10 [0,72; 6,13]	0,174	n.s.
Erbrechen	13 (25,0)	Nicht erreicht [102,9; -]	10 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,12 [0,48; 2,60]	0,795	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	45 (86,5)	6,9 [3,1; 13,0]	35 (63,6)	3,3 [0,6; 13,6]	1,02 [0,65; 1,61]	0,932	0,932
Erschöpfung	34 (65,4)	13,0 [6,3; 41,9]	29 (52,7)	14,1 [3,1; -]	0,94 [0,56; 1,58]	0,829	n.s.
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	8 (15,4)	Nicht erreicht [-; -]	9 (16,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,54 [0,20; 1,48]	0,229	n.s.
Fieber	13 (25,0)	Nicht erreicht [102,9; -]	6 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,82 [0,67; 4,93]	0,237	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (30,8)	Nicht erreicht [30,4; -]	9 (16,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,32 [0,55; 3,14]	0,535	0,773
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (26,9)	Nicht erreicht [57,9; -]	14 (25,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,71 [0,32; 1,56]	0,391	0,773
Appetit vermindert	10 (19,2)	Nicht erreicht [57,9; -]	13 (23,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,46 [0,18; 1,17]	0,104	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	21 (40,4)	39,3 [32,1; 72,4]	14 (25,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,26; 1,35]	0,216	0,773
Arthralgie	7 (13,5)	Nicht erreicht [45,6; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,288	n.s.
Rueckenschmerzen	8 (15,4)	Nicht erreicht [58,4; -]	5 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,21; 2,83]	0,703	n.s.
Erkrankungen des Nervensystems	23 (44,2)	Nicht erreicht [10,4; -]	21 (38,2)	Nicht erreicht [14,1; -]	1,08 [0,60; 1,95]	0,800	0,932

Studie: KEYNOTE 483 Phase II + Phase III ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^c =52)		Chemotherapie ^b (N ^c =55)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^d	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^g	Adjustierter p-Wert ^h
Schwindel	7 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	4 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,60 [0,47; 5,49]	0,455	n.s.
Dysgeusie	6 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	7 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,71 [0,24; 2,17]	0,552	n.s.
Psychiatrische Erkrankungen	10 (19,2)	Nicht erreicht [57,9; -]	13 (23,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,34 [0,12; 0,97]	0,043	0,561
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	8 (15,4)	Nicht erreicht [-; -]	6 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,36; 3,32]	0,873	0,932
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	25 (48,1)	32,3 [13,6; -]	24 (43,6)	Nicht erreicht [6,1; -]	0,80 [0,45; 1,42]	0,440	0,773
Husten	8 (15,4)	Nicht erreicht [63,0; -]	8 (14,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,53 [0,17; 1,62]	0,262	n.s.
Dyspnoe	12 (23,1)	Nicht erreicht [57,9; -]	14 (25,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,57 [0,25; 1,33]	0,196	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	24 (46,2)	33,1 [18,4; -]	13 (23,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,47 [0,72; 2,98]	0,286	0,773
Juckreiz	8 (15,4)	Nicht erreicht [70,4; -]	2 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,23 [0,43; 11,65]	0,343	n.s.
Ausschlag makulo-papuloes	9 (17,3)	Nicht erreicht [-; -]	6 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,40; 3,51]	0,769	n.s.
Gefäßerkrankungen	10 (19,2)	Nicht erreicht [-; -]	12 (21,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,68 [0,29; 1,63]	0,391	0,773
Embolie	6 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	7 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,21; 2,09]	0,480	n.s.

a: Database cutoff date: 16. September 2022

b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)

c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Phase II und Phase III, Nicht-Epitheloid

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

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

f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Kohorte (Phase II vs. Phase III)

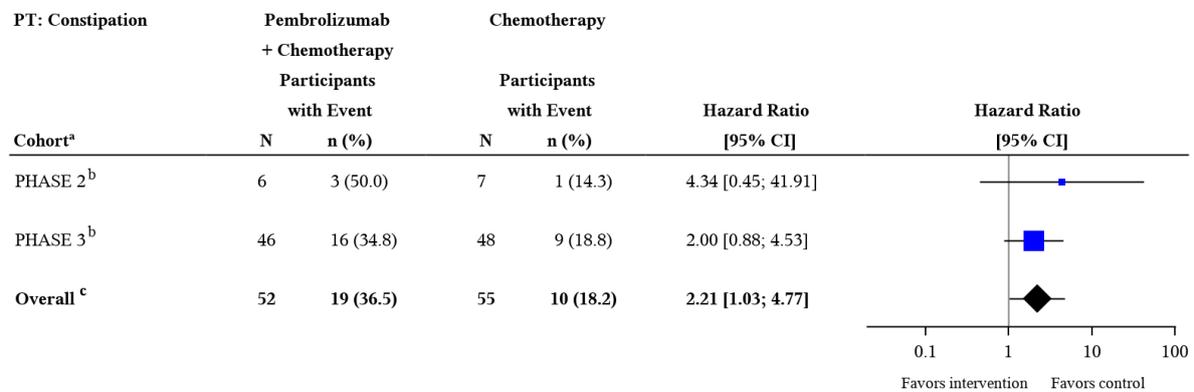
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)

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

CCTG: Canadian Cancer Trials Group; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigen sich homogene Effekte in der Meta-Analyse der Phase II- und Phase III-Kohorte der Studie KEYNOTE 483. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten zeigt sich für den Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 0,95 [0,60; 1,49]; $p = 0,817$; $p_{adj} = 0,932$) (Tabelle 4-56). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-56):

- Verstopfung (HR [95 %-KI]: 2,21 [1,03; 4,77]; $p = 0,042$; $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$) (Abbildung 25)



Test for overall effect based on KN483 phase 2 + phase 3, p-value: 0.042

Heterogeneity test, p-value: 0.451^d

a: Database Cutoff Date: 16SEP2022

b: Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by cohort (phase 2 vs phase 3)

d: Based on Cox model with treatment and cohort as covariates and treatment-by-cohort interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Adverse Events by SOC and PT - Time to Event

Abbildung 25: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Verstopfung

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis; PT: Preferred Terms; SOC: System Organ Class

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Psychiatrische Erkrankungen zeigen sich homogene Effekte in der Meta-Analyse der Phase II- und Phase III-Kohorte der Studie KEYNOTE 483. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten zeigt sich für den Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,34 [0,12; 0,97]; $p = 0,043$; $p_{\text{adj}} = 0,561$) (Tabelle 4-56; Abbildung 26). Innerhalb der SOC findet sich kein PT, welches das in Tabelle 4-5 genannte Inzidenzkriterium erfüllt.

SOC: Psychiatric disorders	Pembrolizumab + Chemotherapy		Chemotherapy		Hazard Ratio [95% CI]	Hazard Ratio [95% CI]
	Participants with Event		Participants with Event			
Cohort ^a	N	n (%)	N	n (%)		
PHASE 2 ^b	6	1 (16.7)	7	1 (14.3)	n.a. [n.a.; n.a.]	
PHASE 3 ^b	46	9 (19.6)	48	12 (25.0)	0.37 [0.13; 1.05]	
Overall ^c	52	10 (19.2)	55	13 (23.6)	0.34 [0.12; 0.97]	

0.1 1 10
Favors intervention Favors control

Test for overall effect based on KN483 phase 2 + phase 3, p-value: 0.043

Heterogeneity test, p-value: 0.938^d

a: Database Cutoff Date: 16SEP2022

b: Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by cohort (phase 2 vs phase 3)

d: Based on Cox model with treatment and cohort as covariates and treatment-by-cohort interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Adverse Events by SOC and PT - Time to Event

Abbildung 26: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Psychiatrische Erkrankungen

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis; n.a.: Not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Terms; SOC: System Organ Class

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Meta-Analyse)

Studie: KEYNOTE 483 Phase II + Phase III ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^c =52)		Chemotherapie ^b (N ^c =55)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^d	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^g	Adjustierter p-Wert ^h
Herzerkrankungen	3 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	2 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,13; 6,40]	0,916	0,916
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (17,3)	Nicht erreicht [102,9; -]	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	7,98 [0,99; 64,47]	0,051	0,327
Abdominalschmerz	4 (7,7)	Nicht erreicht [102,9; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,073	n.s.
Diarrhoe	5 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,038	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verbreichungsort	5 (9,6)	Nicht erreicht [102,9; -]	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,26; 5,26]	0,841	0,916
Fieber	3 (5,8)	Nicht erreicht [102,9; -]	2 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,14; 6,90]	0,976	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	2 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,90 [0,35; 10,41]	0,457	0,800
Psychiatrische Erkrankungen	3 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,00 [0,18; 22,06]	0,571	0,800
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,31 [0,03; 3,02]	0,315	0,736
Gefäßerkrankungen	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,094	0,327
Embolie	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,094	n.s.

a: Database cutoff date: 16. September 2022

b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)

c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Phase II und Phase III, Nicht-Epitheloid

d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten

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

f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Kohorte (Phase II vs. Phase III)

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

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

CCTG: Canadian Cancer Trials Group; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Meta-Analyse der Phase II- und Phase III-Kohorte der Studie KEYNOTE 483 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 7,98 [0,99; 64,47]; p = 0,051; p_{adj} = 0,327). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen den Studienarmen hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-57). Das Hazard Ratio konnte nicht berechnet werden:

- Diarrhoe (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,038$; $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$) (Abbildung 27)

Cohort ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy Participants with Event		Chemotherapy Participants with Event		Hazard Ratio [95% CI]	Hazard Ratio [95% CI]
	N	n (%)	N	n (%)		
PHASE 2 ^b	6	2 (33.3)	7	0 (0.0)	n.a. [n.a.; n.a.]	
PHASE 3 ^b	46	3 (6.5)	48	0 (0.0)	n.a. [n.a.; n.a.]	
Overall ^c	52	5 (9.6)	55	0 (0.0)	n.a. [n.a.; n.a.]	

Test for overall effect based on KN483 phase 2 + phase 3, p-value: 0.038

Heterogeneity test, p-value: 0.997^d

a: Database Cutoff Date: 16SEP2022

b: Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by cohort (phase 2 vs phase 3)

d: Based on Cox model with treatment and cohort as covariates and treatment-by-cohort interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Serious Adverse Events by SOC and PT - Time to Event

Abbildung 27: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – PT Diarrhoe

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis; n.a.: Not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Meta-Analyse)

Studie: KEYNOTE 483 Phase II + Phase III ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^c =52)		Chemotherapie ^b (N ^c =55)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^d	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^g	Adjustierter p-Wert ^h
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (15,4)	Nicht erreicht [-; -]	4 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,83 [0,54; 6,26]	0,334	0,548
Abdominalschmerz	3 (5,8)	Nicht erreicht [102,9; -]	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,91 [0,17; 21,18]	0,596	n.s.
Übelkeit	3 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,077	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	7 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,48 [0,14; 1,59]	0,230	0,548
Erschöpfung	4 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	7 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,43 [0,12; 1,52]	0,192	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (9,6)	Nicht erreicht [80,0; -]	4 (7,3)	26,9 [-; -]	0,68 [0,15; 2,99]	0,608	0,729
Psychiatrische Erkrankungen	3 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,160	0,548
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (7,7)	Nicht erreicht [80,0; -]	4 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,46 [0,08; 2,49]	0,365	0,548
Dyspnoe	2 (3,8)	Nicht erreicht [80,0; -]	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,31 [0,03; 2,98]	0,310	n.s.
Gefäßerkrankungen	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	7 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,993	0,993
Embolie	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	5 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,994	n.s.

a: Database cutoff date: 16. September 2022

b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)

c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Phase II und Phase III, Nicht-Epitheloid

d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten

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

f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Kohorte (Phase II vs. Phase III)

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

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

CCTG: Canadian Cancer Trials Group; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Meta-Analyse der Phase II- und Phase III-Kohorte der Studie KEYNOTE 483 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in keiner der untersuchten SOC und PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-58).

Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Meta-Analyse)

Studie: KEYNOTE 483 Phase II + Phase III ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^d = 52)	Chemotherapie ^b (N ^d = 55)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^c		
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	18 (34,6)	11 (20,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,9)	0 (0,0)
Knochenmarksversagen	1 (1,9)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	0 (0,0)	2 (3,6)
Myokardinfarkt	0 (0,0)	2 (3,6)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (3,8)	1 (1,8)
Hypakusis	0 (0,0)	1 (1,8)
Tinnitus	2 (3,8)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	1 (1,9)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	1 (1,9)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	0 (0,0)	1 (1,8)
Sehen verschwommen	0 (0,0)	1 (1,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (9,6)	1 (1,8)
Kolitis	1 (1,9)	0 (0,0)
Diarrhoe	2 (3,8)	1 (1,8)
Übelkeit	2 (3,8)	0 (0,0)
Erbrechen	1 (1,9)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (11,5)	2 (3,6)
Erschöpfung	6 (11,5)	2 (3,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (5,8)	0 (0,0)
Herpes zoster	1 (1,9)	0 (0,0)
Sepsis	2 (3,8)	0 (0,0)
Untersuchungen	2 (3,8)	0 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (1,9)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (1,9)	0 (0,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (1,9)	0 (0,0)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (1,9)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,0)	1 (1,8)
Appetit vermindert	0 (0,0)	1 (1,8)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1,9)	1 (1,8)
Schwindel	1 (1,9)	0 (0,0)
Periphere sensorische Neuropathie	0 (0,0)	1 (1,8)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (1,9)	1 (1,8)
Assistierter Suizid	1 (1,9)	0 (0,0)
Verwirrheitszustand	0 (0,0)	1 (1,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,9)	0 (0,0)
Tubulo-interstitielle Nephritis	1 (1,9)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,9)	0 (0,0)
Pneumonitis	1 (1,9)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (3,8)	1 (1,8)
Juckreiz	1 (1,9)	0 (0,0)
Stevens-Johnson-Syndrom	1 (1,9)	0 (0,0)
Nesselsucht	0 (0,0)	1 (1,8)
Gefäßkrankungen	0 (0,0)	1 (1,8)
Embolie	0 (0,0)	1 (1,8)
Fehlend ^e	0 (0,0)	1 (1,8)
Fehlend ^e	0 (0,0)	1 (1,8)

a: Database cutoff date: 16. September 2022
b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)
c: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einem Studienarm > 0 % ist
d: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Phase II und Phase III, Nicht-Epitheloid

Studie: KEYNOTE 483 Phase II + Phase III ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^d = 52)	Chemotherapie ^b (N ^d = 55)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ^c		
e: SOC und PT werden für die Inzidenzen für Therapieabbruch aufgrund von Unerwünschten Ereignissen als "fehlend" dargestellt, falls sie keinem spezifischen Unerwünschten Ereignis zugeordnet wurden		
CCTG: Canadian Cancer Trials Group; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse		

In der Studie KEYNOTE 483 brachen im Interventionsarm 34,6 % und im Kontrollarm 20,0 % der Patient:innen die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ab. In der Meta-Analyse der Phase II- und Phase III-Kohorte der Studie KEYNOTE 483 waren die häufigsten SOC mit Unerwünschten Ereignissen, die im Interventionsarm zum Therapieabbruch führten, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (11,5 % vs. 3,6 %) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (9,6 % vs. 1,8 %). Innerhalb dieser SOC waren Erschöpfung (11,5 % vs. 3,6 %), Diarrhoe (3,8 % vs. 1,8 %) und Übelkeit (3,8 % vs. 0,0 %) die häufigsten PT, die zum Therapieabbruch führten (Tabelle 4-59).

4.3.1.3.1.4.3 Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) - RCT

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 483, Phase II und Phase III	<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> Die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden AEOSI.</p> <p><u>Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren AEOSI nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 5.0).</p> <p>Patient:innen 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 25 der Liste verwendet.</p> <p>Für die Auswertungen wird der finale Datenschnitt vom 16. September 2022 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 26.0) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ werden ausgeschlossen.</p>
<p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse</p>	

Bewerten Sie 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 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 483, Phase II						
Schwerwiegende AEOSI	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 483, Phase III						
Schwerwiegende AEOSI	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. AEOSI: Adverse Events of Special Interest; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Phase II- als auch der Phase III- Kohorte der Studie KEYNOTE 483 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (8). Der Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist auszugehen. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

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

Studie KEYNOTE 483, Phase II

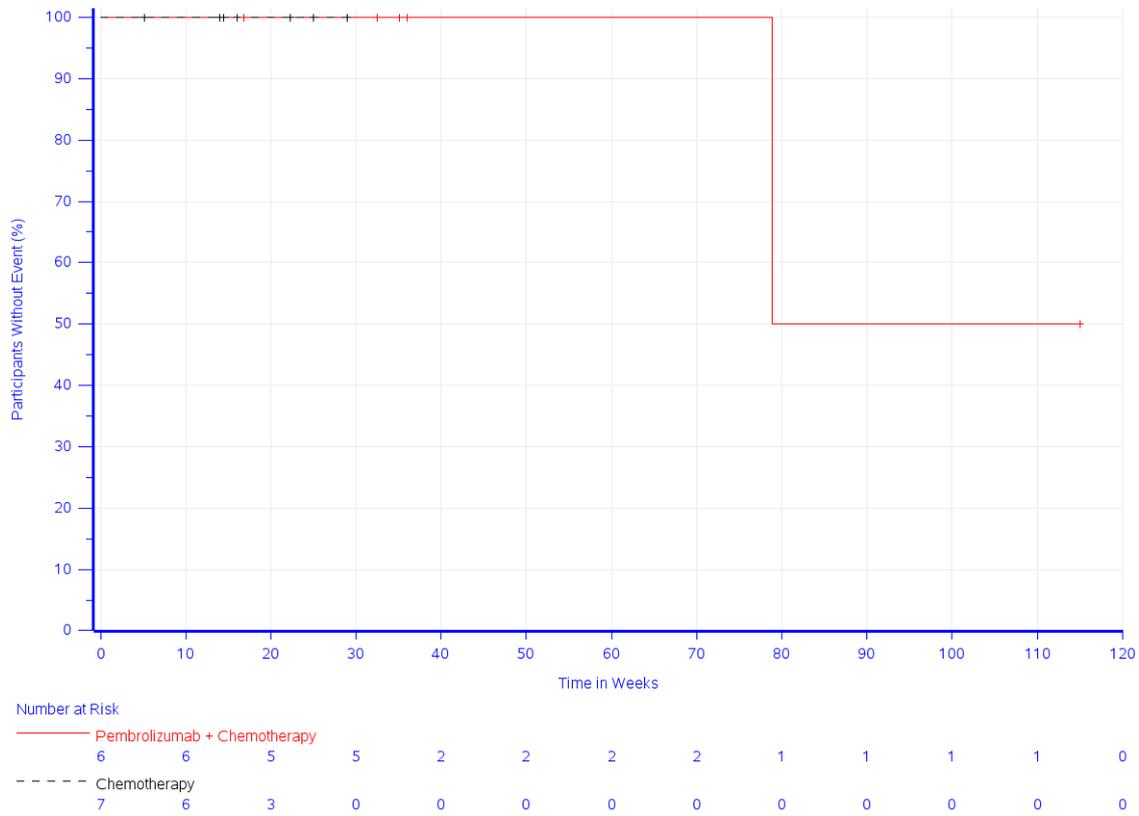
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase II)

Studie: KEYNOTE 483 Phase II ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b	
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Schwerwiegende AEOSI	6	1 (16,7)	Nicht erreicht [78,9; -]	7	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	6	1 (16,7)	Nicht erreicht [79,0; -]	7	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Database cutoff date: 16. September 2022
b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)
c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Phase II, Nicht-Epitheloid
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CCTG: Canadian Cancer Trials Group; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar

Schwerwiegende AEOSI

In der Phase II der Studie KEYNOTE 483 ist hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schwerwiegenden AEOSI keine Aussage über einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen möglich. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-62; Abbildung 28).



Study: KEYNOTE-483 Phase 2 (Database Cutoff Date: 16SEP2022)
 Serious AEOSI

Abbildung 28: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (KEYNOTE 483, Phase II)
 AEOSI: Adverse Events of Special Interest

Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

In der Phase II der Studie KEYNOTE 483 ist hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) keine Aussage über einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen möglich. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-62; Abbildung 29).

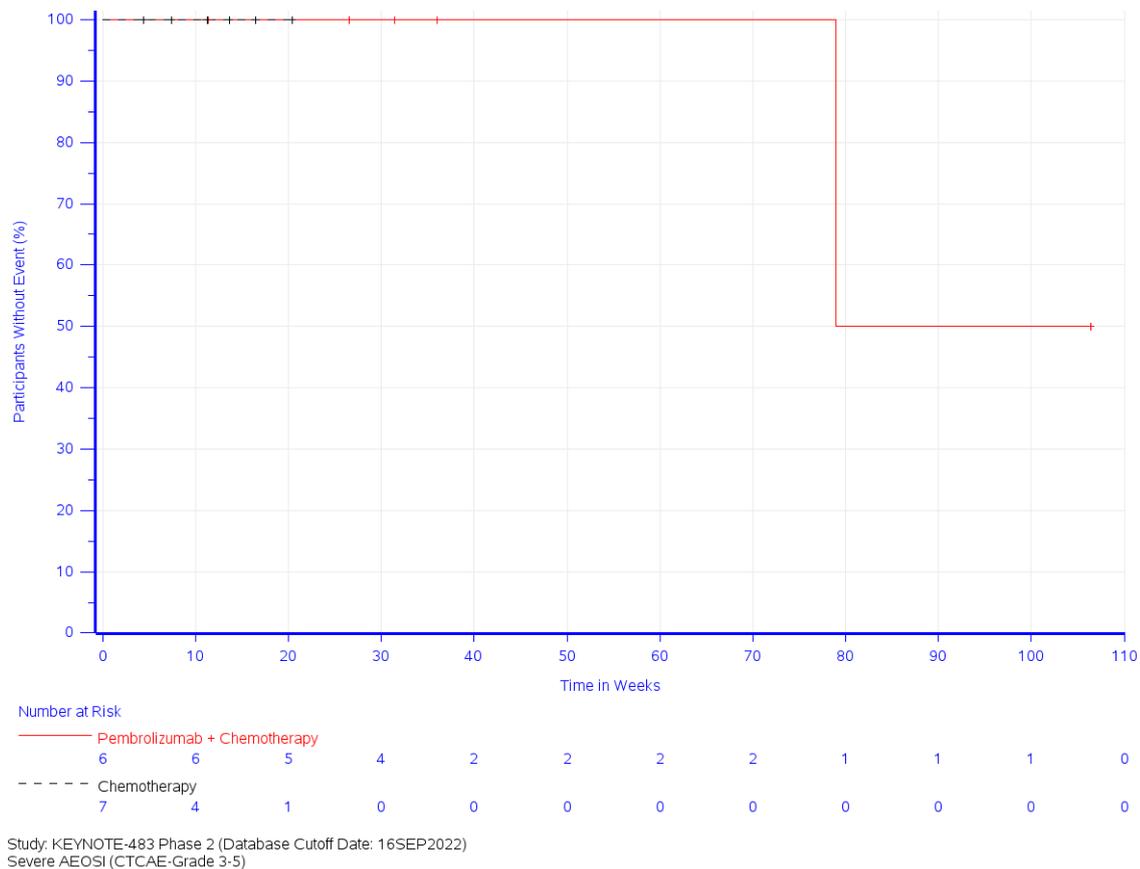


Abbildung 29: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) (KEYNOTE 483, Phase II)

AEOSI: Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

Studie KEYNOTE 483, Phase III

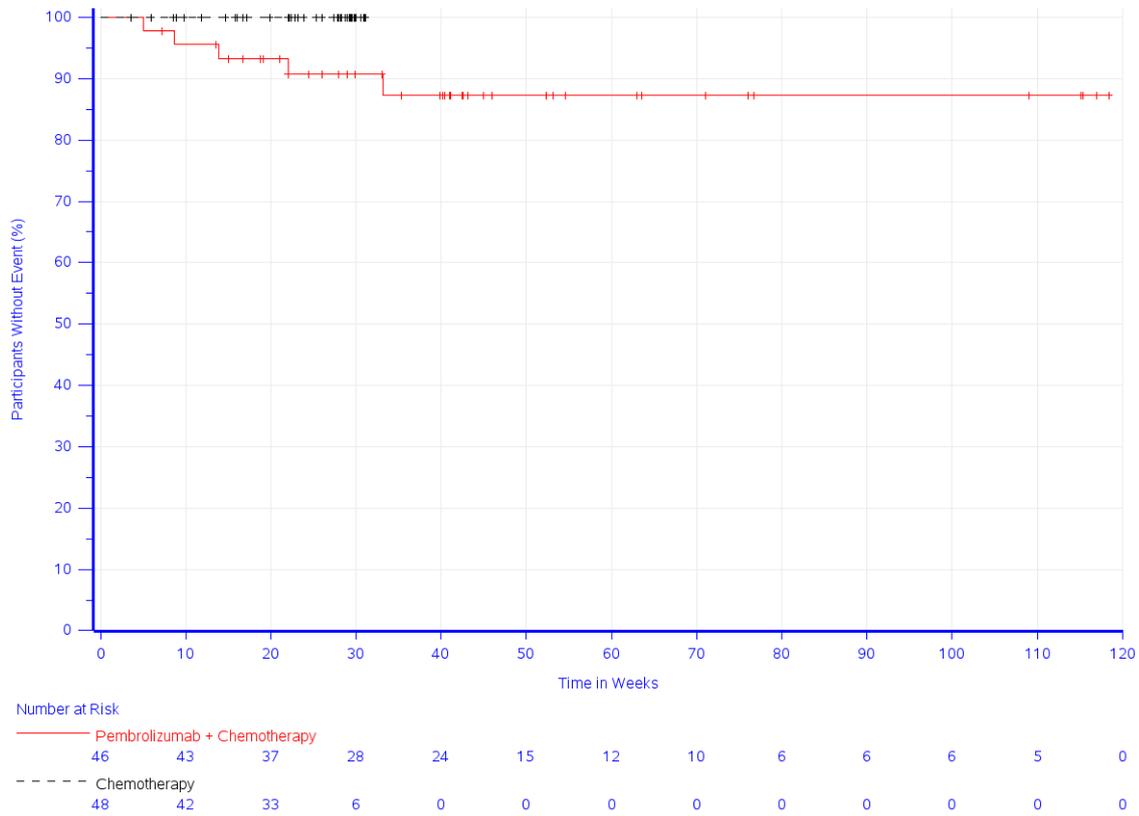
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Phase III)

Studie: KEYNOTE 483 Phase III ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b	
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Schwerwiegende AEOSI	46	5 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,048
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	46	4 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,097

a: Database cutoff date: 16. September 2022
b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)
c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Phase III, Nicht-Epitheloid
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CCTG: Canadian Cancer Trials Group; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar

Schwerwiegende AEOSI

In der Phase III der Studie KEYNOTE 483 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schwerwiegenden AEOSI ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = 0,048). Das Hazard Ratio konnte nicht berechnet werden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-63; Abbildung 30).



Study: KEYNOTE-483 Phase 3 (Database Cutoff Date: 16SEP2022)
 Serious AEOSI

Abbildung 30: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (KEYNOTE 483, Phase III)
 AEOSI: Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse)

Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

In der Phase III der Studie KEYNOTE 483 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Das Hazard Ratio konnte nicht berechnet werden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-63; Abbildung 31).

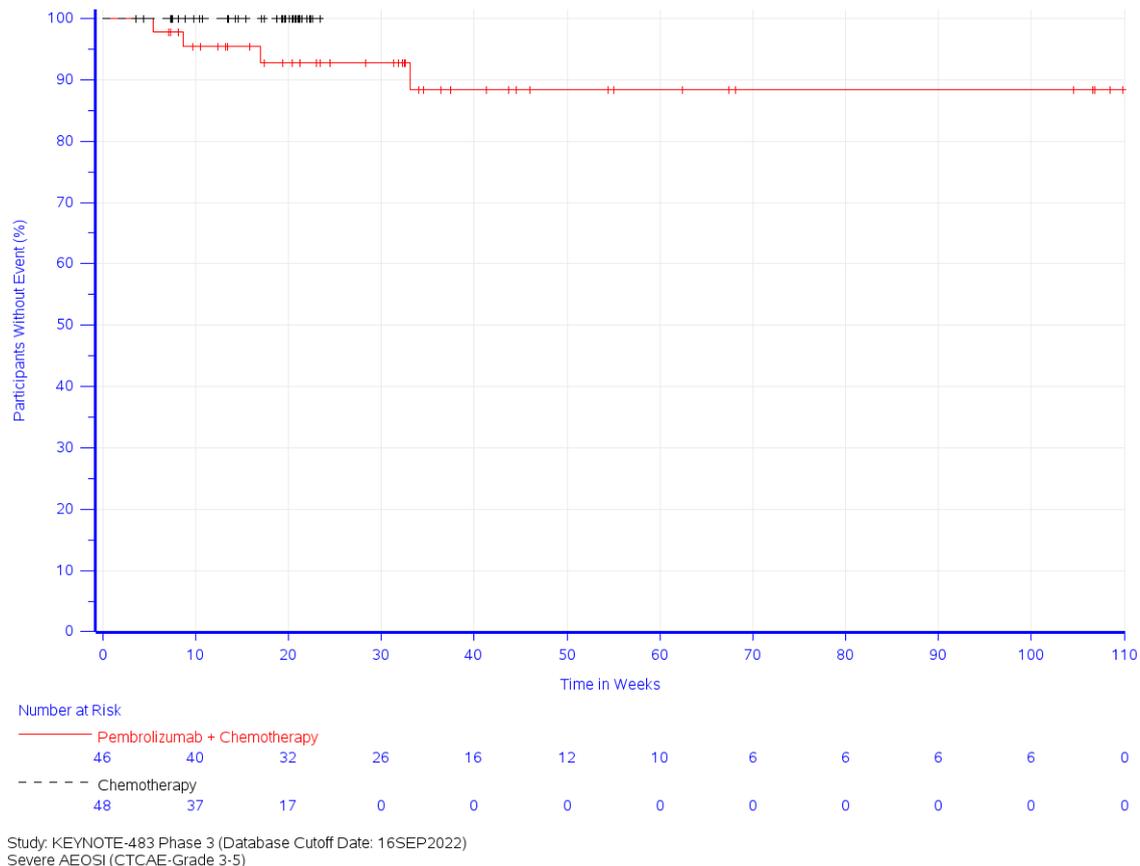


Abbildung 31: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) (KEYNOTE 483, Phase III)

AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

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.

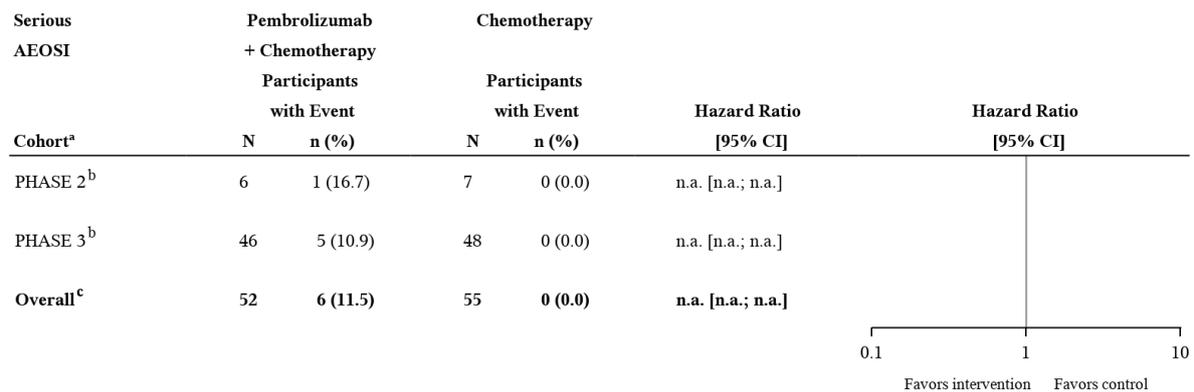
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 483, Meta-Analyse)

Studie: KEYNOTE 483 Phase II + Phase III ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b	
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Schwerwiegende AEOSI	52	6 (11,5)	Nicht erreicht [78,9; -]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,048
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	52	5 (9,6)	Nicht erreicht [79,0; -]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,097

a: Database cutoff date: 16. September 2022
b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)
c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Phase II und Phase III, Nicht-Epitheloid
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Kohorte (Phase II vs. Phase III)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CCTG: Canadian Cancer Trials Group; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar

Schwerwiegende AEOSI

In der Meta-Analyse der Phase II- und Phase III-Kohorte der Studie KEYNOTE 483 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schwerwiegenden AEOSI ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = 0,048). Das Hazard Ratio konnte nicht berechnet werden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-64, Abbildung 32).



Test for overall effect based on KN483 phase 2 + phase 3, p-value: 0.048

Heterogeneity test, p-value: 0.997^d

a: Database Cutoff Date: 16SEP2022

b: Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by cohort (phase 2 vs phase 3)

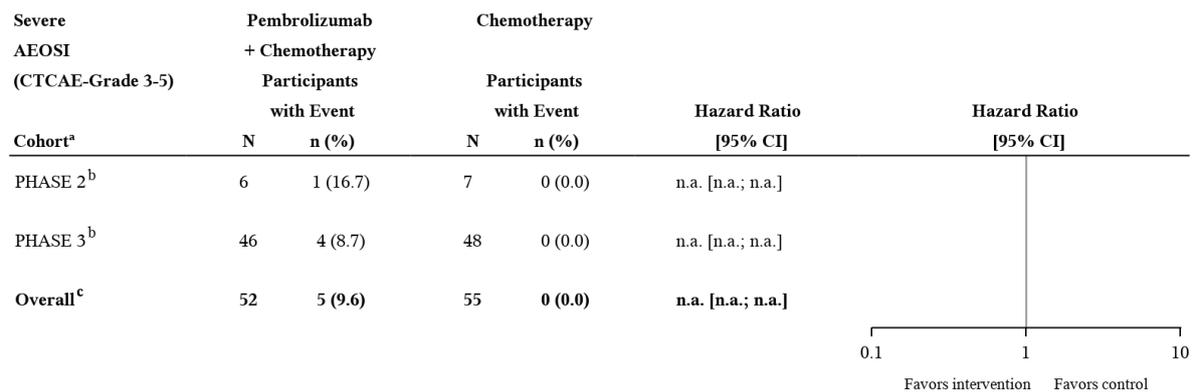
d: Based on Cox model with treatment and cohort as covariates and treatment-by-cohort interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 32: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI

AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis

Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

In der Meta-Analyse der Phase II- und Phase III-Kohorte der Studie KEYNOTE 483 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Das Hazard Ratio konnte nicht berechnet werden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-64; Abbildung 33).



Test for overall effect based on KN483 phase 2 + phase 3, p-value: 0.097

Heterogeneity test, p-value: 0.997^d

a: Database Cutoff Date: 16SEP2022

b: Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by cohort (phase 2 vs phase 3)

d: Based on Cox model with treatment and cohort as covariates and treatment-by-cohort interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 33: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis

Fazit zu den Nebenwirkungen

Das bei Patient:innen in der Studie KEYNOTE 483 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem bekannten (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

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 4.3.1.3.1.¹⁸

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.

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

Tabelle 4-65 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter 1 (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Alter 2^a (< 65 Jahre vs. $65 - 74$ Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (EU vs. Nicht-EU)	PD-L1 Status (Positiv (CPS ≥ 1) vs. Negativ (CPS < 1) vs. Fehlend)	Erstwahl einer platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin vs Carboplatin)	Raucherstatus (Nie vs. Ehemalig/Aktuell)	Abstammung (Weiß vs. Alle Anderen)
KEYNOTE 483, Phase II + Phase III									
Durchgeführte Subgruppenanalysen in der Meta-Analyse									
Mortalität									
Gesamtüberleben	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Nebenwirkungen									
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ^b	○	n.c.	○	○	○	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ^c	○ ^d	n.c.	○ ^d	○ ^d	○ ^d	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) ^e	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Durchgeführte Subgruppenanalysen in der Phase III^f									
Morbidität									
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	○	n.c.	○	○	○	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Progressionsfreies Überleben	●	●	●	●	●	●	●	●	●

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter 1 (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Alter 2 ^a (< 65 Jahre vs. $65 - 74$ Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (EU vs. Nicht-EU)	PD-L1 Status (Positiv (CPS ≥ 1) vs. Negativ (CPS < 1) vs. Fehlend)	Erstwahl einer platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin vs Carboplatin)	Raucherstatus (Nie vs. Ehemalig/Aktuell)	Abstammung (Weiß vs. Alle Anderen)
KEYNOTE 483, Phase II + Phase III									
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	○	n.c.	○	○	○	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.c.: not calculated (nicht berechnet)</p> <p>a: A priori definierte Subgruppen in der Kategorie „Alter 2“: < 65 Jahre vs. $65 - 74$ Jahre vs. $75 - 84$ Jahre vs. ≥ 85 Jahre. Die Altersgruppen „$75 - 84$ Jahre und ≥ 85 Jahre“ wurden in der durchgeführten Subgruppenanalyse in die Altersgruppe „≥ 75 Jahre“ zusammengeführt, da sich in der Altersgruppe ≥ 85 Jahre“ in der Phase II und der Phase III insgesamt lediglich 1 Patient:in befand.</p> <p>b: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten: Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt.</p> <p>c: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT): Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT). Auf eine Darstellung von Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) wird verzichtet</p> <p>d: Für SOC/PT werden Subgruppen dargestellt, falls folgende Kriterien erfüllt sind (Subgruppen für a priori definierte Ereignisse (z. B. SMQ) werden unabhängig von den beiden Kriterien berichtet):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jeweilige SOC/PT überschreitet Inzidenzgrenzen (siehe Abschnitt 4.2.5.5) UND - Signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC/PT bei Betrachtung der Zielpopulation <p>e: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI): Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5). Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt, auf Subgruppenanalysen wird verzichtet</p> <p>f: Die Subgruppenanalysen für das Progressionsfreie Überleben, für die Krankheitssymptomatik wie auch für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität werden ausschließlich für die Phase III-Kohorte durchgeführt, da diese Endpunktkategorien für die Phase II-Kohorte nicht vorliegen bzw. nicht erhoben wurden.</p> <p>AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EU: Europäische Union; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Queries</p>									

Für die Meta-Analyse der Phase II- und Phase III-Kohorte der Studie KEYNOTE 483 wurden umfangreiche Subgruppenanalysen in den Endpunkten Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben und der Endpunktkategorie Nebenwirkungen durchgeführt. In den Endpunktkategorien Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden Subgruppenanalysen nur für die Phase III der Studie KEYNOTE 483 durchgeführt, da für diese Endpunktkategorien keine Daten aus der Phase II vorlagen. Eine detaillierte Übersicht über das Vorgehen zur Auswahl der Endpunkte und der zugehörigen Subgruppenmerkmale ist Tabelle 4-6 zu entnehmen. Die Matrix der Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-65 dargestellt.

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

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

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen insgesamt 138 Testungen durchgeführt. Im Folgenden werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle untersuchten Subgruppen dargestellt. Entsprechend dem strukturierten, mehrstufigen Vorgehen zur Bewertung einer möglichen Effektmodifikation (siehe Abbildung 1) erfolgt anschließend in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 eine ausführliche Ergebnisdarstellung für diejenigen Subgruppen, für die ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Die Ergebnisse der Subgruppen mit nicht signifikantem Interaktionstests ($p \geq 0,05$) werden der Vollständigkeit halber dem Nutzendossier in Anhang 4-G beigelegt.

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-66 bis Tabelle 4-72 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-66 bis Tabelle 4-72) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Meta-Analyse und der Phase III der Studie KEYNOTE 483 durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 7 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppenvariable Alter 1 (<65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre):

Positiver Interaktionstest bei der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 ($p = 0,043$) und bei der PT Verstopfung bei Unerwünschten Ereignissen gesamt ($p = 0,035$)

- Subgruppenvariable Geschlecht (männlich vs. weiblich):

Symptomskala Husten des EORTC QLQ-LC13 ($p = 0,032$), Symptomskala Schmerzen (Brust) des EORTC QLQ-LC13 ($p = 0,039$) und bei der PT Verstopfung bei Unerwünschten Ereignissen gesamt ($p = 0,027$)

- Subgruppenvariable ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1):

Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 ($p = 0,030$) und bei der PT Verstopfung bei Unerwünschten Ereignissen gesamt ($p = 0,024$)

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Tabelle 4-66: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (KEYNOTE 483, Meta-Analyse)

Studie: KEYNOTE 483 Phase II + Phase III ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b								
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter 1 (Jahre) (<65 vs. ≥65)	Alter 2 (Jahre) (< 65 vs. 65-74 vs. ≥ 75)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (EU vs. Nicht- EU)	Erstwahl einer platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin ^c vs. Carboplatin)	PD-L1 Status (Positiv (CPS ≥1) vs. Negativ (CPS < 1) vs. Fehlend ^d)	Raucherstatus (Nie vs. Aktuell/ Ehemalig)	Abstammung (Weiß vs. Alle anderen)
Mortalität									
Gesamtüberleben	0,261	0,735	0,479	0,985	0,923	0,267	0,749	0,260	0,329
a: Database cutoff date: 31. Januar 2022 (Phase II), 16. September 2022 (Phase III) b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Kohorte (Phase II vs. Phase III) c: Diese Kategorie umfasst Patient:innen, welche ausschließlich Cisplatin erhielten und welche von Cisplatin auf Carboplatin wechselten d: Diese Kategorie umfasst Patient:innen mit unbekanntem als auch nicht getestetem PD-L1 Status CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1									

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-67: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (KEYNOTE 483, Phase III)

Studie: KEYNOTE 483 Phase III ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b								
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter 1 (Jahre) (<65 vs. ≥65)	Alter 2 (Jahre) (< 65 vs. 65-74 vs. ≥ 75)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (EU vs. Nicht- EU)	Erstwahl einer platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin ^c vs. Carboplatin)	PD-L1 Status (Positiv (CPS ≥1) vs. Negativ (CPS < 1))	Raucherstatus (Nie vs. Aktuell/ Ehemalig)	Abstammung (Weiß vs. Alle anderen)
Progressionsfreies Überleben (BICR Primäranalyse)									
Progressionsfreies Überleben (BICR Primäranalyse)	0,617	0,747	0,646	0,792	0,133	0,683	0,434	0,739	0,481

a: Database cutoff date: 16. September 2022
b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
c: Diese Kategorie umfasst Patient:innen, welche ausschließlich Cisplatin erhielten und welche von Cisplatin auf Carboplatin wechselten
BICR: Blinded Independent Central Review; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

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

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Tabelle 4-68: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (KEYNOTE 483, Phase III)

Studie: KEYNOTE 483 Phase III ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b			
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter 1 (Jahre) (<65 vs. ≥65)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (EU vs. Nicht-EU)
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)				
Erschöpfung	0,701	0,510	0,341	0,079
Übelkeit und Erbrechen	0,702	0,563	0,611	0,668
Schmerzen	0,575	0,043^c	0,835	0,227
Dyspnoe	0,137	0,082	0,635	0,751
Schlaflosigkeit	0,267	0,477	0,263	0,172
Appetitverlust	0,326	0,160	0,706	0,521
Verstopfung	0,840	0,512	0,338	0,246
Diarrhö	0,642	0,418	0,930	0,077
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen (10 Punkte)				
Dyspnoe	0,331	0,724	0,219	0,588
Husten	0,032^c	0,691	0,620	0,332
Hämoptoe	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Mundschmerzen	0,164	0,544	0,776	0,411
Dysphagie	0,666	0,929	0,260	0,540
Periphere Neuropathie	0,310	0,885	0,773	0,639
Alopezie	0,357	0,529	0,773	0,727
Schmerzen (Brust)	0,039^c	0,095	0,088	0,346
Schmerzen (Arm/Schulter)	0,248	0,908	0,316	0,434
Schmerzen (andere)	0,851	0,136	0,111	0,377
EQ-5D (15 Punkte)				
VAS	0,907	0,193	0,308	0,409
a: Database cutoff date: 16. September 2022 b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Lung Cancer 13 items; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; n.c.: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); VAS: Visuelle Analogskala				

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-69: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) (KEYNOTE 483, Phase III)

Studie: KEYNOTE 483 Phase III ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b			
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter 1 (Jahre) (<65 vs. ≥65)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (EU vs. Nicht-EU)
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)				
Globaler Gesundheitsstatus	0,112	0,670	0,120	0,534
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)				
Körperliche Funktion	0,536	0,233	0,030^c	0,568
Rollenfunktion	0,212	0,324	0,964	0,488
Emotionale Funktion	0,276	0,438	0,405	0,216
Kognitive Funktion	0,835	0,690	0,061	0,271
Soziale Funktion	0,458	0,170	0,122	0,595
a: Database cutoff date: 16. September 2022				
b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)				
c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05				
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; QoL: Quality of Life				

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

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Tabelle 4-70: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (KEYNOTE 483, Meta-Analyse)

Studie: KEYNOTE 483 Phase II + Phase III ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b			
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter 1 (Jahre) (<65 vs. ≥65)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (EU vs. Nicht-EU)
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten				
Unerwünschte Ereignisse	0,215	0,994	0,052	0,316
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,456	0,600	0,117	0,317
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,220	0,228	0,079	0,873
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse ^c	0,878	0,070	0,750	0,811

a: Database cutoff date: 16. September 2022
 b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Kohorte (Phase II vs. Phase III)
 c: Der Endpunkt besteht aus therapiebedingten Unerwünschten Ereignissen und Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, sowie aus Inzidenzen für Therapieabbruch aufgrund von Unerwünschten Ereignissen, die keinem spezifischen Unerwünschten Ereignis zugeordnet wurden. Für Letztere wird der Zeitpunkt der letzten Dosis der Studienmedikation als Beginn des Therapieabbruchs erachtet.
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

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

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-71: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (KEYNOTE 483, Meta-Analyse)

Studie: KEYNOTE 483 Phase II + Phase III ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b			
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter 1 (Jahre) (<65 vs. ≥65)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (EU vs. Nicht-EU)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^c				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Verstopfung	0,027^d	0,035^d	0,024^d	0,683
Psychiatrische Erkrankungen	0,626	0,937	0,772	0,185
a: Database cutoff date: 16. September 2022 b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Kohorte (Phase II vs. Phase III) c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.p.: not performed (nicht durchgeführt; kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse				

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-72: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (KEYNOTE 483, Meta-Analyse)

Studie: KEYNOTE 483 Phase II + Phase III ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b			
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter 1 (Jahre) (<65 vs. ≥65)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (EU vs. Nicht-EU)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^c				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Diarrhoe	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

a: Database cutoff date: 16. September 2022
b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Kohorte (Phase II vs. Phase III)
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); n.p.: not performed (nicht durchgeführt; kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

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

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Die folgenden Abschnitte enthalten die ausführliche Ergebnisdarstellung von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Entsprechend dem in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen strukturierten, mehrstufigen Vorgehen wird im nächsten Schritt anhand der Lage des Effektschätzers und des KI geprüft, ob eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens und damit eine bewertungsrelevante Effektmodifikation grundsätzlich vorliegen könnte. Ist dies der Fall, wird abschließend anhand der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Detailkriterien untersucht, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder etwa um ein falsch-positives Ergebnis infolge des multiplen Testens handelt.

Die Meta-Analyse inklusive Forest Plot wird für Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt, im Folgenden dargestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurven von Subgruppenanalysen für die Meta-Analyse und die Phase III, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt, werden im Anhang 4-G dargestellt.

Mortalität***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben gibt es keine positiven Interaktionstests.

Morbidität**Progressionsfreies Überleben**

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben gibt es keine positiven Interaktionstests.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand**EORTC QLQ-C30**

Für die Symptomskalen Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhoe gibt es keine positiven Interaktionstests.

Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Schmerzen (EORTC QLQ-C30) (KEYNOTE 483, Phase III)

Studie: KEYNOTE 483 Phase III ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b		p-Wert für Interaktions- test ^g
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}	
Alter 1									
< 65 Jahre	6	1 (16,7)	Nicht erreicht [7,2; -]	16	8 (50,0)	2,4 [0,8; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,996	0,043
≥ 65 Jahre	39	22 (56,4)	4,2 [1,7; 11,7]	31	15 (48,4)	9,9 [2,1; -]	0,94 [0,48; 1,82]	0,845	

a: Database cutoff date: 16. September 2022

b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)

c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Phase III mit Baselinewert, Nicht-Epitheloid

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

e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate

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

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

CCTG: Canadian Cancer Trials Group; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar

Für die Symptomskala Schmerzen (EORTC QLQ-C30) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter 1 beobachten.

In der Subgruppenkategorie Alter 1 ergibt sich ein positiver Interaktionstest von $p = 0,043$. In den Subgruppenausprägungen < 65 Jahre und ≥ 65 zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,996$) bzw. (HR [95 %-KI]: 0,94 [0,48; 1,82]; $p = 0,845$) zwischen den Studienarmen.

Bezüglich der Subgruppenkategorie Alter 1 zeigen sich keine konsistenten Effekte über mehrere Endpunkte hinweg, daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

EORTC QLQ-LC13

Für die Symptomskalen Dyspnoe, Hämoptoe, Mundschmerzen, Dysphagie, Periphere Neuropathie, Alopezie, Schmerzen (Arm/Schulter) und Schmerzen (andere) gibt es keine positiven Interaktionstests.

Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Husten (EORTC QLQ-LC13) (KEYNOTE 483, Phase III)

Studie: KEYNOTE 483 Phase III ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b		p-Wert für Interaktionstest ^g
EORTC QLQ-LC13 Husten (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis N ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}			
Geschlecht									
Weiblich	8 (25,0)	2 Nicht erreicht [0,9; -]	8 (62,5)	5 2,1 [0,7; -]	0,22 [0,04; 1,18]	0,078	0,032		
Männlich	37 (45,9)	17 5,1 [2,7; -]	39 (28,2)	11 Nicht erreicht [4,3; -]	1,45 [0,68; 3,12]	0,338			

a: Database cutoff date: 16. September 2022
b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)
c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Phase III mit Baselinewert, Nicht-Epitheloid
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
g: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
CCTG: Canadian Cancer Trials Group; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Lung Cancer 13 items; KI: Konfidenzintervall

Für die Symptomskala Husten (EORTC QLQ-LC13) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht beobachten.

In der Subgruppenkategorie Geschlecht ergibt sich ein positiver Interaktionstest von $p = 0,032$. In den Subgruppenausprägungen Weiblich und Männlich zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,04; 1,18]; $p = 0,078$) bzw. (HR [95 %-KI]: 1,45 [0,68; 3,12]; $p = 0,338$) zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Schmerzen (Brust) (EORTC QLQ-LC13) (KEYNOTE 483, Phase III)

Studie: KEYNOTE 483 Phase III ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b		p-Wert für Interaktions-test ^g
EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Brust) (10 Punkte)	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}	
Geschlecht									
Weiblich	8	4 (50,0)	4,6 [0,9; -]	8	1 (12,5)	Nicht erreicht [2,1; -]	3,19 [0,36; 28,65]	0,300	0,039
Männlich	37	11 (29,7)	Nicht erreicht [6,5; -]	38	18 (47,4)	3,7 [1,4; -]	0,36 [0,17; 0,79]	0,010	

a: Database cutoff date: 16. September 2022
b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)
c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Phase III mit Baselinewert, Nicht-Epitheloid
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
g: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
CCTG: Canadian Cancer Trials Group; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Lung Cancer 13 items; KI: Konfidenzintervall

Für die Symptomskala Schmerzen (Brust) (EORTC QLQ-LC13) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht beobachten.

In der Subgruppenkategorie Geschlecht ergibt sich ein positiver Interaktionstest von $p = 0,039$. In der Subgruppenausprägung Männlich zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,36 [0,17; 0,79]; $p = 0,010$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein. In der Subgruppenausprägung Weiblich zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 3,19 [0,36; 28,65]; $p = 0,300$) zwischen den Studienarmen.

Bezüglich der Subgruppenkategorie Geschlecht zeigen sich keine konsistenten Effekte über mehrere Endpunkte hinweg, daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

EQ-5D

Für die EQ-5D VAS gibt es keine positiven Interaktionstests.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Für die Funktionsskalen Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion, sowie den Globalen Gesundheitsstatus gibt es keine positiven Interaktionstests.

Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Funktionsskala Körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) (KEYNOTE 483, Phase III)

Studie: KEYNOTE 483 Phase III ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b		p-Wert für Interaktions- test ^g
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis N ^c	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}			
ECOG-Leistungsstatus									
0	17	10 (58,8)	5,5 [0,7; -]	24	10 (41,7)	9,8 [2,1; -]	1,27 [0,52; 3,12]	0,594	0,030
1	28	12 (42,9)	7,5 [2,7; -]	23	17 (73,9)	2,1 [0,8; 3,0]	0,33 [0,16; 0,71]	0,004	

a: Database cutoff date: 16. September 2022
b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)
c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Phase III mit Baselinewert, Nicht-Epitheloid
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
g: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
CCTG: Canadian Cancer Trials Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall

Für die Funktionsskala Körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,030$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung 1 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,16; 0,71]; $p = 0,004$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein. In der Subgruppenausprägung 0 zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,27 [0,52; 3,12]; $p = 0,594$) zwischen den Studienarmen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Für Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse gibt es keine positiven Interaktionstests.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (gegliedert nach SOC und PT): PT Verstopfung (KEYNOTE 483, Meta-Analyse)

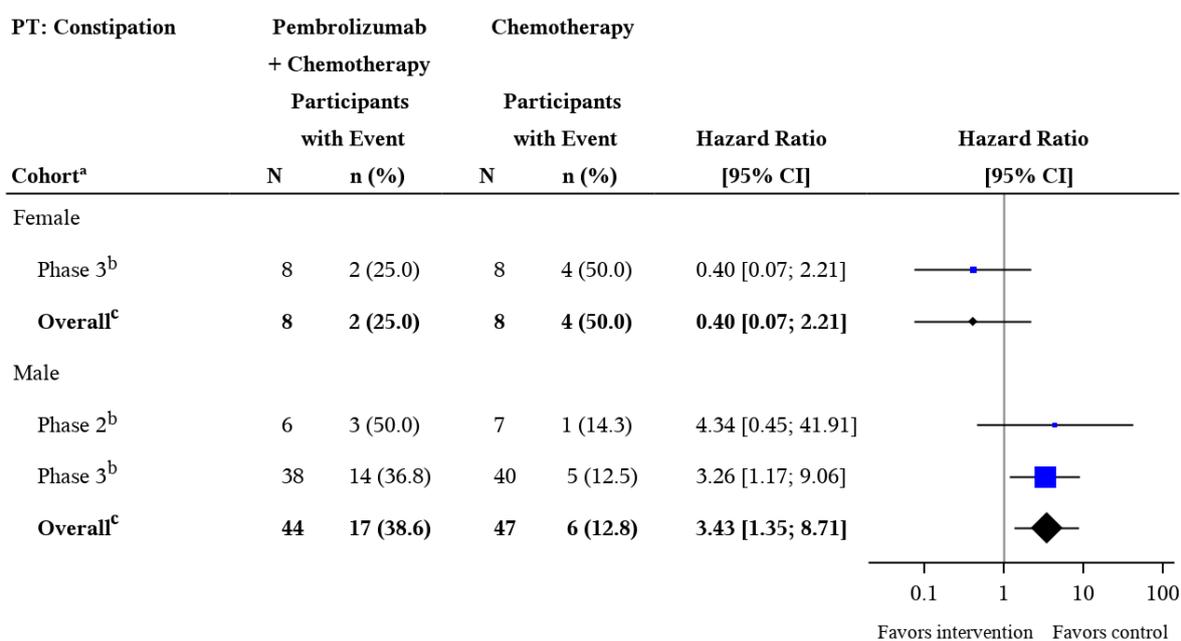
Studie: KEYNOTE 483 Phase II + Phase III ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Chemotherapie ^b		p-Wert für Interaktions- test ^g
Unerwünschte Ereignisse	Patient:innen mit Ereignis N ^c	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^c	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}			
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT^b: Obstipation									
Geschlecht									
Weiblich	8	2 (25,0)	Nicht erreicht [3,1; -]	8	4 (50,0)	13,4 [0,9; -]	0,40 [0,07; 2,21]	0,295	0,027
Männlich	44	17 (38,6)	Nicht erreicht [6,9; -]	47	6 (12,8)	Nicht erreicht [-; -]	3,43 [1,35; 8,71]	0,010	
Alter 1									
< 65 Jahre	8	1 (12,5)	Nicht erreicht [0,1; -]	18	5 (27,8)	Nicht erreicht [13,4; -]	0,32 [0,03; 3,01]	0,321	0,035
≥ 65 Jahre	44	18 (40,9)	Nicht erreicht [4,4; -]	37	5 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	3,60 [1,33; 9,75]	0,012	
ECOG-Leistungsstatus									
0	20	9 (45,0)	Nicht erreicht [2,1; -]	27	2 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	8,55 [1,84; 39,65]	0,006	0,024
1	32	10 (31,3)	Nicht erreicht [7,0; -]	28	8 (28,6)	Nicht erreicht [16,3; -]	1,25 [0,47; 3,30]	0,654	

a: Database cutoff date: 16. September 2022
b: Chemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed (oder Carboplatin + Pemetrexed nach Genehmigung durch CCTG)
c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Phase II und Phase III, Nicht-Epitheloid
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Kohorte (Phase II vs. Phase III)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
g: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Kohorte (Phase II vs. Phase III)
h: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p < 0,05$) und der p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 ist
CCTG: Canadian Cancer Trials Group; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (gegliedert nach SOC und PT) lässt sich für den PT Verstopfung eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht, Alter 1 und ECOG-Leistungsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,027$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Männlich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 3,43 [1,35; 8,71]; $p = 0,010$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein. In der Subgruppenausprägung Weiblich zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,40 [0,07; 2,21]; $p = 0,295$) zwischen den Studienarmen.

Bezüglich der Subgruppenkategorie Geschlecht zeigen sich keine konsistenten Effekte über mehrere Endpunkte hinweg, daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.



Test for overall effect based on KN483 phase 2 + phase 3 within each subgroup, p-value^c:

Female: 0.295; Male: 0.010;

a: Database Cutoff Date: 16SEP2022

b: Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by cohort (phase 2 vs phase 3)

Adverse Events by SOC and PT - Time to Event

Abbildung 34: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Verstopfung: Subgruppenanalyse nach Geschlecht

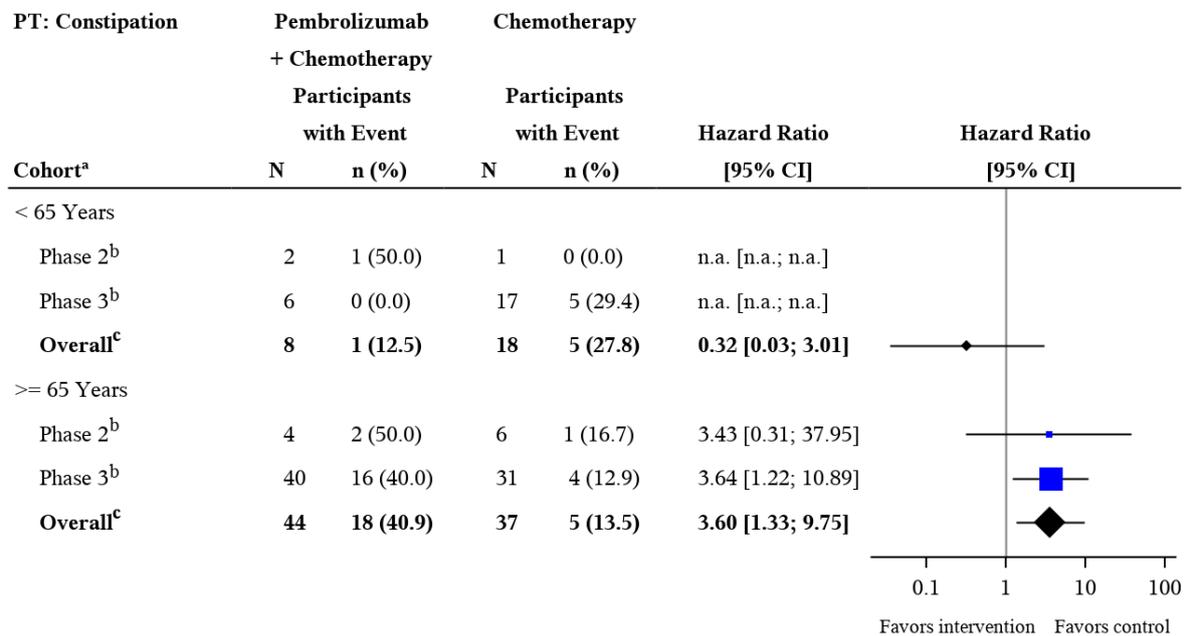
CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis; PT: Preferred Terms;

SOC: System Organ Class

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,035$ in der Subgruppe nach Alter 1 ergibt sich in der Subgruppenausprägung ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 3,60 [1,33; 9,75]; $p = 0,012$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein. In der Subgruppenausprägung < 65 Jahre zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,32 [0,03; 3,01]; $p = 0,321$) zwischen den Studienarmen.

Bezüglich der Subgruppenkategorie Alter 1 zeigen sich keine konsistenten Effekte über mehrere Endpunkte hinweg, daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird

insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.



Test for overall effect based on KN483 phase 2 + phase 3 within each subgroup, p-value^c:

< 65 Years: 0.321; >= 65 Years: 0.012;

a: Database Cutoff Date: 16SEP2022

b: Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by cohort (phase 2 vs phase 3)

Adverse Events by SOC and PT - Time to Event

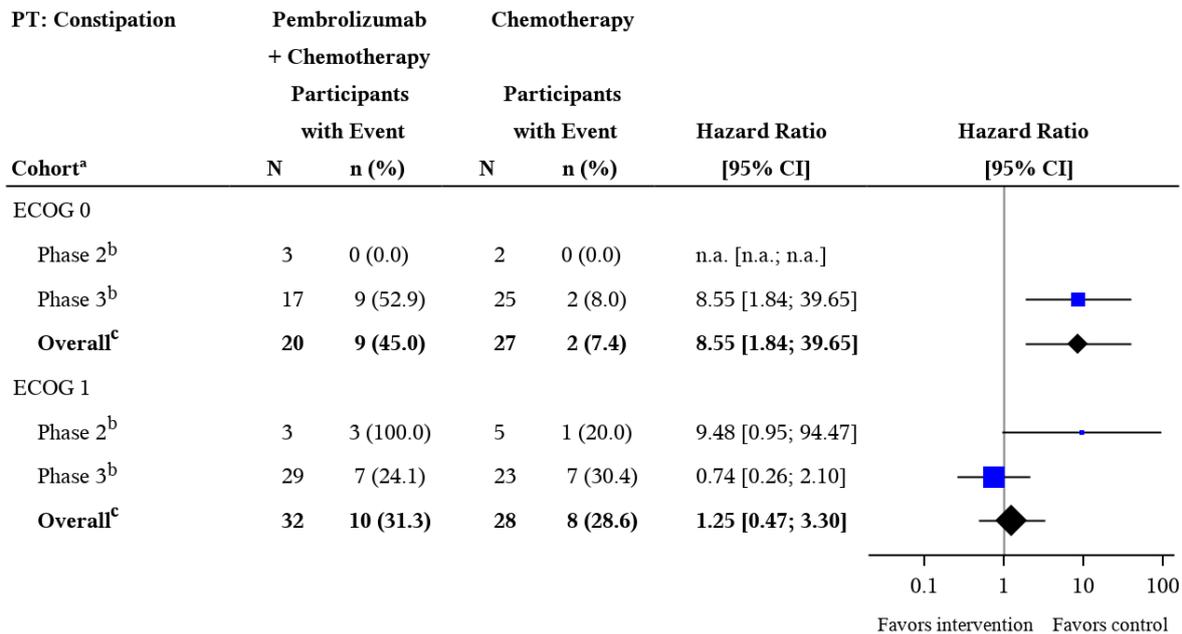
Abbildung 35: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Verstopfung: Subgruppenanalyse nach Alter 1

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis; PT: Preferred Terms;

SOC: System Organ Class

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,024$ in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus ergibt sich in der Subgruppenausprägung 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 8,55 [1,84; 39,65]; $p = 0,006$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein. In der Subgruppenausprägung 1 zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,25 [0,47; 3,30]; $p = 0,654$) zwischen den Studienarmen.

Bezüglich der Subgruppenkategorie ECOG-Leistungsstatus zeigen sich keine konsistenten Effekte über mehrere Endpunkte hinweg, daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.



Test for overall effect based on KN483 phase 2 + phase 3 within each subgroup, p-value^c:

ECOG 0: 0.006; ECOG 1: 0.654;

a: Database Cutoff Date: 16SEP2022

b: Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by cohort (phase 2 vs phase 3)

Adverse Events by SOC and PT - Time to Event

Abbildung 36: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Verstopfung: Subgruppenanalyse nach ECOG-Leistungsstatus
CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis; PT: Preferred Terms;
SOC: System Organ Class

Fazit zu den Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen zeigen, dass keine potenzielle Effektmodifikation über mehrere Endpunkte hinweg vorliegt.

Generell war die Studie nicht gepowert, um Effektmodifikationen zeigen zu können und die Subgruppenanalyse erfolgte explorativ.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

KEYNOTE 483

Publikationen

Chu, Q., Perrone, F., Greillier, L., Tu, W., Piccirillo, M. C., Grosso, F., et al 2023. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in untreated advanced pleural mesothelioma in Canada, Italy, and France: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 402(10419), 2295-306 (79)

Piccirillo, M. C., Chu, Q., Bradbury, P., Tu, W., Coschi, C. H., Grosso, F., et al 2023. Brief report: canadian cancer trials group IND. 227: A phase 2 randomized study of pembrolizumab in patients with advanced Malignant pleural mesothelioma (NCT02784171). *Journal of Thoracic Oncology*, 18(6), 813-9 (80)

Piccirillo, M. C., Chu, Q., Bradbury, P., Tu, W., Coschi, C. H., Grosso, F., et al 2024. Erratum to "Brief Report: Canadian Cancer Trials Group IND.227: A Phase II randomized study of pembrolizumab in patients with advanced malignant pleural mesothelioma (NCT02784171). [Journal of Thoracic Oncology Vol. 18 No. 6: 813-819]". *J Thorac Oncol*, 19(11), 1578-9. (81)

Studienbericht

Studienbericht KEYNOTE 483: A Phase 2/3 Randomized Study of Pembrolizumab in Patients With Advanced Malignant Pleural Mesothelioma (84, 85).

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov

ClinicalTrials.gov. 2024. NCT02784171 - Titel: A Phase II/III Randomized Study of Pembrolizumab in Patients With Advanced Malignant Pleural Mesothelioma (82). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02784171>

EU-CTR

EU-CTR. 0000. 2016-002286-60 - Titel: A PHASE II/III RANDOMIZED STUDY OF PEMBROLIZUMAB IN PATIENTS WITH ADVANCED MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA (83). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002286-60>

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 4-78: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-79: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-82: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 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 4-83: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-86: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-87: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf der Phase II- und Phase III-Kohorte der offenen, multizentrischen, randomisierten und aktiv-kontrollierten Zulassungsstudie KEYNOTE 483 und deren für den Endpunkt Mortalität und die Endpunktkategorie Nebenwirkungen meta-analytischer Zusammenfassung.

Für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen lediglich Daten aus der Phase III der Studie KEYNOTE 483 vor, weshalb für diese Endpunkte ausschließlich die Phase III-Kohorte zur Zusatznutzenableitung herangezogen wird.

Die Studie KEYNOTE 483 zielt auf die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber Pemetrexed und Platin-Chemotherapie bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom ab. Neben dem Gesamtüberleben und der

Endpunktkategorie Nebenwirkungen aus der Phase II- und Phase III-Kohorte stehen aus der Phase III-Kohorte das Progressionsfreie Überleben und patientenberichtete Endpunkte zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt Pemetrexed und Platin-Chemotherapie für die unter Anwendungsgebiet A betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Damit erbringt MSD für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Gemäß der Verfo des G-BA entspricht die Studie KEYNOTE 483 der Evidenzstufe Ib (3). Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, sodass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2). Auf Endpunktebene kann im Hinblick auf das Gesamtüberleben, Progressionsfreie Überleben und den Nebenwirkungen von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist eine mäßige Ergebnissicherheit, trotz des nicht verblindeten Studiendesigns anzunehmen.

Insgesamt erlaubt die Phase II- und Phase III- Kohorte der Studie KEYNOTE 483 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein Hinweis für den Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

- *erheblicher Zusatznutzen*

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

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

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignen Pleuramesotheliom in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen sich homogene Effekte in der Meta-Analyse der beiden Kohorten Phase II und Phase III (Abbildung 5). Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie, mit einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 46,0 % (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,36; 0,83]; $p = 0,005$). Die Überlebenszeit lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, im Median bei 11,9 Monaten und bei Patient:innen, die Chemotherapie erhalten haben, bei 7,9 Monaten (Tabelle 4-30).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie KEYNOTE 483 ist als niedrig anzusehen und die Aussagesicherheit als hoch einzustufen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt sich in der Phase III der Studie KEYNOTE 483 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,29; 0,77]; $p = 0,003$). Das entspricht einer Verringerung des Progressionsrisikos für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 53,0 %. Das mediane Progressionsfreie Überleben lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden,

bei 7,1 Monaten und bei Patient:innen, die Chemotherapie allein erhielten, bei 4,5 Monaten (Tabelle 4-33; Abbildung 6). Zu Monat 12 waren 28,2 % der Patient:innen im Interventionsarm und 6,4 % der Patient:innen im Kontrollarm progressionsfrei (Tabelle 4-34).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in der Studie KEYNOTE 483 ist als niedrig anzusehen und die Aussagesicherheit als hoch einzustufen.

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich in der Phase III der Studie KEYNOTE 483 für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in der Symptomskala Dyspnoe (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,24; 0,86]; $p = 0,015$), beim EORTC QLQ-LC13 in der Symptomskala Schmerzen (Brust) (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,24; 0,98]; $p = 0,042$) und in der EQ-5D VAS (HR [95 %-KI]: 0,36 [0,16; 0,81]; $p = 0,014$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. Beim EORTC QLQ-LC13 zeigt sich in der Symptomskala Hämoptoe (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,025$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das Hazard Ratio konnte nicht berechnet werden. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (Tabelle 4-37, Abbildung 7 bis Abbildung 10).

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (anhand EQ-5D VAS) ist das Verzerrungspotenzial der Studie KEYNOTE 483 als hoch zu bewerten und die Aussagesicherheit als mäßig einzustufen.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in der Phase III der Studie KEYNOTE 483 für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim Globalen Gesundheitsstaats (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,28; 0,84]; $p = 0,011$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. Alle anderen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (Tabelle 4-40 und Abbildung 11).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie KEYNOTE 483 ist als hoch anzusehen und die Aussagesicherheit als mäßig einzustufen.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse zeigen sich homogene Effekte in der Meta-Analyse der Phase II- und Phase III-Kohorte der Studie KEYNOTE 483. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses, Schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in der Studie KEYNOTE 483 ist als niedrig anzusehen und die Aussagesicherheit als hoch einzustufen.

Das bei Patient:innen in der Studie KEYNOTE 483 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem bekannten (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein als **nicht belegt** anzusehen.

Gesamtfazit

Die Ableitung des Zusatznutzens für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie als Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom basiert auf der randomisierten, multizentrischen, aktiv-kontrollierten, offenen Phase II/III-Studie KEYNOTE 483.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden. Diese Ergebnisse sind hervorzuheben, da Patient:innen mit nicht-epitheloidem Subtyp eine besonders ungünstige Prognose und damit eine geringe Überlebenswahrscheinlichkeit haben. Des Weiteren spiegelt sich diese patientenrelevante Verbesserung ebenfalls im Progressionsfreien Überleben wider. Die patientenberichteten Endpunkte zeigen in mehreren Skalen eine Verbesserung der

Krankheitssymptomatik und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zusätzlich zeigt die Kombinationstherapie mit Pembrolizumab und Chemotherapie bei den Nebenwirkungen keine statistisch signifikanten Ergebnisse im Vergleich zu Chemotherapie allein.

Das bei Patient:innen in der Studie KEYNOTE 483 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem bekannten (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Zusammenfassend handelt es sich bei Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie um eine wirksame und gut verträgliche Immunchemotherapie bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom in der Erstlinie. In der Gesamtschau ergibt sich aufgrund der gezeigten Ergebnisse in der Mortalität und Morbidität zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie.

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 4-89: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem nicht-epitheloidem malignem Pleuramesotheliom	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁹, Molenberghs 2010²⁰). 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 2006²¹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der

¹⁹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁰ 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.

²¹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

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 2006²²) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

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

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

Nicht zutreffend.

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. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April. 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-006. Pembrolizumab zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen oder metastasierenden malignen Pleuramesothelioms. 2022.

²² Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. September 2024 und in Kraft getreten am 3. Januar 2025.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 7.0. Stand: 19. September 2023.
5. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, IQWiG-Berichte – Nr. 694. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2630/2018-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lenvatinib-D-379.pdf. [Zugriff am: 18.11.2024]
7. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Stand: 18. November 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf. [Zugriff am: 07.03.2024]
8. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. Stand: Dezember 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 03.05.2024]
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Rapid Report - Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. 2011. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2010-oder-frueher/a10-05-aussagekraft-von-surrogatparametern-in-der-onkologie-rapid-report.1325.html>. [Zugriff am: 19.11.2024]
10. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76.
11. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer.* 1994;30a(5):635-42.
12. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33(5):337-43.
13. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2011;11:353.
14. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol.* 1995;13(5):1249-54.
15. Osoba D, Aaronson N, Zee B, Sprangers M, te Velde A. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group. *Qual Life Res.* 1997;6(2):103-8.
16. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139-44.

17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Erschöpfung (Fatigue) – Leitlinie. 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/erschoepfung-fatigue/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am: 31.10.2024]
18. Gupta D, Lis CG, Grutsch JF. The Relationship Between Cancer-Related Fatigue and Patient Satisfaction with Quality of Life in Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2007;34(1):40-7.
19. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Fatigue bei Krebspatienten: Was tun bei Müdigkeit und Erschöpfung? Symptome, Ursachen, Behandlung und lindernde Maßnahmen. Letzte Aktualisierung: 17. Oktober 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/fatigue/fatigue-index.php>. [Zugriff am: 15.11.2024]
20. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D, et al. Cancer-Related Fatigue, Version 2. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(8):1012-39.
21. Ray M, Rogers LQ, Trammell RA, Toth LA. Fatigue and sleep during cancer and chemotherapy: translational rodent models. *Comp Med*. 2008;58(3):234-45.
22. Smets EMA, Garssen B, J. S-UAL, de Haes JCJM. Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer*. 1993;68(2):220-4.
23. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.3. AWMF-Registernummer: 032/054OL. Stand: Februar 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf. [Zugriff am: 18.11.2024]
24. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Übelkeit und Erbrechen während der Krebsbehandlung - Vorbeugen, lindern, Folgen vermeiden. Letzte Aktualisierung: 10. März 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/uebelkeit/uebelkeit-index.php>. [Zugriff am: 07.03.2024]
25. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Übelkeit (Nausea) – Leitlinie. 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/uebelkeit-nausea/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 31.10.2024]
26. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Schmerz – Leitlinie 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schmerz/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 31.10.2024]
27. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen. Langversion 2.1. AWMF-Registernummer: 032-051OL. Stand: August 2023. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Psychoonkologie/Version_2/LL_Psychoonkologie_Langversion_2.1.pdf. [Zugriff am: 18.11.2024]
28. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst (DKFZ). Schmerzen bei Krebs - Tumorschmerzen erfassen und behandeln. Letzte Aktualisierung: 06. Juni 2024. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/schmerzen/schmerzen-index.php>. [Zugriff am: 31.10.2024]
29. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Atemvorgang, unwirksamer (Atemnot, Dyspnoe) – Leitlinie. 2017. Verfügbar unter:

- <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/atemvorgang-unwirksamer-atemnot-dyspnoe/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 31.10.2024]
30. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Schlafstörung (Insomnia) – Leitlinie. 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schlafstoerung-insomnia/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 31.10.2024]
 31. Berger AM, Matthews EE, Kenkel AM. Management of Sleep-Wake Disturbances Comorbid With Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2017;31(8):610-7.
 32. Savard J, Ivers H, Savard MH, Morin CM. Cancer treatments and their side effects are associated with aggravation of insomnia: Results of a longitudinal study. *Cancer*. 2015;121(10):1703-11.
 33. Schmidt-Hieber M, Bierwirth J, Buchheidt D, Cornely OA, Hentrich M, Maschmeyer G, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: 2017 updated evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2018;97(1):31-49.
 34. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). Leitlinien der DGP Sektion Pflege: Obstipation in der Palliativpflege. 2015. Verfügbar unter: https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/Leitlinie_-_Obstipation_V_1.1_09.2015.pdf. [Zugriff am: 31.10.2024]
 35. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Langversion 2.2. AWMF-Registernummer: 128/001OL. Stand: September 2020. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OL_S3_Palliativmedizin_2020-09_02.pdf. [Zugriff am: 18.11.2024]
 36. Ben Bouazza Y, Van Meerbeeck JP. The use of patient-reported outcome measures (PROMs) in the management of malignant pleural mesothelioma: a descriptive literature survey. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7(5):507-15.
 37. Muers MF, Rudd RM, O'Brien ME, Qian W, Hodson A, Parmar MK, et al. BTS randomised feasibility study of active symptom control with or without chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: ISRCTN 54469112. *Thorax*. 2004;59(2):144-8.
 38. Nowak AK, Stockler MR, Byrne MJ. Assessing quality of life during chemotherapy for pleural mesothelioma: feasibility, validity, and results of using the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):3172-80.
 39. Nicklasson M, Bergman B. Validity, reliability and clinical relevance of EORTC QLQ-C30 and LC13 in patients with chest malignancies in a palliative setting. *Qual Life Res*. 2007;16(6):1019-28.
 40. Heining L, Ewig S, Behringer D. 5.6 Therapie von tumorassoziierten Komplikationen. In: Ewig S, Hecker EJ, Behringer DM (Hrsg.). *Lungenkrebs: Individuelle Therapie im zertifizierten Thoraxzentrum*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2015.
 41. Williams AC, Grant M, Tiep B, Kim JY, Hayter J. Dyspnea Management in Early Stage Lung Cancer: A Palliative Perspective. *J Hosp Palliat Nurs*. 2012;14(5):341-2.
 42. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst (DKFZ). Lungenkrebs: Behandlungsmöglichkeiten und Nebenwirkungen. Letzte Aktualisierung: 09. März 2023. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/lungenkrebs/behandlung-uebersicht.php>. [Zugriff am: 15.02.2024]

43. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 2.2. AWMF-Registernummer: 020-007OL - Juli. 2023. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_2/LL_Lungenkarzinom_Langversion_2.2.pdf. [Zugriff am: 23.04.2025]
44. Delbrück H. Welche Störungen, Beschwerden und Komplikationen können bei und nach der Strahlentherapie auftreten? Lungenkrebs – Rat und Hilfe für Betroffene und Angehörige 4 überarbeitete Auflage. Stuttgart: Verlag W. Kohlhammer; 2007.
45. American Cancer Society (ACS). Mouth Soreness and Pain. Letzte Aktualisierung: 24. Oktober 2024. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects/mouth-problems/mouth-sores.html>. [Zugriff am: 31.10.2024]
46. Luckett T, Reid KLP. Speech and language therapy in palliative care. In: Cherny NI, Fallon MT, Kaasa S, Portenoy RK, Currow D (Hrsg.). Oxford Textbook of Palliative Medicine Fifth Edition: Oxford University Press; 2015.
47. Mayo Clinic. Dysphagia: Symptoms and causes. Letzte Aktualisierung: 31. Juli 2024. Verfügbar unter: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/dysphagia/symptoms-causes/syc-20372028>. [Zugriff am: 15.02.2024]
48. Dehing-Oberije C, De Ruyscher D, Petit S, Van Meerbeeck J, Vandecasteele K, De Neve W. Development, external validation and clinical usefulness of a practical prediction model for radiation-induced dysphagia in lung cancer patients. *Radiother Oncol.* 2010;97(3):455-61.
49. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen Langversion 1.1. AWMF-Registernummer: 032/054OL - April 2017. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.1.pdf. [Zugriff am: 18.11.2024]
50. Albers JW, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower RC. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3(Cd005228).
51. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst (DKFZ). Neuropathie bei Krebspatienten - Beschwerden lindern. Letzte Aktualisierung: 19. Januar 2018. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/neuropathie/neuropathie-behandlung.php>. [Zugriff am: 15.02.2024]
52. Dalmau J. Carcinoma associated paraneoplastic peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67(1):4.
53. Hauber HP. Paraneoplastische Syndrome beim Lungenkarzinom. *Pneumologie.* 2011;65(6):347-58.
54. GO2 Foundation for Lung Cancer. Hair Loss. 2022. Verfügbar unter: <https://lungcanceralliance.org/treatments-and-side-effects/side-effect-management/hair-loss/>. [Zugriff am: 18.11.2024]
55. Arrieta O, Michel Ortega RM, Villanueva-Rodriguez G, Serna-Thome MG, Flores-Estrada D, Diaz-Romero C. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. *BMC Cancer.* 2010;10:50.

56. Cash TF. The psychology of hair loss and its implications for patient care. *Clin Dermatol.* 2001;19(2):161-6.
57. Williamson D, Gonzalez M, Finlay AY. The effect of hair loss on quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15(2):137-9.
58. Knoop H, Behringer D, Ewig S. Therapieassoziierte Komplikationen. In: Ewig S, Hecker EJ, Behringer DM (Hrsg.). *Lungenkrebs: Individuelle Therapie im zertifizierten Thoraxzentrum.* Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2015.
59. Paetz B, Benzinger-König B. Tumoren. *Chirurgie für Pflegeberufe 20*, völlig neu bearbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2004.
60. Gillissen A, Gütz S. Palliative Maßnahmen bei Lungenkrebs - Schmerztherapie, Symptomkontrolle, Zuwendung. *MMW - Fortschritte der Medizin (Ausgabe 44).* 2007.
61. EuroQol Group. EQ-5D – Terminology. Stand: Januar 2022. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/support/terminology/>. [Zugriff am: 18.11.2024]
62. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(5):365-84.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus, CPS \geq 5, HER2-negativ, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie). 2022.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression \geq 10 (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie). 2022.
65. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:70.
66. Chang VT, Hwang SS, Feuerman M, Kasimis BS. Symptom and quality of life survey of medical oncology patients at a veterans affairs medical center: a role for symptom assessment. *Cancer.* 2000;88(5):1175-83.
67. Miller K, Massie MJ. Chapter 42: Depressive Disorders. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R (Hrsg.). *Psycho-Oncology Second Edition: Oxford University Press, Inc.;* 2010.
68. Roth A, Weiss T. Chapter 40: Psychiatric Emergencies. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R (Hrsg.). *Psycho-Oncology Second Edition. New York: Oxford University Press Inc.;* 2010.
69. Mehnert A, Brahler E, Faller H, Harter M, Keller M, Schulz H, et al. Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3540-6.
70. Janelsins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry.* 2014;26(1):102-13.
71. Pendergrass JC, Targum SD, Harrison JE. Cognitive Impairment Associated with Cancer: A Brief Review. *Innov Clin Neurosci.* 2018;15(1-2):36-44.

72. Reid-Arndt SA, Yee A, Perry MC, Hsieh C. Cognitive and psychological factors associated with early posttreatment functional outcomes in breast cancer survivors. *J Psychosoc Oncol.* 2009;27(4):415-34.
73. Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience. *Oncol Nurs Forum.* 2012;39 (1):E31-40.
74. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological).* 1995;57(1):289-300.
75. Mehrotra DV, Adewale AJ. Flagging clinical adverse experiences: reducing false discoveries without materially compromising power for detecting true signals. *Statistics in Medicine.* 2012;31(18):1918-30.
76. Canadian Cancer Trials Group. Request for IPDE for IND.227 Phase II. 2024.
77. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. EMA/CHMP/539146/2013. Stand: 31. Januar 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf. [Zugriff am: 09.11.2024]
78. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 2004. Verfügbar unter: https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf. [Zugriff am: 18.11.2024]
79. Chu Q, Perrone F, Greillier L, Tu W, Piccirillo MC, Grosso F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in untreated advanced pleural mesothelioma in Canada, Italy, and France: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2023;402(10419):2295-306.
80. Piccirillo MC, Chu Q, Bradbury P, Tu W, Coschi CH, Grosso F, et al. Brief report: canadian cancer trials group IND. 227: A phase 2 randomized study of pembrolizumab in patients with advanced Malignant pleural mesothelioma (NCT02784171). *Journal of Thoracic Oncology.* 2023;18(6):813-9.
81. Piccirillo MC, Chu Q, Bradbury P, Tu W, Coschi CH, Grosso F, et al. Erratum to "Brief Report: Canadian Cancer Trials Group IND.227: A Phase II randomized study of pembrolizumab in patients with advanced malignant pleural mesothelioma (NCT02784171). [Journal of Thoracic Oncology Vol. 18 No. 6: 813-819]". *Journal of Thoracic Oncology.* 2024;19(11):1578-9.
82. ClinicalTrials.gov. NCT02784171 - Titel: A Phase II/III Randomized Study of Pembrolizumab in Patients With Advanced Malignant Pleural Mesothelioma. 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02784171>. [Zugriff am: 01.03.2024]
83. EU-CTR. 2016-002286-60 - Titel: A PHASE II/III RANDOMIZED STUDY OF PEMBROLIZUMAB IN PATIENTS WITH ADVANCED MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA. 2019. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002286-60>. [Zugriff am: 14.03.2025]
84. Merck & Co. Inc. Kenilworth NJ USA. Studienbericht KEYNOTE 483: A Phase 2/3 Randomized Study of Pembrolizumab in Patients With Advanced Malignant Pleural Mesothelioma. 2024.

85. Canadian Cancer Trials Group, National Cancer Institute of Naples. Studienbericht KEYNOTE 483: A Phase II/III Randomized Study of Pembrolizumab in Patients with Advanced Malignant Pleural Mesothelioma. Phase II Final Report. 2022.
86. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Publiziert durch: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). 2001.
87. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung der Modulvorlage in der Anlage II zum 5. Kapitel vom 16. Dezember 2021.

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 ²³] – 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

²³ 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 1947 to 2025 February 27	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28.02.2025	
Zeitsegment	1947 to 2025 February 27	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp mesothelioma/	36394
2	exp pleura mesothelioma/	11371
3	(mesotheliom* or MPM or PM).mp.	147255
4	(pleura* and (tumo?r* or neoplas* or cancer* or lesions* or malignan*)).mp.	91680
5	1 or 2 or 3 or 4	220157
6	exp pembrolizumab/	47552
7	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475*).mp. or 1374853-91-4.rn.	49379
8	6 or 7	49379
9	5 and 8	1915
10	(random* or double-blind*).tw. or placebo.mp.	2483301
11	9 and 10	224

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to February 27, 2025	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28.02.2025	
Zeitsegment	1946 to February 27, 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp mesothelioma/	16327
2	exp Pleural Neoplasms/	17380
3	(mesotheliom* or MPM or PM).mp.	99172
4	(pleura* and (tumo?r* or neoplas* or cancer* or lesions* or malignan*)).mp.	44157
5	1 or 2 or 3 or 4	131264
6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475*).mp. or 1374853-91-4.rn.	11570
7	5 and 6	175

#	Suchbegriffe	Ergebnis
8	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1239145
9	7 and 8	20

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2025
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	28.02.2025
Zeitsegment	January 2025; 2005 to February 26, 2025; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Exp mesothelioma/	348
2	exp pleural neoplasms/	471
3	(mesotheliom* or MPM or PM).mp.	8989
4	(pleura* and (tumo?r* or neoplas* or cancer* or lesions* or malignan*)).mp.	2897
5	1 or 2 or 3 or 4	11146
6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	3862
7	5 and 6	68

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced	
Datum der Suche	28.02.2025	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	pleura OR pleural OR mesothelioma OR MPM OR PM
	Intervention/treatment:	Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475
	Other terms	
Treffer	46	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	28.02.2025
Suchstrategie	(pleura* OR mesotheliom* OR MPM OR PM) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR (MK 3475) OR MK3475 OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475)
Treffer	16

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Es wurden keine im Volltext gesichteten Publikationen ausgeschlossen (siehe Abbildung 2).

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	46	45 (Nr. 1 – 45)	1
EU-CTR	16	15 (Nr. 46 – 60)	1
Summe	62	60	2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT02399371	A Phase II Study of the Anti-PD-1 Antibody Pembrolizumab in Patients With Malignant Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 3-31. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02399371	Nicht E5: anderer Studientyp
2.	NCT02414269	A Phase I/II Clinical Trial of Malignant Pleural Disease Treated With Autologous T Cells Genetically Engineered to Target the Cancer-Cell Surface Antigen Mesothelin. ClinicalTrials.gov. 5-05. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02414269	Nicht E5: anderer Studientyp
3.	NCT02628067	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects With Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). ClinicalTrials.gov. 2-18. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02628067	Nicht E5: anderer Studientyp
4.	NCT02661100	A Phase I/II Trial of CDX-1401 (a Vaccine Consisting of a Human Monoclonal Antibody Specific for DEC-205, Fused to Full-length Tumor Antigen NY-ESO-1) in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02661100	Nicht E5: anderer Studientyp

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
5.	NCT02707666	A Pilot Window-of-opportunity Study of the Anti-PD-1 Antibody Pembrolizumab in Patients With Resectable Malignant Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2-25. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02707666	Nicht E5: anderer Studientyp
6.	NCT02758587	A Phase I/IIA Study to Assess Safety, Tolerability and Preliminary Activity of the Combination of FAK (Defactinib) and PD-1 (Pembrolizumab) Inhibition in Patients With Advanced Solid Malignancies (FAK-PD1). ClinicalTrials.gov. 7-04. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02758587	Nicht E5: anderer Studientyp
7.	NCT02903914	Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Escalating Oral Doses of the Arginase Inhibitor INCB001158 (Formerly Known as CB1158) as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 9-14. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02903914	Nicht E5: anderer Studientyp
8.	NCT02959463	Phase I Trial of Adjuvant Pembrolizumab After Radiation Therapy for Lung-Intact Malignant Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02959463	Nicht E5: anderer Studientyp
9.	NCT02991482	A Multicentre Randomised Phase III Trial Comparing Pembrolizumab Versus Standard Chemotherapy for Advanced Pre-treated Malignant Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 9-12. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02991482	Nicht E1: andere Population
10.	NCT03126630	Phase 1 Safety Run-In and Phase 2 Randomized Clinical Trial of Anetumab Ravtansine and Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Pembrolizumab Alone for Mesothelin-Positive Malignant Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 0-04. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03126630	Nicht E2: andere Intervention
11.	NCT03175172	A Phase 2 Single-arm Study to Evaluate Safety and Efficacy of CRS-207 With Pembrolizumab in Adults With Previously-Treated Malignant Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 5-31. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03175172	Nicht E5: anderer Studientyp
12.	NCT03233724	Phase I/II Evaluation of Oral Decitabine/Tetrahydropyridine as Epigenetic Priming for Pembrolizumab Immune Checkpoint Blockade in Inoperable Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancers, Esophageal Carcinomas, or Pleural Mesotheliomas. ClinicalTrials.gov. 4-11. [Zugriffsdatum: 28.02.2025].	Nicht E5: anderer Studientyp

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03233724	
13.	NCT03277352	A Phase 1/2 Safety and Efficacy Study of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03277352	Nicht E5: anderer Studientyp
14.	NCT03393858	A Prospective Study of Combination of Anti-PD-1 Plus Autologous DC-CIK Cell Immunotherapy and Hyperthermia for Patients With Advanced Malignant Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03393858	Nicht E5: anderer Studientyp
15.	NCT03546426	Pembrolizumab Plus Autologous Dendritic Cell Vaccine in Patients with PD-L1 Negative Advanced Mesothelioma Who Have Failed Prior Therapies. ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03546426	Nicht E5: anderer Studientyp
16.	NCT03644550	Phase II Study of the Anti-Mesothelin Immunotoxin LMB-100 Followed by Pembrolizumab in Malignant Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2-04. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03644550	Nicht E5: anderer Studientyp
17.	NCT03654833	Mesothelioma Stratified Therapy (MiST): A Stratified Multi-arm Phase IIa Clinical Trial to Enable Accelerated Evaluation of Targeted Therapies for Relapsed Malignant Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 1-28. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03654833	Nicht E5: anderer Studientyp
18.	NCT03760575	Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy and Image-Guided Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma (MPM). ClinicalTrials.gov. 1-10. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03760575	Nicht E5: anderer Studientyp
19.	NCT03881488	A Phase 1, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of CTX-471 Administered Either as a Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab in Patients With Inadequate Responses to PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitors in Metastatic or Locally Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 5-17. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03881488	Nicht E5: anderer Studientyp
20.	NCT04056026	A Single Dose FMT Infusion From a Healthy Family Donor Via Colonoscopy as an Adjunct to Keytruda for the Benefit of Improving Efficacy of Immunotherapy for	Nicht E5: anderer Studientyp

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Metastatic Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 9-18. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04056026	
21.	NCT04153565	A Phase Ib Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Cisplatin and Pemetrexed in Treatment-naive Participants With Advanced Malignant Pleural Mesothelioma (KEYNOTE-A17).. ClinicalTrials.gov. 2-09. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04153565	Nicht E5: anderer Studientyp
22.	NCT04166734	Pembrolizumab and Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 1-26. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04166734	Nicht E5: anderer Studientyp
23.	NCT04201145	Phase IA-IB Open-label, Non-randomized, Neoadjuvant Treatment With Combination Pembrolizumab and Defactinib for Patients With Surgically Resectable Malignant Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 0-09. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04201145	Nicht E1: andere Population
24.	NCT04234113	A Multicenter Open-label Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of SO-C101 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 6-13. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04234113	Nicht E5: anderer Studientyp
25.	NCT04287829	PEMbrolizumab Plus Lenvatinib In Second Line And Third Line Malignant Pleural MEsotheLioma Patients(PEMMELA). ClinicalTrials.gov. 3-01. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04287829	Nicht E5: anderer Studientyp
26.	NCT04301011	A Phase 1/2a, Multicenter, Open-label Trial of TBio-6517, an Oncolytic Vaccinia Virus, Administered Alone and in Combination With Pembrolizumab, in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 6-02. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04301011	Nicht E5: anderer Studientyp
27.	NCT04631731	Risk Factors of Immune-ChEckpoint Inhibitors MEdiated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity. ClinicalTrials.gov. 2-15. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04631731	Nicht E3: andere Vergleichstherapie
28.	NCT04897022	Phase I Dose Escalation and Local Control Study of Pembrolizumab + Intensity-Modulated Pleural Radiation	Nicht E5: anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Therapy (IMPRINT) for Malignant Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 8-10. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04897022	Studientyp
29.	NCT04913337	A Phase 1/2 Dose Escalation/Expansion Study of NGM707 As Monotherapy and in Combination with Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 6-09. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04913337	Nicht E5: anderer Studientyp
30.	NCT04914897	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 Lung Cancer or Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 9-23. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04914897	Nicht E5: anderer Studientyp
31.	NCT05070247	An Open-label, Dose Escalation and Expansion, Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Preliminary Antitumor Activity of TAK-500, a Novel Stimulator of Interferon Genes Agonist, as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 4-14. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05070247	Nicht E5: anderer Studientyp
32.	NCT05071014	A Phase 1 Study of Pembrolizumab Plus Cryoablation in Patients With Unresectable Mesotheliomas. ClinicalTrials.gov. 9-24. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05071014	Nicht E5: anderer Studientyp
33.	NCT05086692	A Phase 1/2 Open Label, Dose Escalation and Expansion Study of MDNA11, IL-2 Superkine, Administered Alone or in Combination With Immune Checkpoint Inhibitor in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 8-27. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05086692	Nicht E2: andere Intervention
34.	NCT05215574	A Phase 1 Dose Escalation/Dose Finding Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab or Pembrolizumab and NGM438 in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 3-31. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05215574	Nicht E5: anderer Studientyp
35.	NCT05311618	A Phase 1/1b Dose Escalation/Expansion Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 5-11. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter:	Nicht E5: anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05311618	
36.	NCT05425576	Phase 2 Trial of TGF- β Inhibition (OT-101) With Anti-PD-1 (Pembrolizumab) in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) Failing to Achieve or Maintain Response to Checkpoint Inhibition. ClinicalTrials.gov. 5-06. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05425576	Nicht E5: anderer Studientyp
37.	NCT05544929	A Phase I, Open-label, Multi-center Study of KFA115 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Select Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 0-26. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05544929	Nicht E5: anderer Studientyp
38.	NCT05579366	Phase 1/2 Study of Rina-S in Patients With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-07. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05579366	Nicht E5: anderer Studientyp
39.	NCT05627960	FIH Phase 1A /1B Study of AG01 Antibody Against Progranulin/GP88 in Advanced Solid Tumor Malignancies With Expansion Cohorts in Advanced Triple Negative Breast Ca, Hormone Resistant Breast Ca, Non Small Cell Lung Cancer and Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2-14. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05627960	Nicht E5: anderer Studientyp
40.	NCT05714553	A Phase Ib/II Open Label, Multi-arm, Parallel Cohort Dose Finding and Expansion Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of NUC-3373, a Nucleotide Analogue, Given in Combination With Standard Approved Agents in Patients With Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 3-08. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05714553	Nicht E5: anderer Studientyp
41.	NCT05732831	A Phase 1/2, Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Preliminary Anti-tumor Activity of TNG462 as a Single Agent and in Combination in Patients With MTAP-deleted Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 5-26. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05732831	Nicht E5: anderer Studientyp
42.	NCT06155279	Phase II Study of Pembrolizumab in Combination With Cisplatin or Carboplatin and Pemetrexed as Induction Chemo+Immunotherapy in Resectable Epithelioid and Biphasic Pleural Mesothelioma (CHIMERA Study). ClinicalTrials.gov. 1-06. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06155279	Nicht E5: anderer Studientyp
43.	NCT06318286	First-line Pembrolizumab Plus Platinum Doublet Chemotherapy With Lenvatinib in Unresectable Malignant	Nicht E5: anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Pleural Mesothelioma : Multi-Institutional, Single-Arm Phase 2 Trial. ClinicalTrials.gov. 3-13. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06318286	Studientyp
44.	NCT06444815	A Phase 1/1b Study of VET3-TGI Administered Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 9-16. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06444815	Nicht E5: anderer Studientyp
45.	NCT06789172	A Phase 1, Open-label, Multicenter, Dose-escalation and Cohort Expansion Study of OKN4395, a Dual Antagonist of EP2 and EP4 Prostanoid Receptors, As Monotherapy and in Combination with Pembrolizumab, in Patients with Advanced Solid Tumours.. ClinicalTrials.gov. 1-23. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06789172	Nicht E5: anderer Studientyp
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
46.	2015-002067-41	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002067-41	Nicht E5: anderer Studientyp
47.	2015-003928-31	A Phase I/IIA Study to Assess Safety, Tolerability and Preliminary Activity of the Combination of FAK (Defactinib) and PD-1 (Pembrolizumab) Inhibition in Patients with Advanced Solid Malignancies. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003928-31	Nicht E5: anderer Studientyp
48.	2016-002062-31	A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus standard chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002062-31	Nicht E1: andere Population
49.	2017-003353-41	Mesothelioma Stratified Therapy (MiST) A stratified multi-arm phase IIa clinical trial to enable accelerated evaluation of targeted therapies for relapsed malignant mesothelioma.. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003353-41	Nicht E5: anderer Studientyp
50.	2020-005331-78	A Phase 2 non-randomized, open-label, multi-cohort, multi center study assessing the clinical benefit of SAR444245	Nicht E5: anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		(THOR-707) combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with lung cancer or pleural mesothelioma. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005331-78	Studientyp
51.	2014-003090-42	REACTION: A phase II study of etoposide and cis/carboplatin with or without pembrolizumab in untreated extensive small cell lung cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003090-42	Nicht E1: andere Population
52.	2015-005007-86	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005007-86	Nicht E1: andere Population
53.	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-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005008-27	Nicht E1: andere Population
54.	2017-001912-13	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleuceel in Subjects with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) (ZUMA-5). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001912-13	Nicht E1: andere Population
55.	2018-003367-58	Targeting non-Luminal disease by PAM50 with pembrolizumab + paclitaxel in Hormone Receptor-positive/HER2-negative advanced/metastatic breast cancer, who have progressed on or after CDK 4/6 inhibitor treatment (TATEN trial). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003367-58	Nicht E1: andere Population
56.	2019-002013-20	A Phase 1/2 Study of ALKS 4230 Administered Subcutaneously as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors (ARTISTRY-2). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002013-20	Nicht E2: andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
57.	2019-002463-10	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Pralsetinib versus Standard of Care for First Line Treatment of RET fusion-positive, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002463-10	Nicht E1: andere Population
58.	2019-002560-28	PEMbrolizumab Plus Lenvatinib In Second Line And Third Line Malignant Pleural MEsotheLioma Patients.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002560-28	Nicht E1: andere Population
59.	2020-000493-15	Dose tapering and Early Discontinuation to InCreAse cosT-effectIveness Of immunotherapy for Non-small cell lung carcinoma trial number 1. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000493-15	Nicht E1: andere Population
60.	2020-001097-29	Rescue by radiotherapy and anti-CTLA4/PD-1 after failure of anti-PD-1 therapy in metastatic NSCLC patients, a proof-of-concept study.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 28.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001097-29	Nicht E1: andere Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-90 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 4-90 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 483 (IND.227)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die primären Studienziele der Studie sind der Vergleich des progressionsfreie Überleben (Phase II) und des Gesamtüberleben (Phase III) bei Patient:innen mit fortgeschrittenem malignem Pleuramesotheliom, die mit Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie behandelt wurden gegenüber denen, die nur mit Platin-Chemotherapie behandelt wurden.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, aktiv-kontrollierte, parallele, offene multizentrische Phase II/III Studie, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei Patient:innen mit fortgeschrittenem malignem Pleuramesotheliom, die eine Erstlinienbehandlung erhalten, nachzuweisen.</p> <p><u>Phase II (Zuteilungsverhältnis 1:1:1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm 1: Cisplatin 75 mg/m² Q3W + Pemetrexed 500 mg/m² Q3W für bis zu 6 Zyklen • Arm 2: Cisplatin 75 mg/m² Q3W + Pemetrexed 500 mg/m² Q3W + Pembrolizumab 200 mg Q3W für bis zu 6 Zyklen • Arm 3: Pembrolizumab 200 mg Q3W für bis zu 35 Zyklen <p><u>Phase III (Zuteilungsverhältnis 1:1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm 1: Cisplatin 75 mg/m² Q3W + Pemetrexed 500 mg/m² Q3W für bis zu 6 Zyklen • Arm 2: Cisplatin 75 mg/m² Q3W + Pemetrexed 500 mg/m² Q3W + Pembrolizumab 200 mg Q3W für bis zu 6 Zyklen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 2 vom 11.04.2018:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wechsel von Phase II zu Phase II/III • Gesamtüberleben als primärer Endpunkt für Phase III • PFS als sekundärer Endpunkt für Phase III • Ergänzung von Interimsanalysen für Phase III <p><u>Amendment 3 vom 03.01.2019:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RECIST 1.1 wird für primäre und sekundäre Endpunkte verwendet, iRECIST für explorative Endpunkte • Klärung der Zulassungskriterien, Messung des Pleuratumors

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Amendment 6 vom 21.06.2021:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Stratifizierungsfaktor der PD-L1 Expression wird als exploratives Zielkriterium verwendet
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Histologisch bestätigtes malignes Pleuramesotheliom. • Patient:innen durften eine Standardchemotherapie mit Pemetrexed und Cisplatin (oder Carboplatin nach Genehmigung durch das CCTG) erhalten und hatten keine Kontraindikationen für eine Standardchemotherapie. • Inoperable fortgeschrittene und/oder metastasierte Erkrankung, die mit Standardtherapien nicht geheilt werden kann • Zellulärer Tumorblock aus dem Primärtumor oder dem metastasierten Tumor verfügbar und die Zustimmung zur Freigabe des Blocks/der kürzlich geschnittenen Objektträger für korrelative Analysen, Zustimmung des Zentrums bzw. des/der Patholog:in zur Einreichung der Probe(n). • Radiologisch dokumentierte Erkrankung. Mindestens eine Lokalisation der Erkrankung muss nach mRECIST oder RECIST 1.1 eindimensional messbar sein. • ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1. • Alter ≥ 18 Jahre. • Keine vorherige Chemotherapie für ein beliebiges Stadium einer fortgeschrittenen/metastasierten Erkrankung erhalten haben. Patient:innen, die zuvor eine (neo)adjuvante systemische Chemotherapie auf Cisplatinbasis erhalten haben, müssen die letzte Dosis der Chemotherapie mindestens 12 Monate vor der Registrierung erhalten haben. • Keine zielgerichtete Therapie mit Small Molecules, Immuntherapien und Virustherapien, biologische Therapien und Angiogenesehemmer bei fortgeschrittener/metastasierter Erkrankung oder eine vorherige Immuntherapie in einem beliebigen Stadium der Erkrankung. • Keine vorherige Strahlentherapie des Thorax, es sei denn, es wurde ein eindeutiges Fortschreiten der Krankheit nachgewiesen und mit CCTG bestätigt. • Verwendung einer zuverlässigen Methode zur Kontrazeption bei Männern im zeugungsfähigen und Frauen im gebärfähigen Alter. • Negativer Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose einer Immunschwäche oder systemische Steroidtherapie (in Dosen von mehr als 10 mg Prednison oder Äquivalent) oder eine andere Form der immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen vor der ersten und jeder Dosis der Studienbehandlung erhalten haben • Aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten 3 Jahren eine systemische Behandlung erforderte (d. h. mit krankheitsmodifizierenden Mitteln, Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Arzneimitteln) oder eine allogene Transplantation in der Vorgeschichte • Bekannte aktive ZNS-Metastasen und/oder karzinomatöse Meningitis. • Patient:innen mit unbehandelten und/oder unkontrollierten kardiovaskulären Erkrankungen und/oder symptomatischen Herzfunktionsstörungen (einschließlich medikamentös behandlungsbedürftiger ventrikulärer Arrhythmien, atrioventrikulärer Leitungsstörungen zweiten oder dritten Grades) oder instabiler Angina pectoris, kongestiver Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt innerhalb des letzten Jahres. Teilnehmer mit einer signifikanten kardialen Vorgeschichte, einschließlich Bluthochdruck, auch wenn dieser kontrolliert ist, sollten eine LVEF $\geq 50\%$ haben. • Erhalt eines Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor dem geplanten Beginn der Studientherapie. • Bekannte Überempfindlichkeit gegen die Bestandteile der Studienmedikation oder deren Analoga • Andere maligne Erkrankungen in der Vorgeschichte, es sei denn, es wurde eine kurative Therapie (d. h. Resektion, Bestrahlung usw.) durchgeführt und es war keine gleichzeitige Krebstherapie erforderlich. • Schwere/unkontrollierbare Tumorschmerzen, die eine Bestrahlung vor Beginn der systemischen Therapie erforderlich machten. • Anzeichen einer interstitiellen Lungenerkrankung oder eine bekannte Vorgeschichte oder Anzeichen einer aktiven nicht-infektiösen Pneumonitis. • Gleichzeitige Behandlung mit anderen Prüfpräparaten oder Krebsmedikamenten. • Schwangere oder stillende Frauen oder solche, die während der voraussichtlichen Dauer der Studie ein Kind erwarten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 54 Zentren in 3 Ländern durchgeführt: Frankreich, Italien und Kanada.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Phase II:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm 1: Cisplatin 75 mg/m² Q3W + Pemetrexed 500 mg/ m² Q3W für bis zu 6 Zyklen • Arm 2: Cisplatin 75 mg/m² Q3W + Pemetrexed 500 mg/m² Q3W + Pembrolizumab 200 mg Q3W für bis zu 6 Zyklen • Arm 3: Pembrolizumab 200 mg Q3W für bis zu 35 Zyklen <p><u>Phase III:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm 1: Cisplatin 75 mg/m² Q3W + Pemetrexed 500 mg/ m² Q3W für bis zu 6 Zyklen • Arm 2: Cisplatin 75 mg/m² Q3W + Pemetrexed 500 mg/m² Q3W + Pembrolizumab 200 mg Q3W für bis zu 6 Zyklen
6	Zielkriterien	
6a	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>Phase II:</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS gemäß modifiziertem RECIST 1.1 für Mesotheliome (mRECIST) <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS • ORR • DOR • Sicherheit • EORTC QLQ-LC13, EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS • OS, PFS und ORR in Bezug auf PD-L1 Expression Status <p>Phase III:</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS • ORR • DOR • Sicherheit • EORTC QLQ-LC13, EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS • OS, PFS und ORR in Bezug auf PD-L1 Expression Status
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b

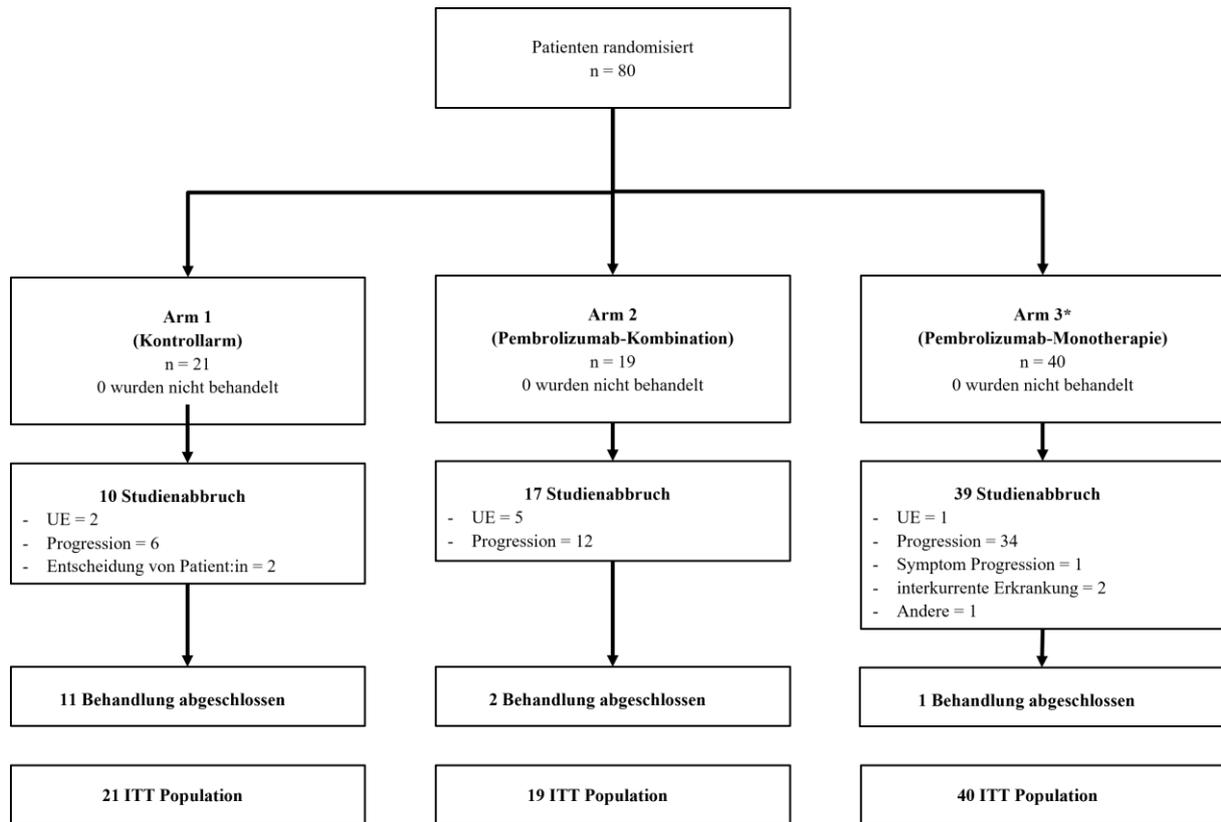
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Phase II</p> <p>Das mediane PFS für Arm 1 wurde auf 7,5 Monate geschätzt. Um einen Anstieg des medianen PFS auf 11,5 Monate (HR=0,65) durch einen der experimentellen Behandlungsarme mit 80% Power auf einem 1-seitigen 0,2 α-Niveau nachzuweisen, müssten mindestens 63 Ereignisse in den drei Behandlungsarmen beobachtet werden. Die erforderliche Anzahl von Ereignissen würde durch die Rekrutierung von bis zu 126 Patient:innen (42 pro Arm) während der 24-monatigen Rekrutierungsphase mit einer Nachbeobachtungszeit von 8 Monaten erreicht.</p> <p>Etwa 126 Patient:innen werden im Verhältnis 1:1:1 auf 3 Behandlungsarme randomisiert mit dem Stratifizierungsfaktor histologischem Subtyp (epitheloid vs. Nicht-Epitheloid).</p> <p>Phase III</p> <p>Das mediane OS für Arm 1 wird auf 16 Monate geschätzt. Um einen Anstieg des medianen OS auf 22,9 Monate (HR=0,70) durch Arm 2 mit einer Power von ca. 90% bei einem zweiseitigen α-Niveau von 0,05 nachzuweisen, müssten mindestens 334 Ereignisse aus zwei Behandlungsarmen beobachtet werden. Die erforderliche Anzahl von Ereignissen würde durch den Einschluss von insgesamt bis zu 430 Patienten während der 34-monatigen Rekrutierungsphase mit 31 Monaten Nachbeobachtungszeit erreicht werden. Unter der Annahme, dass 10 Patient:innen vorzeitig aus der Studie ausscheiden, würde die endgültige Stichprobengröße 440 randomisierten Patient:innen betragen (220 pro Arm).</p> <p>Wenn das Erfolgskriterium für das OS erfüllt ist, werden 70% seines α-Niveaus (zweiseitig 0,035) durch die BICR auf das PFS und 30% seines α-Niveaus (zweiseitig 0,015) durch die BICR auf die ORR übertragen. Das mediane PFS für Arm 1 wird auf 7 Monate geschätzt. Um einen Anstieg des medianen PFS auf 10 Monate (HR=0,70) durch Arm 2 mit einer Power von ca. 90,6% auf einem zweiseitigen α-Niveaus von 0,035 nachzuweisen, müssten mindestens 376 Ereignisse aus zwei Behandlungsarmen mit insgesamt 440 randomisierten Patient:innen beobachtet werden, wobei eine jährliche Abbrecherquote von 13% angenommen wird. Bei 440 randomisierten Patient:innen beträgt die Aussagekraft für ORR auf einem zweiseitigen 0,015 α-Niveaus etwa 87,5%, um einen 17%igen Unterschied zwischen einer zugrunde liegenden ORR von 43% in Arm 1 und 60% in Arm 2 nachzuweisen.</p> <p>Etwa 440 Patient:innen werden im Verhältnis 1:1 auf 2 Behandlungsarme randomisiert mit dem</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Stratifizierungsfaktor histologischem Subtyp (epitheloid vs. Nicht-Epitheloid).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Phase II</p> <p>Die Interimsanalyse der Phase II, die auf der 16-wöchigen Krankheitskontrollrate basiert, wurde im November 2017 durchgeführt, um festzustellen, ob einer oder alle Behandlungsarme abgebrochen werden sollten. Insgesamt 60 randomisierte Patient:innen (21 Arm 1, 19 Arm 2 und 20 Arm 3) wurden in die Interimsanalyse der Phase II einbezogen.</p> <p>Phase III</p> <p>Die Interimsanalyse wird 11 Monate nach der Randomisierung des letzten Patienten bzw. der letzten Patientin durchgeführt mit dem primären Ziel der Wirksamkeitsanalyse für OS, PFS und ORR.</p> <p>Die Finale Analyse für das OS wird nach etwa 334 Ereignissen durchgeführt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung und die Datenerfassung werden über das webbasierte, passwortgeschützte elektronische Datenerfassungssystem des Sponsors vorgenommen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach dem folgenden Faktor stratifiziert: <ul style="list-style-type: none"> • histologischem Subtyp (epitheloid vs. nicht-epitheloid)
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 Randomisierung und die Datenerfassung werden über das webbasierte, passwortgeschützte elektronische Datenerfassungssystem des Sponsors vorgenommen.
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?	Alle Registrierungen und Randomisierungen werden über das webbasierte, passwortgeschützte elektronische Datenerfassungssystem des Sponsors vorgenommen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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?	<p>a) nein b) nein c) ja, die Bewertung von PFS und ORR durch den zentralen Review erfolgte verblindet</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Wirksamkeitsanalysen basierten auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patient:innen umfasst. Die Patient:innen werden in die Behandlungsgruppe zugeordnet, in die sie randomisiert worden waren.</p> <p><u>OS/PFS:</u> Test mit stratifizierter Log-Rank-Test. Schätzung mithilfe von stratifiziertes Cox-Modell mit der Efron-Methode zur Bindungskorrektur.</p> <p><u>ORR:</u> Die stratifizierte Methode von Miettinen und Nurminen wurde für den Vergleich der ORR zwischen den Behandlungsarmen verwendet.</p> <p><u>Sicherheit:</u> Sicherheitszielkriterien wurden deskriptiv ausgewertet. Spezielle Sicherheitsendpunkte wurden zudem mit der Gruppendifferenz sowie dem KI ausgewertet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen wurden für die folgenden Variablen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region (EU vs. Nicht-EU) • ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) • Erste Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) • PD-L1 CPS (positiv vs. negativ) • Altersklassen (<65 Jahre, ≥65 Jahre) (<65 Jahre, 65-74, 75-84, ≥85 Jahre) • Geschlecht (weiblich vs. männlich) • Ethnie (weiß vs. alle anderen) • Raucherstatus (nie, aktuell/früher) • Histologischer Subtyp (epitheloid vs. Nicht-Epitheloid)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><u>Phase II:</u> Arm 1 vs. Arm 2 vs. Arm 3 a) 21 vs. 19 vs. 40* b) 21 vs. 19 vs. 40* c) 21 vs. 19 vs. 40*</p> <p>*Nur die zugewiesenen Zahlen in Summe erfasst. 20 Patient:innen zu Phase II und 20 Patient:innen außerhalb von Phase II/III.</p> <p><u>Phase III:</u> Arm 1 vs. Arm 2 a) 218 vs. 222 b) 211 vs. 222 c) 218 vs. 222</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Visite der ersten Patientin oder des ersten Patienten: 15.11.2016 Letzte Visite der letzten Patientin oder des letzten Patienten: 16.09.2022
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufende Studie
a: nach CONSORT 2010.		

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



*Nur die zugewiesenen Zahlen in Summe erfasst. 20 Patient:innen zu Phase 2 und 20 Patient:innen außerhalb von Phase 2/3.

Abbildung 37: Flow-Chart der Phase II der Studie KEYNOTE 483

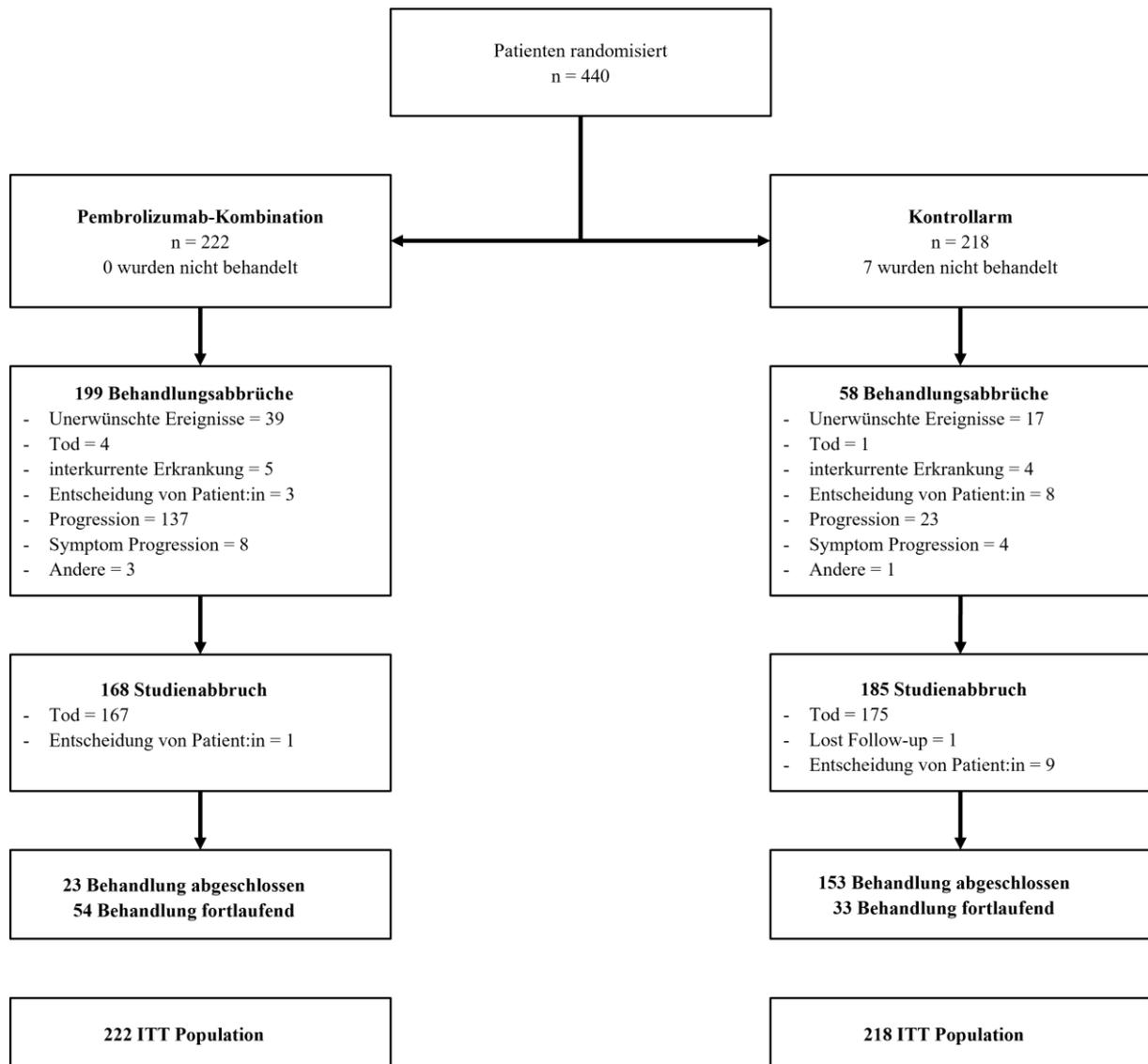


Abbildung 38: Flow-Chart der Phase III der Studie KEYNOTE 483

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 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 483

Studie: KEYNOTE 483

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase 2/3 Randomized Study of Pembrolizumab in Patients With Advanced Malignant Pleural Mesothelioma	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In dieser offenen Studie waren Patient:innen nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In dieser offenen Studie waren behandelnde Personen nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 483 (Phase II + Phase III) basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der

Studie KEYNOTE 483 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser offenen Studie waren Patient:innen und behandelnde Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 483 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 483 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 483 als niedrig eingestuft. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 483 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Die Folgetherapien, die die Patient:innen erhielten, entsprechen den im deutschen Versorgungskontext in der jeweiligen Therapielinie gebräuchlichen Therapien und weisen keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen auf. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 483 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Patient:innen und Prüfärzt:innen nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 483 als niedrig eingestuft. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 483 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Patient:innen und Prüfärzt:innen nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat auf diesen Endpunkt jedoch keinen Einfluss, da die Beurteilung durch ein BICR erfolgt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Progressionsfreies Überleben als niedrig bewertet.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustands**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgte durch unverblindete Patient:innen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Phase III der Studie KEYNOTE 483 als niedrig eingestuft.

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgte durch unverblindete Patient:innen. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Rücklaufquoten sind nach Woche 9 relativ gering, weshalb das Verzerrungspotenzial als hoch angesehen wird.

Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer:innen

In der Phase III der Studie KEYNOTE 483 liegen die Rücklaufquoten bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS) zu Baseline in beiden Studienarmen bei nahezu 100 %.

Follow-up Verluste

Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm bleiben die Rücklaufquoten bis Woche 9 auf einem hohen Niveau. Zwischen den Behandlungsarmen zeigen sich ab Woche 9 höhere Rücklaufquoten im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm, dies lässt sich anhand von Krankheitsprogression 14,9 % der Patient:innen im Kontrollarm erklären. Weitere fehlende Beobachtungen lassen sich ab Woche 12 durch die Beendigung der Studienmedikation erklären. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Studienarmen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und der EQ-5D VAS, befindet sich in Anhang 4-G.

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

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch unverblindete Patient:innen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Phase III der Studie KEYNOTE 483 als hoch eingestuft.

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch unverblindete Patient:innen. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Rücklaufquoten sind nach Woche 9 relativ gering, weshalb das Verzerrungspotenzial als hoch angesehen wird.

Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer:innen

In der Phase III der Studie KEYNOTE 483 liegen die Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Studienarmen bei nahezu 100 %.

Follow-up Verluste

Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm bleiben die Rücklaufquoten bis Woche 9 auf einem hohen Niveau. Zwischen den Behandlungsarmen zeigen sich ab Woche 9 höhere Rücklaufquoten im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm, dies lässt sich anhand von Krankheitsprogression 14,9 % der Patient:innen im Kontrollarm erklären. Weitere fehlende Beobachtungen lassen sich ab Woche 12 durch die Beendigung der Studienmedikation erklären. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Studienarmen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 befindet sich in Anhang 4-G.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch eingestuft.

Endpunkt: Nebenwirkungen (Gesamtraten, gegliedert nach SOC und PT, AEOSI)**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Phase II- als auch der Phase III- Kohorte der Studie KEYNOTE 483 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Phase II- als auch der Phase III- Kohorte der Studie KEYNOTE 483 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist auszugehen. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in der Phase II- als auch der Phase III-Kohorte der Studie KEYNOTE 483 ist somit als niedrig anzusehen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse

Siehe separates Dokument.